

AWMF Registernummer

002/032

S3-Leitlinie

**Gesundheitsüberwachung
bei Beryllium-Exposition
und
diagnostisches Vorgehen bei
berylliumassoziierter
Erkrankung**

LEITLINIE

ISBN-Nr: 978-3-9811784-7-0

baua:
Bundesanstalt für Arbeitsschutz
und Arbeitsmedizin



DG
epi

 **DGUV**
Deutsche Gesetzliche
Unfallversicherung
Spitzenverband



VDPW

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie	5
1.1 Herausgeber	5
1.1.1 Federführende Fachgesellschaft(en), Organisationen	5
1.1.2 Redaktion, Koordination und Gestaltung	5
1.2 Verantwortlichkeiten	6
1.2.1 Autoren/-innen dieser Leitlinie	6
1.2.2 Methodische Begleitung	7
1.2.3 Arbeitsgruppen	7
2 Einführung	8
2.1 Geltungsbereich und Zweck	8
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	8
2.1.2 Adressaten	9
2.1.3 Verbreitung und Implementierung der Leitlinien	9
2.1.4 Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte	9
2.1.5 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	9
2.2 Grundlagen der Methodik	11
2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford	11
2.2.2 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 2009)	14
2.2.3 Schema der Empfehlungsgraduierung	14
2.3 Verwendete Abkürzungen	15
3 Hintergrund	17
3.1 Exposition (Schlüsselfragen 1–3)	17
3.1.1 Schlüsselfrage 1: An welchen Arbeitsplätzen bzw. unter welchen Arbeitsbedingungen besteht eine arbeitsplatzspezifische Beryllium-Exposition (inkl. Bystander)?	17
3.1.1.1 Geschichtliches	17
3.1.1.2 Chemische Eigenschaften, Gewinnung, Legierung	17
3.1.1.3 Umweltexpositionen mit Relevanz zur Arbeitsumwelt	19
3.1.1.4 Industrielle Anwendung	20

3.1.2	Schlüsselfrage 2: Wie wird die Beryllium-Exposition gemessen?	24
3.1.2.1	Sammelverfahren und Messstrategie	24
3.1.2.2	Analyseverfahren für Beryllium in Humanproben	25
3.1.2.3	Luftgetragene und auf Oberflächen deponierte Stäube/allgemeine analytische Parameter	26
3.1.2.4	Epidemiologische Forschung.....	27
3.1.3	Schlüsselfrage 3: Wie hoch sind diese Be-Expositionen?.....	27
4	Konsenterte und abgestimmte Empfehlungen	32
4.1	Diagnostik (Schlüsselfragen 4 und 6).....	32
4.1.1	Schlüsselfrage 4: Wie kann eine Beryllium-Sensibilisierung diagnostiziert werden?	32
4.1.2	Schlüsselfrage 6: Wie kann eine chronische Berylliose (CBD) definiert und diagnostiziert werden?	35
4.2	Dosis-Wirkungsbeziehung (Schlüsselfrage 5 und 7).....	42
4.2.1	Schlüsselfrage 5: Welche Höhe an Beryllium-Exposition ist mit dem Risiko verbunden, eine Beryllium-Sensibilisierung (BeS) zu entwickeln?.....	42
4.2.2	Schlüsselfrage 7: Welche Beryllium-Expositionen sind mit dem Risiko verbunden, eine chronische Berylliose (CBD) zu entwickeln?.....	45
4.3	Prognose (Schlüsselfragen 8 und 9).....	49
4.3.1	Schlüsselfrage 8: Wie hoch ist das Risiko, bei einer Beryllium-Sensibilisierung eine chronische Berylliose zu entwickeln?.....	49
4.3.2	Schlüsselfrage 9: 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?.....	51
5	Forschungsfragen	53
6	Evidenztabellen.....	55
6.1	Diagnostik Evidenztable (Schlüsselfrage 4).....	55
6.2	Diagnostik Evidenztable (Schlüsselfrage 6).....	57
6.3	Dosis-Wirkungsbeziehung Evidenztable (Schlüsselfragen 5 + 7)	66
6.4	Prognose Evidenztabellen (Schlüsselfragen 8 und 9)	93
7	Flussdiagramme der Literaturrecherche:	103
7.1	Flussdiagramm Gesamt	103

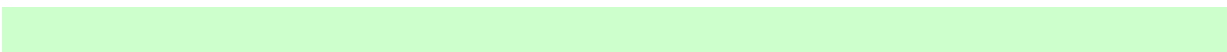
7.2 Flussdiagramm Diagnostik (Schlüsselfragen 4 und 6).....104

7.3 Flussdiagramm Dosis-Wirkungsbeziehung (Schlüsselfragen 5 und 7).....105

7.4 Flussdiagramm Prognose (Schlüsselfragen 8 und 9):.....106

8 Interessenkonflikte..... 107

9 Literatur 108



1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, BAuA

1.1.1 Federführende Fachgesellschaft(en), Organisationen

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e. V. (DGAUM)

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV)

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)

Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie e. V. (DGEpi)

Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e. V. (VDBW)

1.1.2 Redaktion, Koordination und Gestaltung

Dr. Ulrike Euler, Claudia Fenzl und Yvonne Martin

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)
Nöldnerstr. 40-42
10317 Berlin

Telefon: 030 51548-0

Telefax: 030 51548-4170

E-Mail: ulrike.euler@mailbox.tu-dresden.de

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

1.2 Verantwortlichkeiten

1.2.1 Autoren/-innen dieser Leitlinie

Dr. Dirk Dahmann	Benannter Repräsentant der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV)
Dr. Ulrike Euler, Msc	Koordinatorin, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)
PD Dr. Karoline I. Gaede Borstel	Expertin, Forschungszentrum
Dr. Annette Gäßler	Benannte Repräsentantin des Verbandes der Betriebs- und Werkärzte (VDBW)
Prof. Dr. David Groneberg	Benannter Vertreter des Repräsentanten der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)
Dr. Michael Heger	Experte, Landesamt für Umwelt- und Arbeitsschutz, Saarland
Dr. Kristina Krutz	Benannte Vertreterin des Repräsentanten der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA)
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)
Prof. Dr. Stephan Letzel	Repräsentant der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (DGAUM)
Prof. Dr. Rolf Merget	Benannter Repräsentant der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)
Prof. Dr. Joachim Müller-Quernheim	Experte, Universitätsklinikum Freiburg
Dr. Thomas Nauert	Experte, Ministerium für Soziales, Gesundheit, Familie und Gleichstellung des Landes Schleswig-Holstein
Prof Dr. Andreas Seidler, MPH	Benannter Repräsentant der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) bis 06.05.2010, seit 07.05.2010 benannter Repräsentant der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)

1.2.2 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)

1.2.3 Arbeitsgruppen

AG Name	Teilnehmer/-innen (alphabetisch sortiert)
1 Exposition	Dahmann D, Gäßler A, Heger M, Nauert T
2 Diagnostik	Euler U, Gaede KI, Müller-Quernheim J
3 Dosis-Wirkungsbeziehung	Krutz K, Merget R
4 Prognose	Groneberg D, Letzel S, Seidler A
5 Methoden-AG	Euler U, Latza U, Seidler A, Neumeyer-Gromen A (bis 07/2008), Thalau F (bis 01/2010)

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Beryllium und berylliumhaltige Legierungen sind in der Arbeitswelt weit verbreitet. In der Arbeitsmedizin ist heute von den berylliumassoziierten Krankheitsbildern hauptsächlich die chronische Berylliose (Chronic Beryllium Disease/CBD), Berufskrankheiten-Nr. 1110, von Bedeutung. Die CBD ist differentialdiagnostisch nur schwer von der Sarkoidose zu unterscheiden, weshalb Fehldiagnosen möglich sind. Der einzige durch einen Bioassay nachweisbare Unterschied ist eine Sensibilisierung gegenüber Beryllium. Über den Krankheitswert einer 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 dieser Leitlinie 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 für Personen, die beruflich gegenüber Beryllium exponiert sind 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 DD: Sarkoidose, etablieren.

Inhalt dieser Leitlinie ist im Rahmen der berylliumassoziierten Erkrankungen nur die Beryllium-Sensibilisierung und die chronische Berylliose. Andere Erkrankungen wie die akute Berylliose und die berylliuminduzierte Dermatitis sind ausdrücklich nicht Ziel und Gegenstand dieser Leitlinie.

2.1.2 Adressaten

Die Empfehlung dieser Leitlinie richtet sich vorrangig an Ärztinnen und Ärzte aller Versorgungsbereiche, insbesondere der Arbeitsmedizin und an die Kooperationspartner der Ärzteschaft (z. B. Kostenträger).

Die Empfehlungen dieser Leitlinie gelten für

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

2.1.3 Verbreitung und Implementierung der Leitlinien

Diese Leitlinie wird online publiziert über die Homepages der AWMF (www.awmf.org), der DGAUM (www.dgaum.de) und der BAuA (www.baua.de). Publiziert werden eine Lang-, und Kurzversion und ein Methodenreport. All diese Versionen werden auch als Druckversionen zur Verfügung stehen (siehe Methodenreport).

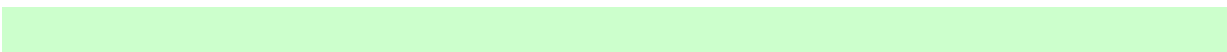
2.1.4 Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte

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

Alle Mitglieder legten während des Leitlinienprozesses mindestens eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor (siehe Methodenreport). Für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit, ohne die die S3-Leitlinie nicht zu realisieren gewesen wäre, sei allen sehr herzlich gedankt.

2.1.5 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie soll kontinuierlich aktualisiert werden. 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.



2.2 Grundlagen der Methodik

2.2.1 Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford

Level	Therapy/ Prevention, Aetiology/ Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/ symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) of inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR" with 1b studies from different clinical centres	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies	SR (with homogeneity) of Level 1 economic studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	All or none	All or none case-series	Absolute SpPins and SnNouts	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level > 2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of 2b and better studies	SR (with homogeneity) of Level > 2 economic studies
2b	Individual	Retrospective	Exploratory	Retrospective	Analysis based on

	cohort study (including low quality RCT; e.g., < 80 % follow-up)	e cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	e cohort study, or poor follow-up	clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity*) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

*	By homogeneity we mean a systematic review that is free of worrisome variations (heterogeneity) in the directions and degrees of results between individual studies. Not all systematic reviews with statistically significant heterogeneity need be worrisome, and not all worrisome heterogeneity need be statistically significant. As noted above, studies displaying worrisome heterogeneity should be tagged with a "-" at the end of their designated level.
†	Clinical Decision Rule. (these are algorithms or scoring systems which lead to a prognostic estimation or a diagnostic category.)
‡	See note #2 for advice on how to understand, rate and use trials or other studies with wide confidence intervals.
§	Met when <u>all</u> patients died before the Rx became available, but some now survive on it; or when some patients died before the Rx became available, but <u>none</u> now die on it.
§§	By poor quality <u>cohort</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both exposed and non-exposed individuals and/or failed to identify or appropriately control known confounders and/or failed to carry out a sufficiently long and complete follow-up of patients. By poor quality <u>case-control</u> study we mean one that failed to clearly define comparison groups and/or failed to measure exposures and outcomes in the same (preferably blinded), objective way in both cases and controls and/or failed to identify or appropriately control known confounders.
§§§	Split-sample validation is achieved by collecting all the information in a single tranche, then artificially dividing this into "derivation" and "validation" samples.
††	An "Absolute SpPin" is a diagnostic finding whose <u>Specificity</u> is so high that a <u>Positive</u> result <u>rules-in</u> the diagnosis. An "Absolute SnNout" is a diagnostic finding whose <u>Sensitivity</u> is so high that a <u>Negative</u> result <u>rules-out</u> the diagnosis.
‡‡	Good, better, bad and worse refer to the comparisons between treatments in terms of their clinical risks and benefits.
†††	<u>Good</u> reference standards are independent of the test, and applied blindly or objectively to applied to all patients. <u>Poor</u> reference standards are haphazardly applied, but still independent of the test. Use of a non-independent reference standard (where the test is included in the reference , or where the 'testing' affects the 'reference') implies a level 4 study.
††††	Better-value treatments are clearly as good but cheaper, or better at the same or reduced cost. Worse-value treatments are as good and more expensive, or worse and the equally or more expensive.
**	Validating studies test the quality of a specific diagnostic test, based on prior evidence. An exploratory study collects information and trawls the data (e.g. using a regression analysis) to find which factors are significant .
***	By poor quality prognostic cohort study we mean one in which sampling was biased in favour of patients who already had the target outcome, or the measurement of outcomes was accomplished in < 80 % of study patients, or outcomes were determined in an unblinded, non-objective way, or there was no correction for confounding factors.
****	Good follow-up in a differential diagnosis study is > 80 %, with adequate time for alternative diagnoses to emerge (e.g. 1-6 months acute, 1-5 years chronic)

2.2.2 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 2009)

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

2.2.3 Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Syntax
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Die Leitlinienmethodik sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren/-innen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurde ein durch die AWMF moderierter, mehrteiliger nominaler Gruppenprozess durchgeführt.

2.3 Verwendete Abkürzungen

Abkürzung	Erläuterung
AM	direkt an der Maschine
A-Staub	alveolengängige Fraktion
ACGIH	American Conference of Industrial Hygienists
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
Be	Beryllium
BeS	Beryllium-Sensibilisierung
BeLPT	Beryllium-Lymphozytenproliferationstest
BZ	Breathing zone
CFSE	Carboxyfluorescein-Succinimidylester
CBD	Chronic beryllium disease = chronische Berylliose
Cu	Kupfer
CPM	counts per minute
DOE	Department of Energy
DGAUM	Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin
DGEpi	Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
DWA	Daily weighted average = Tagesmittelwert
EC	Electron Capture Detection
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ELISPOT	Enzyme-linked immun osorbent spot
GAAS	Grafitrohr-Atomabsorbtionsspektrometrie
GC	Gas-Chromatografie
GM	Geometric mean
ICP-MS	Inductively coupled plasma mass spectrometry
MIF	Makrophagenmigration-Inhibitionstest (MIF)

LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantification
LPT	Lymphozytenproliferationstest
LTW	Lifetime-weighted exposure
MELISA	Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay
NOEL	No Observed Effect Level
NRC	National Research Council
OSHA	Occupational Safety and Health Agency
PAS	Personal air sampling = personen-bezogene Probenahme
PEL	The permissible exposure limit (PEL or OSHA PEL) is a legal limit in the United States for exposure of an employee to a chemical substance or physical agent (eight-hour time-weighted average, TWA)
PD	Delta proliferation ratio
PPV	Positiv Prädiktiver Wert
Rö-Thorax	Röntgen-Thorax
RR	Recovery Rate = der Massenanteil von Be, der in einer Probe wiedergefunden wurde, die zuvor mit einer bekannten Masse von Be versetzt („gespikt“) wurde, ausgedrückt als prozentualer Anteil an der ursprünglich addierten Be-Masse. Idealerweise sollte die RR 100 % betragen.
SI	Standard-Stimulationsindex
TRK	Technische Richtkonzentration
TWA	time-weighted average
VDBW	Verband Deutscher Betriebs- und Werksärzte e. V

3 Hintergrund

3.1 Exposition (Schlüsselfragen 1-3)

Zur Beantwortung der Schlüsselfragen 1–3 wurden insbesondere die existierenden narrativen Publikationen der Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) und des National Research Council (NRC) 2007 und 2008 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002, National Research Council 2007, National Research Council 2008) ausgewertet und keine systematische Datenbanksuche durchgeführt. Dieses Vorgehen der Literaturbewertung für die Schlüsselfragen 1–3 ließ sich insofern rechtfertigen, da die Beantwortung der Fragen zwar entscheidende und wichtige Hintergrundinformationen darstellt, jedoch keine Empfehlungen hieraus abgeleitet werden.

3.1.1 Schlüsselfrage 1: An welchen Arbeitsplätzen bzw. unter welchen Arbeitsbedingungen besteht eine arbeitsplatzspezifische Beryllium-Exposition (inkl. Bystander)?

T. Nauert

3.1.1.1 Geschichtliches

Berylliumoxid wurde von dem französischen Chemiker Vauquelin entdeckt. Metallisches Beryllium wurde unabhängig voneinander erstmals von Wöhler (1828) und von Bussy (1828) isoliert. Da die Salze einen süßlichen Geschmack haben, nannte man sie zuerst „Glucinium“, später wurde die offizielle Bezeichnung Beryllium (Wöhler) eingeführt.

3.1.1.2 Chemische Eigenschaften, Gewinnung, Legierung

Die technische Verwendung des Metalls wird von seinen herausragenden Eigenschaften bestimmt: Beryllium ist das leichteste aller festen und chemisch stabilen Elemente (Willis et al. 2002).

Das Metall mit der Ordnungszahl 4 steht in der Gruppe der Erdalkalien. Beryllium ist wegen seiner niedrigen Ordnungszahl sehr gut für Röntgenstrahlen permeabel (World Health Organisation 1993). Daher wird es in Austrittsfenstern von Röntgenröhren verwendet.

Chemisch ist es dem Aluminium ähnlich, allerdings hat es eine geringere Dichte. Es ist ca. 40 % härter als Stahl (World Health Organisation 1993). Die Verbindungen des Berylliums mit Fluor und Sauerstoff sind sehr stabil. Beryllium kann mit organischen Liganden starke kovalente Bindungen eingehen und sogenannte Organometallverbindungen bilden: z. B. $(CH_3)_2Be$.

Es hat eine hervorragende Wärmeleitfähigkeit, die man sich in Legierungen für Bauteile mit Wärmebelastung (z. B. Wälzlager) zunutze macht. Neben der thermischen Leitfähigkeit und einem hohen Schmelzpunkt (1.285°C) besitzt es

auch eine hervorragende elektrische Leitfähigkeit. Gemeinsam mit seinen anderen physikalischen Eigenschaften erklärt dies die breite Verwendung in der Elektroindustrie und in der Mikroelektronik.

Beryllium hat eine sehr hohe Affinität zu Sauerstoff (World Health Organisation 2001). In pulverisierter Form oxidiert es sofort in einer stark exothermen Reaktion (4.500°C) (World Health Organisation 2001), wenn es mit Sauerstoff gezündet wird (Raketentreibstoff) (World Health Organisation 1990).

Von den 45 natürlich vorkommenden berylliumhaltigen Mineralien sind heute vier von kommerziellem Interesse: Chrysoberyll (BeAl_2O_4), Bertrandit ($\text{Be}_4\text{Si}_2\text{O}_7(\text{OH})_2$), Phenakit (Be_2SiO_4), Beryl ($\text{Be}_3\text{Al}_2\text{Si}_6\text{O}_{18}$).

Bis 1969 wurde Beryllium aus Pegmatit, einem magmatischen Gestein, abgebaut und dies war die einzige kommerzielle Ressource des Berylliums. Seit 1969 wird es in den USA, im Bundesstaat Utah, aus einem Bertrandit-Vorkommen gewonnen. Während die Vereinigten Staaten 1999 noch 230 Tonnen Beryllium förderten, belief sich die Produktion 2011 nur noch auf 170 Tonnen (US Geological Survey, www.usgs.gov).

Die USA exportieren metallisches Beryllium hauptsächlich nach Japan, Frankreich, England und Deutschland.

Auch in Kasachstan wird Beryllium gewonnen, verarbeitet und weltweit vermarktet (Koviazin et al. 2004). Der kasachische Hersteller hat ein Joint Venture Unternehmen in China (www.ulba.kz).

Die geschätzte Weltproduktion (ohne Recycling) von Beryllium liegt derzeit bei ca. 190 Tonnen (US Geological Survey, www.usgs.gov). Davon wurden 170 Tonnen in den Vereinigten Staaten, 20 Tonnen in China und ca. 2 Tonnen in Mosambik abgebaut. Der Gesamtverbrauch wird 2010 mit 320 Tonnen angegeben (US Geological Survey, www.usgs.gov). Zur Produktion in Kasachstan werden in den amerikanischen Regierungsquellen keine weiteren Angaben gemacht (US Geological Survey, www.usgs.gov). Die Produktion von Berylliumhalbzeugen hat im Vergleich 2009/2010 bei den Be-Strangprodukten um 100 % angezogen (US Geological Survey, www.usgs.gov).

Weil auch in Kasachstan größere Mengen abgebaut werden (Koviazin et al. 2004), liegt die Weltproduktion wahrscheinlich über den Mengenangaben der offiziellen amerikanischen Schätzungen (US Geological Survey, www.usgs.gov).

Da Beryllium sehr teuer ist, findet es nur dort Anwendung, wo die Eigenschaften des Metalls unverzichtbar sind. Der Preis für Beryllium-Master-Legierungen hat sich zwischen 2006 und 2010 nahezu verdoppelt.

In den USA wurde 2002 reines Beryllium in insgesamt 52 Firmen be- oder verarbeitet (z. B. Herstellung von Legierungen) (Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002).

Weit mehr Firmen verarbeiten jedoch Be-Legierungen oder berylliumhaltige Halbzeuge. 80 % aller technischen Anwendungen betreffen elektrische Komponenten, elektronische Bauteile, die Luftfahrt oder militärische Anwendungen.

Metallisches Beryllium und seine Legierungen werden aus Berylliumhydroxid hergestellt. Bertrandit wird feucht gemahlen und dann mit Schwefelsäure gewaschen. Nach weiteren Extraktionsschritten wird schließlich Berylliumhydroxid gewonnen. Zur Weiterverarbeitung wird aus Berylliumhydroxid durch thermische Behandlung entweder Berylliumoxid hergestellt oder es wird zu Berylliumfluorid umgewandelt (World Health Organisation 1990).

Am häufigsten wird Beryllium mit Kupfer legiert. 70 % des aus Erz gewonnenen Berylliums werden für Kupferlegierungen verwendet (Willis et al. 2002). Diese Legierungen werden im Schmelzofen bei 1.800 bis 2.000°C hergestellt. Die Grundlegierungen mit Kupfer enthalten zwischen 4 und 4,25 Gewichtsprozent Beryllium. Die Fertiglegierung enthält 2 % Beryllium (McAtee et al. 2009). Bei den Be-Kupferlegierungen wird zwischen einer „High-strength-Legierung“ mit 1,6 %- 2 % Beryllium und einer „High-conductivity-Legierung“ mit 0,7 % Beryllium unterschieden (McAtee et al. 2009).

Beryllium-Aluminium-Verbindungen werden unter anderem in Kapselungen in der Luftfahrtindustrie eingesetzt. Die Legierung hat einige hervorragende technische Eigenschaften: Sie ist leichter als Aluminium und Titan und härter als Magnesium und Reinaluminium (Taylor et al. 2003).

Be-Legierungen sind nicht magnetisch und funkenfrei (funkenfreie Werkzeuge).

3.1.1.3 Umweltexpositionen mit Relevanz zur Arbeitsumwelt

Obwohl nicht primärer Gegenstand der Fragestellung, soll insoweit auf die Exposition in Umwelt- und häuslichen Bereichen eingegangen werden, als hieraus eine berufliche Exposition hergeleitet werden kann.

Der Berylliumgehalt in der Erdkruste wird auf 2 bis 5 mg pro Kilogramm geschätzt (National Research Council 2007).

Die Berylliumkonzentration in der Luft in den Vereinigten Staaten liegt normalerweise unter der Nachweisgrenze ($0,03 \text{ ng/m}^3$). Der natürliche Eintrag von Beryllium oder Berylliumverbindungen in die Atmosphäre ist häufig vulkanischen Ursprungs oder es handelt sich um windgetragene Staubpartikel (Willis et al. 2002). Der höchste anthropogene Eintrag entstammt der industriellen Verwendung.

Kohle und Erdöl enthalten ebenfalls Beryllium. Der Berylliumgehalt in der Kohle variiert in weiten Grenzen (National Research Council 2007). Die mittlere Konzentration liegt zwischen 1,8 und 2,2 $\mu\text{g/g}$ (EPA/U.S. Environmental Protection Agency 1987; Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002). Das amerikanische Department of Energy (DOE) führte gemeinsam mit der Universität von North Dakota Untersuchungen zur Berylliumemission von Kohlekraftwerken durch (DOE/Department of Energy 1999; Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002). Aus Kohlekraftwerken wurde eine mittlere Berylliumabgaskonzentration von $0,8 \mu\text{g/m}^3$ gemessen. Im Mittel wurden von neun Kohlekraftwerken 10,25 kg/Jahr ($0,22\text{--}25,31 \text{ kg/Jahr}$) emittiert. Ein beträchtlicher Anteil der anthropogenen, luftgetragenen Emission ist somit der Kohleverbrennung zuzurechnen. Allein in den USA schätzt die EPA die Be-Emission aus der gesamten Kohleverfeuerung auf 180 Tonnen im Jahr.

Flugasche aus der Kohlefeuerung enthält ungefähr 46 mg Beryllium/kg Asche (Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002). Auch bei der

Ölverbrennung wird Beryllium emittiert. Der Eintrag beträgt hier im Mittel 48 g pro Tonne Öl. Die mittlere Gesamtemission von Beryllium aus 3266 Ölheizkraftwerken in den Vereinigten Staaten betrug 0,45 t Beryllium (DOE/Department of Energy 1999; Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002).

Beryllium wurde auch im Zigarettenrauch nachgewiesen. Reeves fand 1986 (Reeves 1986) im Tabak von Zigaretten 0,47 bis 0,74 µg Beryllium pro Zigarette (sekundär nach: Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002). Er schätzt, dass ca. 2 % bis 10 % in den Hauptstromrauch gelangen. In einem Review (Smith et al. 1997; Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002) wurde berichtet, dass vier von zwölf Studien Beryllium im Zigarettenrauch nachweisen konnten (Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002).

Auch bei der Müllverbrennung wird Beryllium emittiert. In 494 von insgesamt 7835 Müllverbrennungsanlagen in den Vereinigten Staaten wurde Beryllium in den Abgasen nachgewiesen. 1996 wurden von Hasselriis und Licata (1996) die Berylliumkonzentrationen in der Abluft einer Müllverbrennungsanlage in Kalifornien mit 0,2 µg/m³ bestimmt (sekundär nach: Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002).

Beryllium wurde auch im Boden und in Ablagerungen auf Müllhalden nachgewiesen. Allerdings konnten Willis und Florig (2002) in einer Modellrechnung nachweisen, dass die mittlere zu erwartende Berylliumkonzentration in Hausmülldeponien die mittlere natürliche Bodenkonzentration nicht übersteigt. Die gemittelte, zu erwartende Konzentration im Kupferschrott war allerdings 150-mal höher (Willis et al. 2002).

In folgenden Industriezweigen muss also mit einer (geringen, < 0,1 µg/m³) Beryllium-Exposition gerechnet werden:

- Kohle- und Ölkraftwerke (Filterwechsel)
- Wartung, Reinigung und Abbruch von Ölfeuerungs- oder Kohlefeuerungsanlagen (Tharr 1993)
- Müllverbrennungsanlagen (insbesondere Filterwechsel)
- Tankreinigung (Öltanks)
- Gaststätten- und Beherbergungsgewerbe (sofern Zigarettenrauchexposition bestand/besteht, Konzentrationsangaben liegen nicht vor).

3.1.1.4 Industrielle Anwendung

Die erste patentierte Beryllium-Aluminiumlegierung wurde 1918 auf den Markt gebracht. Die Produktion von Beryllium-Kupferlegierungen begann in den 20er Jahren.

In den 50er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde Beryllium vor allem in der Atomwaffenindustrie und in Leuchtstoffröhren eingesetzt. Seitdem hat sich der Anwendungsbereich erheblich erweitert.

Die Anzahl der in den USA gegenüber Beryllium exponierten Arbeiter wurde 2004 auf 134.000 geschätzt (Henneberger et al. 2004). 1.500 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 minimal 26.400 (0,16 % aller potenziell Exponierten) und maximal 106.000 Beschäftigte (0,75 % der Beschäftigten in den exponierten Industriezweigen) ausgesetzt sind (ambient air Konzentration $> 0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) (Henneberger et al. 2004).

Henneberger et al. (Henneberger et al. 2004) identifizierten auf einer Datenbasis von 818 positiven Luftmessungen der Occupational Safety and Health Agency (OSHA) insgesamt 108 Wirtschaftsklassen mit wenigstens einer Luftkonzentrationsmessung von $> 0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. 94 Wirtschaftsklassen rangierten außerhalb der Primärindustrie.

Deutschland hatte 2009 40,25 Millionen Erwerbspersonen (Statistisches Bundesamt Deutschland, www.destatis.de). In Amerika beträgt die Zahl der Erwerbspersonen aktuell ca. 153,7 Millionen Menschen (United States Department of Labour, Bureau of Labour Statistics, www.bls.gov). Bei einer Worst-case-Schätzung – in Deutschland wird Beryllium weder abgebaut noch in der Kernwaffenproduktion genutzt – würde dies bedeuten – vorausgesetzt in beiden Volkswirtschaften sind etwa gleich viele Arbeiter gegenüber Beryllium exponiert – , dass in Deutschland maximal 35.100 Arbeiter direkt oder indirekt gegenüber berylliumhaltigen Stäuben exponiert sind. Dies ist jedoch vermutlich sogar überschätzt, da in Deutschland Beryllium weder gewonnen noch legiert wird. Dies würde – sehr grob geschätzt – bedeuten, dass sicher weniger als 1 Promille der deutschen Beschäftigten potenziell gegenüber diesem Metall direkt oder indirekt exponiert ist.

In Frankreich wurde die Zahl der beryllium-exponierten Arbeiter auf 11.620 geschätzt (Vincent et al. 2009).

Die Verwendung von Berylliumlegierungen in Schneid- und Ziehwerkzeugen wird von einem europäischen Hartmetallhersteller verneint (KENNAMETAL Produktionsservice GmbH).

Beryllium-Kupfer-Legierungen haben wegen:

- ihrer großen elektrischen und thermischen Leitfähigkeit,
- ihrer großen Härte und guten Korrosionseigenschaften
- sowie einer sehr hohen Biegefestigkeit und
- wegen ihrer nicht magnetischen Eigenschaften

eine breit gefächerte Anwendung.

Da Beryllium-Kupfer-Legierungen auch in Computerkomponenten und u. a. in Komponenten von Handys verwendet werden, muss davon ausgegangen werden, dass auch in der Recyclingindustrie eine Beryllium-Exposition besteht. Apostoli und Schaller (2001) wiesen sowohl bei Beschäftigten, die Kupferschrott ($n = 21$) und Stahlschrott ($n = 24$) einschmolzen, eine Berylliumbelastung sowohl der Umgebungsluft als auch im Urin der Arbeiter nach (Apostoli et al. 2001).

Beim normalen Gebrauch der elektronischen Produkte (Handys und Computer) wird Beryllium nicht freigesetzt (Davis 2006, Willis et al. 2002).

In der Beryllium verarbeitenden und der Beryllium-Keramik-Industrie ist bei ungenügender Hygiene berylliumhaltiger Staub in den Autos der Arbeiter nachgewiesen worden (Sanderson et al. 1999).

In der Beryllium verarbeitenden Industrie sind offensichtlich auch Arbeiter in der Gebäudeinstandhaltung exponiert. Bei ihnen wurden autoptisch gesicherte Berylliosen beschrieben (Williams 1996).

Marktsektor	Anwendung
Elektrische und elektronische Bauteile, Telekommunikation	Sicherungsschalter, elektrische Schalter, elektrische 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-Lithografie, Senderöhren, Laserröhren
Automobilindustrie	Schalter, elektronische Verbindungselemente, Airbagschalter und -Federn, Verbindungselemente für elektrische und elektronische Bauteile, Ventilsitze in Rennmotoren, Antilockiersysteme, 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 (Beryllium-Kupfer-Legierungen), Ölbohr-ausrüstungen, Bohrköpfe, Bauteile für Blow-Out-Preventer, Wärmetauscher, Relais, Schalter, Bauteile in Atomreaktoren, Turbinenbauteile (Lagerbuchsen u.a.m.), Isolatoren, Hochspannungsbaulemente
Luft- und Raumfahrtindustrie	Höhenmesser, Bremssysteme, Lagerbuchsen (Landegestell), elektrische und elektronische Verbindungsteile, Maschinenbauteile, Kreiselkompass, Spiegel für Teleskope, Präzisionsteile, Hitzeschilder, Raketentreibstoffe, Satellitenbauteile, optische Instrumente, Motorenbauteile
Militärische Anwendungen	Waffenproduktion (funkenfreie Werkzeuge), Sprengköpfe für Nuklearwaffenproduktion, Neutronenreflektoren, Raketenantriebssysteme, Armierung von Militärfahrzeugen, Nuklearreaktorenbauteile, Navigationssysteme für Flugkörper, elektrische und elektronische Bauteile, Hitzeschilder, Radarreflektorensysteme
Brandschutz, Instrumente, Ausrüstungsgegenstände	Federn für Sprinklersysteme, 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, 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

Tabelle nach: (Kreiss et al. 2007; Vincent et al. 2009; Ministerium für Arbeit und Soziales und Gesundheit des Landes Schleswig-Holstein; Berufsgenossenschaft Energie Textil Elektro Medienerzeugnisse; Deutsches Institut für Normung e. V., Normenausschuss Dental, www.nadent.din.de; Brush Wellman Inc., www.brushwellman.com; Willis et al. 2002; Apostoli et al. 2001; Brancaleone et al. 1998; Marchand-Adam et al. 2005; Horng et al. 2002; Kreiss et al. 1996; Henneberger et al. 2004).

Da Beryllium im Bauxit als Spurenelement vorkommt, findet es sich in der Aluminiumschmelze wieder (Brisson et al. 2006). In kommerziell verwendeten Aluminiumquellen kommt Beryllium bis zu einem Anteil von 4 ppm vor. Beryllium kann in der Schmelze akkumulieren (Nilsen et al. 2010). In sechs Aluminiumschmelzen wurde in Norwegen Beryllium in geringen Mengen im Gesamtstaub gefunden (sowohl im Prebake- als auch im Söderberg-Verfahren, (siehe auch: International Aluminium Institute, www.world-aluminium.org).

3.1.2 Schlüsselfrage 2: Wie wird die Beryllium-Exposition gemessen?

D. Dahmann

3.1.2.1 Sammelverfahren und Messstrategie

Die ersten Beryllium-Luftproben wurden mit elektrostatischen Präzipitatoren genommen (Mitchell et al. 1957).

Stationäre Proben wurden mit offenen („open faced“) Sammlerköpfen mit Probenahmehvolumina zwischen 10 und 100 l/min erhalten. Sammler mit großen Probeluftdurchsätzen („high volume samplers“) wurden für die Gewinnung von Proben eingesetzt, mit denen die allgemeine Raumluftkonzentration abgeschätzt werden sollte. Derartige Sammler wurden auch in der Atemzone der Beschäftigten eingesetzt und zeitgewichtet den Aktivitäten zugeordnet. Dabei wurden Filtersammelmedien und Probeluftvolumenströme von 200–400 l/min eingesetzt. In jüngerer Zeit wurden echte personenbezogene Daten mit Sammlern am Revers der Beschäftigten bei Volumenströmen von 1–2 l/min gewonnen (National Research Council 2007).

Größenselektive Luftprobenahme war kein genereller Standard für Be-Expositionsbeurteilung. Die meisten historischen Probenahmen wurden aus der sogenannten „Gesamtstaubfraktion“ gewonnen. Dabei muss festgehalten werden, dass jeder Sammelkopf eine bestimmte Sammeleffizienz aufweist und damit als Vorabscheider fungiert. Daher sollte der Begriff „Gesamtstaub“ heute nicht mehr verwendet werden, da er eine falsche Sachlage suggeriert. Ein Vergleich von alveolengängigem und Gesamtstaub durch Donaldson und Stringer (1980) ergab Gesamtstaubdaten um den Faktor 2–5 höher als die des A-Staubes (alveolengängige Fraktion des einatembaren Staubs).

Personenbezogene Sammelverfahren liefern gegenüber stationären, allgemein repräsentativere Daten für die Expositionshöhe. Durch größenselektive Probenahme konnten unterschiedliche Be-Gehalte in verschiedenen Partikelgrößenklassen gefunden werden. Cohen et al. (1983) fanden mittlere aerodynamische Durchmesser zwischen 3 und 6 µm für die Beryllium enthaltenden Partikel aus einer Kupferlegierungs-Anlage, indem sie mehrstufige Impaktoren als Vorabscheider einsetzten. Martyny et al. (National Research Council 2007) fanden große Unterschiede bei der Größenverteilung von Beryllium enthaltenden Partikeln durch den Einsatz von Kaskadenimpaktoren.

Im Lichte dieser Erkenntnisse werden heute nur noch gesundheitsbasierte relevante Staubfraktionen für die Expositionsbestimmung empfohlen, und zwar zielorganspezifisch (d. h. alveolengängiger Staub, wenn es um die Lunge als Zielorgan geht, oder einatembarer Staub, wenn der gesamte Atemtrakt oder insbesondere der obere Atemtrakt betroffen ist). Die Mehrzahl der neueren Studien verwendet den einatembaren Staub, was auch von Harper (2006) empfohlen wurde.

Bemerkenswert ist ebenfalls, dass neuerdings nicht nur Luftprobenahmen zur Expositionsermittlung verwendet werden, sondern auch Oberflächenkontaminationen z. B. durch Wischproben (Tekleab et al. 2006; Agrawal et al. 2006; Stephan et al. 2008) oder Absaugung (z. B. Creek et al. 2006) untersucht werden.

Die Löslichkeit oder Bioverfügbarkeit sollte bei Probenahme, Analytik und letztlich bei der Expositionsermittlung eine Rolle spielen (National Research Council 2007), da die verschiedenen Be-Spezies eine sehr unterschiedliche Löslichkeit im wässrigen Medium zeigen.

3.1.2.2 Analyseverfahren für Beryllium in Humanproben

Die Elimination von Beryllium erfolgt vornehmlich renal und nur zu geringem Anteil über die Fäzes. Zur Feststellung einer inneren Belastung mit Beryllium durch ein Human-Biomonitoring ist daher Urin als Untersuchungsmatrix geeignet, es besteht aber keine allgemeingültige Korrelation zur Luftbelastung (Muller et al. 2010; Paschal et al. 1998; Apostoli et al. 2001). Es besteht eine geringe umweltbedingte Hintergrundbelastung mit Beryllium (BAR: 0,05 µg/l Urin). Dem entsprechend sind leistungsfähige Analyseverfahren einzusetzen, die eine Bestimmungsgrenze < 10 ng/l erreichen können (DFG 2010). Nach dem heutigen Stand der Geräteentwicklung ist die Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-MS) besonders geeignet. Bei beruflich bedingten Expositionen sollte die Probenahme am Expositions- bzw. Schichtende, bei Langzeitexposition nach mehreren vorangegangenen Arbeitsschichten erfolgen. Die Bestimmung von Beryllium im Blut oder anderen Matrices wie Haaren, Nägeln,

Nasensekret etc. hat im Human-Biomonitoring bislang keine Bedeutung erlangt (DFG 2003).

Blut – Serum

Eine Vielzahl verschiedener Analysenverfahren wurde bereits frühzeitig für Be in Blut verwendet, so z. B. Gas-Chromatografie mit electron detection (GC/EC) (Taylor et al. 1971; LOD 20 µg/l, RR 44–177 %), (Frame et al. 1974; LOD no details, RR 98–117 %).

Grafitrohr Atomabsorptions-Spektrometrie (GAAS) wurde sowohl für Blut (Stephan et al. 2008; LOD 0.007 µg/l) als auch für Serum (Stephan et al. 2008; LOD 0.002 µg/l) eingesetzt.

Das induktiv gekoppelte Plasma in Verbindung mit Massenspektrometrie (Inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) wurde in den 80er Jahren (Shan et al. 1989; keine Angabe für Limit of Quantification (LOQ) oder Limit of Detection (LOD) und unlängst für Blut-Proben (Heitland et al. 2006; LOQ 0.008 µg/l), aber auch für menschliches Serum (Krachler et al. 1999; LOQ (?) 1 µg/l), (Forrer et al. 2001; LOD 0.03 µg/l) verwendet.

Berylliumgehalte in Blut, Serum und Plasma korrelieren sehr wohl mit der externen Exposition und können als Biomarker verwendet werden (Agency for Toxic Substances and Disease Registry 2002).

Urin

Gaschromatografie mit Electron Capture Detection (GC/EC) wurde auch bereits frühzeitig für Urinproben verwendet (Foreman et al. 1970; LOD 1 µg/l).

Anschließend und bis zum heutigen Tag wurde GAAS verwendet (Hurlburt 1978; LOD (?) 0.01 µg/l, RR 94–110 %), (Paschal et al. 1986; LOD (?) 0.05 µg/l, RR 107 %), (Horng et al. 2002; LOD 0.02 µg/l).

ICP-MS wurde auch für Urinproben eingesetzt (Paschal et al. 1998; LOD 0.1 µg/l) (Apostoli et al. 2001; LOD 0.03 µg/l), (Heitland et al., 2006; LOQ 0.009 µg/l).

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 (Paschal et al. 1998; Apostoli et al. 2001).

Anderes Gewebe

Fäzes, Nägel, Lungen- und Lebergewebe wurden seit Beginn der 80er Jahre mit einer Vielzahl von Methoden (GC/EC, GAAS and ICP-MS) untersucht, wobei stark variierende Parameter gefunden wurden.

3.1.2.3 Luftgetragene und auf Oberflächen deponierte Stäube/allgemeine analytische Parameter

Absolute Nachweisgrenzen

In den 40er Jahren wurde Be spektrografisch analysiert (Cholack et al. 1948), 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 (Mitchell et al. 1957). Die moderne Atomabsorptionsspektrometrie zum Nachweis von Be wurde in den 70er Jahren eingeführt und verbesserte die Nachweisstärke auf ca. 0.005 µg Be. GAAS (U.S. Department of Health and Human Services 1989; LOD 0.005 µg, RR 107 %; und LOD 0.001 µg (unterschiedliche Methoden)), (Brisson et al. 2006; 0.005 µg), ICP (Brisson et al. 2006; LOD 0.009 µg), (Day et al. 2007; LOD 0.004 µg), ICP-MS (Brisson et al. 2006; 0.001 µg).

Kürzlich wurde eine neue Technik, Atomfluoreszenz gekoppelt mit Extraktionsverfahren, vorgeschlagen (Brisson et al. 2006; LOD < 0.002 µg), (Ashley et al. 2007; LOD 0.001 µg).

Die Colorimetrie wurde in Verbindung mit einem Probenahmeschritt (Luft-Probenahme oder Wischproben von Oberflächen) verwendet (Tekleab et al. 2006; LOD 0.01 µg/sample) (Taylor et al. 2002; LOD 0.2 µg/100 cm² abgewischter Oberfläche). Dabei kam auch die erwähnte Atomfluoreszenz in Verbindung mit Extraktion zum Einsatz (Agrawal et al. 2006; LOD 0.02 µg/Probe).

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 µg/m³) angegeben werden sollen. Ein typisches Beispiel ist die Probenahme von einatembarem Staub auf Quarzfiltern (Vincent et al. 2009; LOQ 0.015–0.2 µg/m³ abhängig von Probenahmeverfahren und Messstrategie).

3.1.2.4 Epidemiologische Forschung

Sanderson et al. (2001) haben eine ausführliche retrospektive Expositionsbewertung für eine Berylliumfabrik vorgenommen, die die historischen Probenahmeverfahren zwischen 1935 und 1992 in Betracht zieht. Sie haben für dieses Beispiel eine ausführliche Job Exposure Matrix (JEM) vorgeschlagen, die eine Vielzahl von verschiedenen Arbeitsplätzen berücksichtigt.

3.1.3 Schlüsselfrage 3: Wie hoch sind diese Be-Expositionen?

M. Heger, A. Gäßler

In einer umfassenden Übersichtsarbeit hat der National Research Council (NRC) (2008) die in der Literatur publizierten Daten über Berylliumbelastung dargestellt. Danach hat die Belastung mit Beryllium, ähnlich wie auch bei anderen Chemikalien, im Lauf der Entwicklung deutlich abgenommen, wobei nach Bekanntwerden der gesundheitlichen Effekte eine Reduzierung um mehrere Größenordnungen gelungen ist.

Der Grenzwert in den USA wurde zunächst nicht auf tierexperimentelle Untersuchungen mit Beryllium gestützt, sondern ist lediglich über Analogieschlüsse abgeleitet worden. Dieser 1949 abgeleitete Grenzwert von 2 µg/m³ wurde beibehalten, bis die American Conference of Industrial Hygienists (ACGIH) den Grenzwert aufgrund der krebserregenden Wirkung ausgesetzt hat.

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) hat den Grenzwert erst 1977 auf $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ abgesenkt (National Research Council 2008).

Der Bericht der NRC stützt sich auf zahlreiche Studien, in denen die Belastung mit Beryllium angegeben wurde. Im historischen Überblick wird deutlich, dass zunächst oft Belastungen oberhalb von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ aufgetreten sind, wobei von Schichtmittelwerten bis zu $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ berichtet wird (Sanderson et al. 2001). Im weiteren Verlauf wurden die Belastungen deutlich geringer, ein Überblick dazu findet sich bei NRC 2008.

Auch innerhalb der einzelnen Betriebe stellt sich eine große Variationsbreite der Schichtmittelwerte dar. Hierüber berichten insbesondere Barnard et al. (1996) und Day et al. (2007). Die höchsten Belastungswerte wurden in Gießereien und an Brennöfen beobachtet.

Ergebnisse aus biologischem Monitoring werden nur sehr selten publiziert, Domingo et al. (2001) berichteten über Werte unter $2,5 \mu\text{g}/\text{l}$ Blut. Eine umfangreiche Studie aus einem Elektrostahlwerk zeigte Median-Werte von $0,09 \mu\text{g}/\text{l}$ im Urin für die Arbeiter im Ofenbereich und $0,06 \mu\text{g}/\text{l}$ Urin im Abguss. 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 $0,25 \mu\text{g}/\text{l}$ Urin und beim Abguss $0,125 \mu\text{g}/\text{l}$ Urin (Apostoli et al. 2001).

Nicht berücksichtigt wurden in dieser Übersicht die Daten aus der Atomwaffenproduktion, zumal auch die mitgeteilten Werte keine Zuordnung zu einzelnen Arbeitsbereichen erlauben. Ebenso wurden die Daten nicht in die Übersicht aufgenommen, bei denen eine Zuordnung zur Art des Umgangs mit Beryllium nicht möglich war (u. a. Seiler et al. 1996).

Keine Berücksichtigung fanden auch Zahlenangaben, die erkennen ließen, dass sie z. B. als Abschätzung im Sinne eines „expert judgement“ entstanden sind. Es handelt sich dabei um Angaben, die von den Autoren nicht als Messwerte, sondern als Abschätzung aus den verfügbaren Informationen ausgewiesen worden sind. Zur Abschätzung wurden zum Teil entsprechende Experten herangezogen.

Grundsätzliches Problem ist, dass einige vorhandene Messwerte und Expositionsdatenbanken der Unfallversicherungsträger im Wesentlichen aus Datenschutzgründen nicht publiziert wurden und vermutlich auch nicht in absehbarer Zeit publiziert werden. Hierbei handelt es sich um anlassbezogene Überwachungsdaten, die nicht zu wissenschaftlichen Zwecken erhoben wurden. Die Leitliniengruppe rät dazu, dieses Defizit in einem weiterführenden Bericht aufzuarbeiten.

Da Beryllium nicht nur im Arbeitsplatzbezug zu betrachten ist, wurden die umweltmedizinisch relevanten zur Verfügung stehenden Daten ergänzend betrachtet. Die gemessenen Bodenkonzentrationen in den USA schwanken zwischen 1 und $15 \text{ mg}/\text{kg}$, in der Luft liegen die Angaben in der Regel unterhalb der Nachweisgrenze von $0,03 \text{ ng}/\text{m}^3$. In der Abluft von Kohlekraftwerken wird aufgrund der Berylliumgehalte eine 2–3 Größenordnungen höhere Belastung erwartet, der Berylliumgehalt von Kohle schwankt zwischen $0,1$ und $1000 \text{ mg}/\text{kg}$.

Im Einzelnen ergeben sich folgende Belastungsdaten aus der Literatur:

Berylliumkonzentrationen ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) in der Luft am Arbeitsplatz (Teil 1):

Arbeitsbereich	Zeitraum	N	Probe- nahme	Mittel- wert	Median	Messwertebereich	Quelle
Aluminiumgewinnung							
Aluminium- schmelze	2000-2005	k. A.	PAS	0,22	0,05	0,0002-13	Taiwo et al. 2008
Bearbeitung von Beryllium-Metall							
Bearbeitung	1980-1995	k. A.	PAS	1,63	0,33	11 % > 2,0	Madl et al. 2007
	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	
	1996-1999		PAS	0,22	0,08	0 % > 2,0	
	2000-2005		PAS	0,08	0,06	0 % > 2,0	
	1980-1995		Stat.	0,04	0,05	0 % > 2,0	
	1996-1999		Stat.	0,04	0,04	0 % > 2,0	
	2000-2005		Stat.	0,04	0,04	0 % > 2,0	
Präzisionsgerä- teherstellung	?	k. A.	AM	7,19		0,02-122,3	Martyny et al. 2000
		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	Day et al. 2007
Herstellung von Berylliumoxid-Keramik							
Herstellung	1994-1999	k. A.	PAS	0,21*	0,20	< 0,02-62,4 2 % > 2,0,55 % > 0,2	Cummings et al. 2007
	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	Henneberger et al. 2001
	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-		Deubner et al.

					0,4**		2001
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		Kreiss et al. 1996
andere Bereiche	1981-1992	N = 865	Stat.		< 0,1		
		N = 139	PAS		0,6		
		N = 636	PAS		< 0,3		
Bearbeitung		k. A.	DWA		0,1-09		
Brennofen		k. A.	DWA		0,3		
Läppen		k. A.	DWA		0,6		
Berylliumoxid- produktion	1984-1997		PAS		3,8		Kreiss et al. 1997

Berylliumkonzentrationen ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) in der Luft am Arbeitsplatz (Teil 2):

Arbeitsbereich	Zeitraum	N	Probe- nahme	Mittel- wert	Median	Messwertebereich	Quelle
Verkauf von Beryllium-Kupfer							
Produktion Massenware		k. A.	PAS	0,04*	0,04	< 0,02-1,62 < 1 % > 2,0, 9 % > 0,2	Stanton et al. 2006
Produktion Bänder		k. A.	PAS	0,03*	0,03	< 0,02-1,40 < 1 % > 2,0, 2 % > 0,2	
Produktion Support		k. A.	PAS	0,01*	0,02	< 0,02-0,13 < 1 % > 2,0, < 1 % > 0,2	
Verwaltung		k. A.	PAS	0,02*	0,01	< 0,02-0,32 < 1 % > 2,0, 2 % > 0,2	
Bearbeitung von Beryllium-Kupfer-Legierungen							
Produktion von Stäben und Drähten	1977-2000	k. A.	PAS		0,06	< 0,01-7,8 < 1 % > 2,0, 24 % > 0,2	Schuler et al. 2005
Produktion von 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		Apostoli et al. 2001}
Abguss Stahllegierung			Stat.		0,2		
Herstellung von Beryllium-Legierungen							
Legierungs- prozess Werk 1	1992-1995	k. A.	Stat.	0,16-0,26*		Max. 1,85	Yoshida et al. 1997
bei Arbeiten	1992-1995	k. A.	Stat.	0,01-			

ohne Beryllium				0,02*			
Legierungs- prozess Werk 2	1993–1995	k. A.	Stat.	0,03– 0,19*		Max. 0,28	
bei Arbeiten ohne Beryllium	1993–1995	k. A.	Stat.	< 0,01			Yoshida et al. 1997
Herstellen von Legierungen	1984–1993	k. A.	PAS		1,75		Kreiss et al. 1997
Schmelzofen Stahllegierung			Stat.		0,11		Apostoli et al. 2001
Abguss Stahllegierung			Stat.		0,03		
Gewinnung von Beryllium							
	1984–1993	k. A.	Stat		0,4	0,1–0,7	Kreiss et al. 1997
	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		
Gewinnung und Verarbeitung von Berylliumerz							
„Mining + Milling“	1970–1999	k. A.	Stat.		0,3– 1,9**	6,2–234,5 Maxima	Deubner et al. 2001
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

4 Konsentiente und abgestimmte Empfehlungen

4.1 Diagnostik (Schlüsselfragen 4 und 6)

4.1.1 Schlüsselfrage 4: Wie kann eine Beryllium-Sensibilisierung diagnostiziert werden?

Schlüsselfrage 4	Empfehlung
<p>Eine Beryllium-Sensibilisierung (BeS) lässt sich mit dem Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT) nachweisen. Hierfür sollte folgender Testalgorithmus nach Middleton et al. (2008) eingesetzt werden:</p> <pre> graph TD Start[Initialer BeLPT zu einem Labor] --> D1{Nicht normal?} D1 -- Ja --> B1[Geteilte Probe (2 Tests, 2 Labore)] B1 --> D2{≥ 1 Nicht normal? oder ≥ 1 Grenzwertig?} D2 -- Ja --> R1[Bestätigt] D2 -- Nein --> D3{Grenzwertig?} D3 -- Ja --> B2[Geteilte Probe (2 Tests, 2 Labore)] B2 --> D4{≥ 1 Nicht normal?} D4 -- Ja --> R2[Bestätigt] D4 -- Nein --> R3[Nicht bestätigt] D1 -- Nein --> D3 D3 -- Nein --> R3 </pre>	
<p>Dabei schließt ein negativer Befund eine BeS nicht aus. Wenn zwei unterschiedliche Labore einen positiven BeLPT nachweisen, ist von einer Beryllium-Sensibilisierung auszugehen.</p>	
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	5/6

Hintergrund

U. Euler, K. I. Gaede, J. Müller-Quernheim

Zum Nachweis einer Beryllium-Sensibilisierung (BeS) steht für Routineuntersuchungen derzeit nur der sogenannte Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT) zur Verfügung. 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 (Rossman et al. 1988; Stokes et al. 1991; Frome et al. 1996). 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. Der cut-off value von 2.8 bis 3.0-facher Spontanproliferation hat sich in der Vergangenheit in der Praxis bewährt. Er ist von der spontanen Hintergrundproliferation im Test abhängig. Ein individueller cut-off value kann durch die Varianz in der Hintergrundproliferation im jeweiligen Test bestimmt werden. Hierdurch sollten sich varianzbedingte falsch-positive und falsch-negative Befunde reduzieren lassen. Die meisten großen arbeitsmedizinischen Studien bedienen sich des BeLPT als Nachweis einer Beryllium-Sensibilisierung (Middleton et al. 2006, 2008, 2010; Stange et al. 2004).

Ausgehend von den Daten aus der Arbeit von Stange et al. (2004) beschrieben Middleton et al. (2006, 2008, 2010) in ihren Publikationen zur Durchführung des BeLPT, mehrere Test-Algorithmen und berechneten hierzu Sensitivität und Spezifität sowie auch positive prädiktive Werte bei gegebener Prävalenz.

Criteria ^a	Sensitivity/ specificity ^b	False positives per 10,000 ^c	Positive predictive values (PPVs), population prevalence of Be sensitization						
			1%	2%	3%	4%	5%	7%	10%
1 AB	0.682/0.9889	111	0.383	0.556	0.655	0.719	0.764	0.822	0.872
1 AB + 1 BL	0.657/0.9992	8	0.893	0.944	0.962	0.972	0.977	0.984	0.989
2 AB	0.612/0.9998	2	0.968	0.984	0.990	0.992	0.994	0.996	0.997

^aMore than the minimum criteria is also acceptable.

^bSpecificity = 1 - FP proportion (e.g., 1.000 - 111/10,000 = 0.9889).

^cNumber falsely established as sensitized for each 10,000 tested who are truly not sensitized.

Aus Middleton et al. 2008

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Bestätigung eines außerhalb des Normbereichs (im Folgenden "nicht normal") liegenden BeLPT-Testergebnisses - entweder als ein „*Abnormal*“ (AB = nicht normal) plus ein „*Borderline*“ (BL = grenzwertig) oder als zwei AB (siehe Tabelle oben) - den positiv prädiktiven Wert des Tests erhöht und Personen vor unnötigen und invasiven medizinischen Maßnahmen schützt (z. B. die Bronchoskopie). Ein einfacher, unbestätigter, nicht normaler Test ist unzureichend, um die Diagnose einer BeS bei klinisch gesunden Personen zu stellen.

Da in Deutschland für den BeLPT keine entsprechenden Ringversuche für die Labore existieren, wird empfohlen für den Test nur Labore zu beauftragen, die nachgewiesene Erfahrungen mit dem Test belegen können.

In der Vergangenheit wurde auch der berylliumspezifische Hauttest zum Nachweis einer BeS angewendet (Bobka et al. 1997). Allerdings kennt man inzwischen Kasuistiken (Vilaplana et al. 1992; Fontenot et al. 2002), die zeigen, dass diese diagnostische Vorgehensweise die Gefahr der Auslösung einer BeS birgt. Daher findet die i.c. Applikation von Beryllium heute keine Anwendung mehr.

Neben den genannten Nachweisverfahren, die in der Routine Anwendung finden und fanden, gibt es Studien zu weiteren ex-vivo Nachweisverfahren wie dem „Macrophage Migration Inhibition Test“ (Williams et al. 1982), dem „E-Rosette Formation Test“ (Yao et al. 1989), der Enzyme-linked immunospot-Technik (ELISPOT) (Pott et al. 2005) oder dem Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay (MELISA) (Valentine-Thon et al. 2006). Leider liegt für keines dieser Nachweisverfahren eine Studie mit ausreichenden Zahlen vor. Nur für die Carboxyfluorescein-Succinimidylester (CFSE) Flow Cytometric-Analyse konnte eine Studie zur Bewertung eingeschlossen werden (Milovanova 2007).

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage lagen der Leitliniengruppe keine ausreichenden Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Studien vor, so dass die Empfehlung auf der Basis einer Expertenmeinung im Konsensprozess (Expertenkonsens) verabschiedet wurde.

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Von 359 Volltexten wurden entsprechend der inhaltlichen und methodischen Einschlusskriterien zunächst 101 Studien in die weitere Filterung mithilfe von spezifischen Fragen aufgenommen (siehe Flussdiagramm im Anhang). Diese Filterfragen wurden entwickelt, um nur die Studien in die kritische Bewertung einzuschließen, die auch eine Aussage zur diagnostischen Güte (Sensitivität und Spezifität) der Testverfahren ermöglichen (zu den Filterfragen siehe Methodenreport). Nur eine Studie konnte zur weiteren kritischen Bewertung eingeschlossen werden (Milovanova 2007) („Level of evidence“/“Three star system“: 5/*). Ausschlussgrund für die Mehrzahl der Studien war eine fehlende Referenzmethode zu der in der Studie untersuchten diagnostischen Methode.

In der Studie von Milovanova et al. (2007) wurden zwei Testverfahren zur Diagnostik einer Beryllium-Sensibilisierung verglichen (n = 87): Beide messen als Grundlage die Proliferation berylliumspezifischer Lymphozyten. Ein Durchflusszytometrie-Assay, der die ex-vivo Proliferation von Lymphozyten mittels CFSE misst, versus den Standard zur Ermittlung der Proliferation mittels des inkorporierten ³H-Thymidin bei ex-vivo Stimulation der Lymphozyten mit Beryllium (BeLPT). Der BeLPT wurde zweifach mittels Standard-Stimulationsindex (SI) und delta counts per minute (CPM) und der CFSE wurde ebenfalls zweifach mittels delta proliferation ratio (PD) und SI ausgewertet. Es zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede für beide Testmethoden (BeLPT SI (cutoff 3.0): Sensitivität 53 % und Spezifität 90 %; Delta CPM (cutoff 500): Sensitivität 68 % und Spezifität 94 %. CFSE PD (cutoff 0.25): Sensitivität 61 % und Spezifität 96 %; Delta PD (cutoff 0.015): Sensitivität 74 % und Spezifität 100 %)

4.1.2 Schlüsselfrage 6: 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.

Schlüsselfrage 6	Empfehlung
	<p>Der Diagnose einer chronischen Berylliose (CBD) sollen folgende Kriterien zugrunde gelegt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beryllium-Exposition <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nachweis einer Immunantwort auf Beryllium durch eine positive Antwort im seriellen Blut- oder im bronchoalveolären Lavage(BAL)-Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT). Wenn die Beryllium-Exposition nicht gesichert werden kann, kann auch diese Immunantwort als Expositionsnachweis angesehen werden <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"> - histopathologischer Nachweis nicht nekrotisierender Granulome; in Fällen, in denen keine histologische Abklärung erfolgt, können Symptomatik und/oder Befunde (z. B. Lungenfunktion, Röntgenbefunde), die mit der CBD vereinbar sind, ersatzweise herangezogen werden.
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	5/5

Hintergrund

U. Euler, K.I. Gaede, J. Müller-Quernheim

Zunächst wurden die bekannten Definitionen einer chronischen Berylliose von der Leitliniengruppe diskutiert und hieraus die zu diskutierenden diagnostischen Verfahren festgelegt (5. Leitliniensitzung 10.11.2008):

Phänotyp	Beryllium-Exposition	Be-Sensibilisierung (Hauttest, ELISA, ELISpot, BeLPT)	Histologie/Nachweis Granulom Nachweis von Beryllium in Gewebe oder Körperflüssigkeiten	Pathologischer Thoraxröntgenbefund (inkl. interstiell e Noduli)*	Klinische Symptome (Dispnoe, Husten, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust) und/oder pathologische Lungenfunktionsbefunde	Referenz
	(0 = nein/ 1 = ja)	(0 = nein/ 1 = ja)	(0 = nein/1 = ja)	(0 = nein/ 1 = ja)	(0 = nein/ 1 = ja)	
CBD	1	1	1	1	1	Müller-Quernheim 2005
CBD	1	1	1	1	nicht thematisiert	Newman et al. 1989
CBD	1/0		1/0	1/0	1/0	Hasan et al. 1974
			1	1	1	Rossmann et al. 1988

**Anmerkung ad Hasan und Kazemi, 1974: Für die Diagnose einer CBD wurde das Vorliegen von mind. 3/5 Kriterien gefordert, wobei pathologische Veränderungen im Gewebe und/oder der Nachweis von Beryllium im Gewebe oder in Körperflüssigkeiten als ein Kriterium zusammengefasst wurden. Andererseits wurden pathologische Lungenfunktionsbefunde und klinische Symptome getrennt beurteilt.*

Somit wurden folgende diagnostische Parameter in die Literaturbewertung eingeschlossen:

- Be-Exposition
- Nachweis von Beryllium im Gewebe/Flüssigkeiten
- Be-Sensibilisierung (Haut, Enzyme-linked Immunosorbent Assay/ELISA, ELI-SPOT, BeLPT)
- Anwesenheit von Granulomen
- Klinische Symptome

- **Röntgenbefunde**

Für die oben beschriebenen diagnostischen Parameter zur Etablierung einer CBD lagen uns nur in einer methodisch unzureichenden Studie Angaben zur diagnostischen Wertigkeit für klinische Symptome und Röntgenbefunde vor (Kreiss et al. 1993b). Das Thoraxröntgen wurde mit einer Sensitivität von 44,4 %, Spezifität von 94,4 % und einem positiv prädiktiven Wert von 12,9 % angegeben. Körperliche, kardiopulmonale Symptome erwiesen sich weder als sensitiv noch als spezifisch. In allen Studien wurde der Nachweis der Be-Sensibilisierung untersucht, in einer Studie wurde der invasive vs. nichtinvasive Nachweis von Granulomen zusätzlich zum BeLPT verglichen (Fireman et al. 2010). Studien zum Nachweis von Beryllium im Gewebe/in Flüssigkeiten wurden nicht identifiziert.

Zur Diagnostik einer CBD ist der Nachweis einer Sensibilisierung mit dem einfachen Be-LPT sensitiv mit 37,5–68,3 % und spezifisch mit bis zu 97 %. Der positive prädiktive Wert (PPV) für den ersten nicht normalen Test für die CBD wurde mit 25,3 % angegeben. (Stange et al. 2004; Stokes et al. 1991. Schätzungen des PPV bei einem bestätigten abnormen Testergebnis für die CBD fanden wir nur bei der methodisch unzureichenden Studie von Kreiss et al. 1993 (Kreiss et al. 1993b). Der PPV des bestätigten BeLPT in dieser Population wurde mit 100 % angegeben, jedoch fehlt hier die Beschreibung der Methodik für die Wiederholung/Bestätigung des Tests, ebenso wie die Ergebnisse des ersten Tests. Die hohe Rate von möglichen falsch-negativen Testergebnissen macht jedoch die Bedeutung einer seriellen Testung bei CBD-Verdacht deutlich, insbesondere in Abgrenzung zur möglichen Fehlklassifikation einer Sarkoidose.

Inwiefern der Neopterintest und auch die nichtinvasive Untersuchung unter Verwendung der induzierten Sputumtechnik (CD4/CD8 ratio) geeignet sind, sollte in weiteren Studien überprüft werden (siehe auch Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche).

Zur Bestätigung der CBD-Diagnose wurde in der Mehrzahl der Studien neben Be-Exposition, Be-Sensibilisierung u. a. auch der histologische Nachweis von Granulomen in einem Manifestationsorgan durchgeführt (Kreiss et al. 1993b, Stange et al. 2004; Maier et al. 2003; Fireman et al. 2010; Harris et al. 1997) und damit das Testergebnis verglichen.

Die klinische Definition, um eine CBD zu diagnostizieren, schließt derzeit die folgenden Kriterien ein (National Research Council 2008):

- Nachweis einer Beryllium-Exposition
- Nachweis einer Immunantwort auf Beryllium, d. h. einer positiven Antwort im Blut- oder der BAL-BeLPT. Wenn die Beryllium-Exposition nicht gesichert werden kann, kann diese Immunantwort auch als Exposition angesehen werden.
- Histopathologischer Nachweis vereinbar mit einer CBD

Das klinische Bild einer CBD kann stark variieren: Vom Nachweis histopathologischer Veränderungen in der Lungenbiopsie ohne klinische Symptome und ohne Veränderungen der Lungenfunktion oder des typischen Röntgenbefundes bis 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, sodass differentialdiagnostisch andere Ursachen ausgeschlossen werden müssen (National Research Council 2008).

Zur Beantwortung der Schlüsselfrage lagen der Leitliniengruppe keine ausreichenden Erkenntnisse aus wissenschaftlichen Studien vor, so dass die Empfehlung überwiegend auf der Basis einer Expertenmeinung im Konsensprozess (Expertenkonsens) verabschiedet wurde. Ausschlaggebend für die starke Empfehlung trotz schwacher Evidenz im Konsensusverfahren waren die Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnis und der Anwendbarkeit in der Praxis.

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Von 359 Volltexten wurden entsprechend der inhaltlichen und methodischen Einschlusskriterien zunächst 99 Studien in die weitere Filterung mithilfe von spezifischen Fragen aufgenommen (siehe Flussdiagramm im Anhang). Diese Filterfragen wurden entwickelt, um nur die Studien in die kritische Bewertung einzuschließen, die auch eine Aussage zur diagnostischen Güte (Sensitivität und Spezifität) der Testverfahren ermöglichen (zu den Filterfragen siehe Methodenreport). Somit konnten sieben Studien zur weiteren kritischen Bewertung eingeschlossen werden (Harris et al. 1997; Maier et al. 2003; Stokes et al. 1991; Fireman et al. 2010; Kreiss et al. 1993b; Stange et al. 2004; Williams et al. 1982). (Level of evidence“/“Three star system“: 4/**) Ausschlussgrund für die Mehrzahl der Studien war eine fehlende Referenz/Vergleich zu der in der Studie untersuchten diagnostischen Methode.

Die Qualität der einzelnen eingeschlossenen Studien wurde mithilfe der Checklisten bewertet und eine allgemeine, nicht-scorebildende Beurteilung für das Bias-Risiko mit (++,+,-) vorgenommen (siehe Methodenreport Abschnitt 7.3.und 7.4). Eine Studie (Maier et al. 2003) wurde mit (++) und sechs weitere (Harris et al. 1997; Stokes et al. 1991; Fireman et al. 2010; Kreiss et al. 1993b; Stange et al. 2004; Williams et al. 1982) mit (+) beurteilt.

In vier Studien wurde die diagnostische Wertigkeit des Beryllium-Lymphozytenproliferationstest (BeLPT) untersucht. Im Lymphozytenproliferationstest (LPT) werden Lymphozyten aus dem peripheren Blut oder der bronchoalveolären Lavage mit unterschiedlichen Konzentrationen an Berylliumsulfat (BeSO_4) für eine definierte Dauer kultiviert. Als Kontrollen dienen auch hier Kulturen ohne BeSO_4 bzw. mit Purified Protein Derivative (PPD), Phytohämagglutinin (PHA) oder z. B. Concanavalin A (ConA). Eine Beryllium-Sensibilisierung wird über den Nachweis der Proliferation von berylliumspezifischen Lymphozyten in der Testkultur geführt. Üblicherweise wird das Ergebnis als Stimulationsindex (SI) ausgedrückt. Der SI ist definiert als Quotient aus der Proliferation mit Antigen durch Proliferation ohne Antigen (Frome et al. 1996).

Williams und Williams (1982) verglichen den einfach durchgeführten BeLPT mit dem Makrophagenmigration-Inhibitions-Test“ (MIF). Der MIF-Test war positiv bei vier von sieben (Sensitivität 57 %, Spezifität 94 %) und der BeLPT bei allen sieben (Sensitivität 100 %, Spezifität 94 %) diagnostizierten CBD-Patienten. Im MIF wird eine definierte Anzahl isolierter Lymphozyten bis zu drei Tage mit

unterschiedlichen Konzentrationen von BeSO_4 kultiviert. Als Kontrollen dienen entweder Kulturen ohne BeSO_4 oder mit PPD. Die dialysierten, evaporierten rekonstituierten Zellkulturüberstände der Lymphozyten werden zur Testung der Migration von Peritonealmakrophagen von Meerschweinchen in Migrationskammern eingesetzt. Die Fläche der Migration wird durch Planimetrie nach 18 und 24 Stunden ermittelt. Der Migrationsindex ist definiert als Quotient aus der Fläche der Migration mit Antigen durch Fläche der Migration ohne Antigen (Price et al. 1976). Der MIF-Test findet in dieser Form in der klinischen Chemie keine Anwendung und wird auch in immunologischen Laboratorien so nicht mehr genutzt, sodass dieses Testprinzip heute mit dem ELISPOT oder anderen Tests zum Nachweis eines geeigneten Indikator-Zytokins etabliert werden müsste (Price et al. 1976).

Stokes et al. (1991) untersuchten 27 CBD-Patienten und 30 Kontrollen und fanden für den einfach durchgeführten BeLPT eine Sensitivität von 37,5 % und eine Spezifität von 97 % bei einem Stimulationsindex (SI) cut-off value von 2,5. Bei einer Prävalenz für CBD von 3 % zeigte sich ein positiv prädiktiver Wert von 26 %. Als Referenz wurde hier gegen die Definition einer CBD bestehend aus positivem BAL-BeLPT und bekannter Berylliumexposition verglichen.

Kreiss et al. (1993b) untersuchten bei 505 Personen aus der Beryllium-Keramikindustrie den diagnostischen Wert des BeLPT, von körperlichen, kardiopulmonalen Symptomen, der Spirometrie und des Röntgen des Thorax. Bei sieben Personen fanden die Autoren einen bestätigten nicht normalen BeLPT, was zu einer Sensitivität von 87,5 % und einer Spezifität von 100 % bei einem SI cut-off value von 2 führte. Für einen bestätigten BeLPT bestand in dieser Population ein positiv prädiktiver Wert von 100 % und ein negativ prädiktiver Wert von 99,8 %. In der Studie wurde die Methodik für die Wiederholung/Bestätigung des Tests nicht beschrieben, ebenso die Ergebnisse des ersten Testergebnisses. Für das Thoraxröntgen zeigte sich eine Sensitivität von 44,4 % und eine Spezifität von 94,4 % bei einem positiv prädiktiven Wert von 12,9 % und einem negativ prädiktiven Wert von 98,9 %. Die Spirometrie und körperliche, kardiopulmonale Symptome erwiesen sich weder als sensitiv noch als spezifisch. Auch hier wurde als Referenz gegen die Definition einer CBD verglichen, bestehend aus nicht normalen Rö-Thorax, restriktiven Spirometriemessungen oder bestätigten nicht normalen BeLPT aus Bronchoskopie und BAL, Lungenbiopsie.

Stange et al. (Stange et al. 2004) untersuchten die diagnostische Güte des BeLPT und fanden für den einzelnen Test eine Sensitivität von 68,3 % und eine Spezifität von 96,9 (n = 7820). Der positive prädiktive Wert für den ersten nicht normalen Test für die CBD betrug 25,3 %. Als Referenztest diente hier der verwendete BeLPT-Testalgorithmus.

Fireman et al. (2010) verwenden auch den oben beschriebenen BeLPT als Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Beryllium. Verglichen wird bei 38 Personen die Kombination des BeLPTs entweder mit einer Lungenbiopsie (als Referenz-(Gold)-standard) oder mit der induzierten Sputumtechnik (CD4/CD8 Ratio) als nicht invasive Untersuchungsmethode zum Granulomnachweis. Bei einem SI cut-off value von 2,5 fanden sie für die induzierte Sputumtechnik plus BeLPT eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 92 %, wobei einschränkend hinzuzufügen ist, dass die Zahlen in der Studie schlecht dokumentiert wurden und schwer nachvollziehbar sind.

Ergänzend zum BeLPT wurden in zwei Studien zur Diagnostik einer CBD weitere Methoden untersucht (Maier et al. 2003; Harris et al. 1997).

So untersuchten Maier et al. (2003) die Frage, inwiefern Neopterin eine diagnostische Ergänzung zur Differenzierung einer chronischen Berylliose (CBD) zu einer Beryllium-Sensibilisierung sein kann. Zur Messung der berylliumstimulierten Neopterinproduktion in Zellkulturüberständen von mononukleären Zellen aus dem Blut wird eine definierte Anzahl von Zellen für zwei Tage mit definierten Konzentrationen von BeSO_4 bzw. ohne Antigen kultiviert. Das im Zellkulturüberstand enthaltene Neopterin wird mittels ELISA bestimmt.

In ihrer Studie fanden die Autoren bei Personen mit CBD (n = 20) eine statistisch signifikant höhere Be-stimulierte Neopterinproduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe (elf Be-Sensibilisierte, 28 Be-exponierte Kontrollen, 16 gesunde, nicht Be-exponierte Kontrollen, acht Patienten mit Sarkoidose). Vier Personen mit bekannter CBD wurden mit dem berylliumstimulierten Neopterintest als „normal“ getestet, entsprechend einer Sensitivität von 80 %, bei einer Spezifität von 100 % (SI cutoff 2,5).

Für die spontane Neopterinproduktion im Serum fanden Harris et al. (1997) in einer älteren Untersuchung auch erhöhte Serumkonzentrationen bei CBD Patienten, jedoch bei fast der Hälfte konnten die Serumkonzentrationen nicht zwischen CBD und Be-Sensibilisierten oder gesunden Kontrollen unterscheiden. Zum ex vivo-Nachweis des Neopterins im Serum werden Blutproben zentrifugiert und das im Serum enthaltene Neopterin mittels Radioimmunassay (RIA) gemessen.

Zusätzlich zur systematischen Datenbanksuche wurde folgende Literatur als Hand-/Expertensuche mit aufgenommen:

Der National Research Council (NRC) hat im Auftrag der US Air Force ein narratives Review über die bestehende wissenschaftliche Literatur erstellt (National Research Council 2007) und hieraus auch Empfehlungen für das Management bei Exposition und Gesundheitseffekten abgeleitet (National Research Council 2008). Diese Berichte wurden als Bewertungsgrundlage zur Ableitung der Empfehlung mit einbezogen.

Zusätzlich wurde in die Evidenzbewertung die Studie von Rossman et al. (1988) mit aufgenommen, obwohl sie zunächst aufgrund der schwer nachvollziehbaren Zahlen bei den Filterfragen herausgefallen war. Im klinischen Alltag stellt sie allerdings eine wichtige Studie für die Beurteilung der Wertigkeit des BeLPT aus verschiedenen Körperkompartimenten dar.

Rossman et al. (1988) verglichen bei 14 CBD Patienten, definiert über die Exposition und ein granulomatöses Krankheitsbild, mit 19 bzw. 22 Kontrollen (sechs Gesunde, 13 bzw. 16 Sarkoidosepatienten) die Wertigkeit des BeLPT in Zellen des peripheren Blutes und der bronchoalveolären Lavage (BAL) und konnten zeigen, dass die Befunde aus der BAL eine höhere Sensitivität und Spezifität aufwiesen (BeLPT/BAL = Sensitivität 100 % und Spezifität 95 % vs. BeLPT/peripheres Blut = Sensitivität 43 % und Spezifität 74 %). Einschränkend muss erwähnt werden, dass der BeLPT aus der BAL größeren methodischen Schwankungen unterliegt, da der Einsatz der BAL-Zellen nicht so standardisiert werden kann, wie der der mononukleären Zellen des peripheren Blutes, und somit

die Differentialzytologie und das Zigarettenrauchen der BAL nicht näher untersuchte Einflüsse auf das Ergebnis nehmen können.

4.2 Dosis-Wirkungsbeziehung (Schlüsselfrage 5 und 7)

4.2.1 Schlüsselfrage 5: Welche Höhe an Beryllium-Exposition ist mit dem Risiko verbunden, eine Beryllium-Sensibilisierung (BeS) zu entwickeln?

Schlüsselfrage 5	Statement
	<p>Ein Schwellenwert der Be-Sensibilisierung für die Höhe der Be-Luftkonzentration kann nicht angegeben werden. In einigen Studien wurden bereits bei niedrigen Be-Luftkonzentrationen Be-Sensibilisierungen beschrieben. Dies bedeutet, dass bereits in niedrigen Konzentrationsbereichen geeignete Präventionsmaßnahmen erforderlich sind. Positive BeLPT-Befunde können den Anlass für eine Überprüfung der Präventionsmaßnahmen bilden.</p> <p>(siehe Erläuterungen im Hintergrundtext zur Dosis-Wirkungsbeziehung)</p>
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	6/6

Hintergrund

R. Merget, K. Krutz

Eine Be-Sensibilisierung (BeS) wird in epidemiologischen Studien seit etwa 20 Jahren durch den BeLPT bestimmt. Nach dem Erkennen von Fällen mit BeS in den 90er Jahren wurden umfangreiche Expositionsminderungsprogramme implementiert. In den Studien vor 1990 waren die Expositionen höher als in dem derzeit als Grenzwert diskutierten Bereich um 0,05–0,2 µg/m³ (2 µg/m³ ist der seit 1997 gültige Grenzwert in den USA OSHA-PEL = Permissible Exposure limit und ehemaliger TRK-Wert (Technische Richtkonzentration) in Deutschland. Nach Auswertung der Literatur kann aus den Studien für die BeS bisher keine Aussage zu einem Schwellenwert angegeben werden. In einigen Studien wurden bereits bei sehr niedrigen Be-Luftkonzentrationen Be-Sensibilisierungen beschrieben.

Für die Schlüsselfrage konnten wir relevante Kohorten- und Fall-Kontrollstudien (Level of evidence von 2b) identifizieren. Diese waren für die Beantwortung der Schlüsselfrage allein nicht hinreichend, so dass das Statement von der Leitliniengruppe unter Berücksichtigung dieser Studien im Expertenkonsens verabschiedet wurde.

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Insgesamt 17 von 22 eingeschlossenen Studien (siehe Flussdiagramm im Anhang) machen Angaben zu quantitativer Exposition und BeS (zehn Querschnittstudien, drei Kohortenstudien, drei Fall-Kontrollstudien und ein Fallbericht) (Level of evidence“/“Three star system“: 2b/*). Dabei ist das Expositionsmonitoring in sechs Studien (Viet et al. 2000; Thomas et al. 2009; Schuler et al. 2005; Madl et al. 2007; Kreiss et al. 1996; Kelleher et al. 2001) ausreichend, allerdings erlauben nur drei Studien eine Bewertung vergleichsweise niedriger Expositionsquantitäten (im Bereich von 0.2 µg/m³; California OSHA PEL 2006; action level of DOE) mit ausreichend klarer Zuordnung der Beschäftigten zu den entsprechenden Konzentrationen in jüngeren Zeiträumen (mit geringerer Exposition), die damit eine Aussage zu einem möglichen „no effect level“ (NOEL) erlauben.

Die Qualität der einzelnen eingeschlossenen Studien wurde mithilfe der Checklisten bewertet und eine allgemeine, nicht-scorebildende Beurteilung für das Bias-Risiko mit (++,+,-) vorgenommen (siehe Methodenreport Abschnitt 7.3. und 7.4).

Thomas et al (2009) (Qualitätsbewertung (++)) beschreiben eine prospektive Kohorte nach Implementierung eines besonders intensiven Expositionsreduktionsprogramms in einer Kupfer-Beryllium-Legierung bearbeitenden Fabrik (45 post-enclosure program workers seit Januar 2002 – November 2006). Es wurde ein inzidenter BeS-Fall beobachtet (Inzidenz 1,4 pro 1.000 Beschäftigte pro Monat), allerdings bei nur einmalig positivem BeLPT bei 733 Monaten Arbeitszeit, ein CBD-Fall wurde nicht beobachtet. Im Expositionsmonitoring zwischen 1995–2001 wurden für das post-enclosure program 24 Messungen ausgewertet mit GMmax 0.014 µg/m; max 0.054 µg/m. Die Autoren halten hieraus aufgrund der geringen Fallzahl und Messungen nur eine eingeschränkte Aussage für möglich.

Madl et al. (2007) beschreiben eine Fallserie (Qualitätsbewertung (++)) in einer Beryllium verarbeitenden Fabrik mit umfangreichen Auswertungen verschiedener Expositionsrekonstruktionen zwischen 1980–2005 (3.831 personenbezogene Messungen, 616 Raumluftmessungen). Seit 1969 waren in diesem Werk 1.166 Arbeiter und zum Zeitpunkt der Studie 208 Mitarbeiter dort beschäftigt. Seit 1994 wurde im gesamten Werk eine Blut-BeLPT-Surveillance begonnen. Seit dieser Zeit wurden ca. 350 Beschäftigte mit dem Blut-BeLPT getestet. Es wurde differenziert zwischen einer BeS (zwei positive Blut-BeLPTs), subklinischer CBD (zwei positive Blut-BeLPTs oder eine bronchoalveoläre Lavage-BeLPT und dem Vorhandensein pulmonaler Granulome in einer Lungenbiopsie ohne körperliche Symptome) und klinischer CBD (bei zusätzlich Röntgen- oder pulmonalen Funktionsänderungen). Seit 1995 wurden neun BeS, 16 subklinische CBD und zwei klinische CBD-Fälle beobachtet. Basierten die Expositionsschätzungen auf „all years worked within a particular job title“, betragen die medianen Expositionen zwischen 0,02–12,73 µg/m³. Basierten die Expositionsschätzungen auf Gewichtungen der „time worked within a particular job title“ (LTW) betragen die medianen Expositionen zwischen 0,03–3,39 µg/m³.

In derselben Beryllium verarbeitenden Fabrik wie bei Madl et al. (2007) hatten Kelleher et al. bereits 2001 eine eingebettete Fall-Kontrollstudie (Qualitätsbewertung (++)) durchgeführt. Sieben BeS- und 13 CBD-Fälle wurden mit 206 Kontrollen verglichen. Die Expositionsdaten schlossen Messungen zwischen 1981–1984 und 1995–1999 ein (649 lapel samples, 140 area samples). Bei der Auswertung zeigte sich, dass es in der Fallgruppe mehr Maschinisten gab, als in

der Kontrollgruppe. Die kumulative Exposition bei Fällen und Kontrollen (berechnet als Σ) (job title exposure estimate x years in job title) zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es fiel jedoch auf, dass die mediane kumulative Exposition in allen Kategorien der Expositionsschätzungen (arithmetisches Mittel, geometrisches Mittel, Median) bei den Fällen höher war, als bei den Kontrollen. Keiner der 22 Arbeiter mit $LTW < 0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ hatte eine BeS oder CBD. Unterschiede zwischen BeS- und CBD-Fällen wurden nicht detailliert untersucht.

Nach Abschluss der Datenbanksuche wurden noch zwei Publikationen als Expertenliteratur mit aufgenommen, die erst im Jahr 2011 publiziert wurden und wichtige Angaben zur Dosis-Wirkungsbeziehung enthalten:

Die Ergebnisse aus zwei aktuellen Fall-Kontrollstudien von van Dyke et al. (2011b; 2011a) in Produktionsanlagen der Nuklearwaffenindustrie deuten darauf hin, dass die BeS auch schon bei sehr geringen Expositionen auftreten kann (lebenszeitgewichtete durchschnittliche Exposition: Median $0.01 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und sich keine Dosis-Wirkungsbeziehung ableiten lässt. Die genetische Disposition (HLA-DPB1 E69) schien die BeS stärker als die Exposition zu bestimmen. Sämtliche verwendeten Expositionsmetriken (cumulative, average and short-term high exposure) waren nicht mit BeS assoziiert.

4.2.2 Schlüsselfrage 7: Welche Beryllium-Expositionen sind mit dem Risiko verbunden, eine chronische Berylliose (CBD) zu entwickeln?

Schlüsselfrage 7	Statement
	<p>In folgenden industriellen Bereichen ist mit einer CBD zu rechnen: Be-Produktion, Be-Gewinnung und Verarbeitung, Keramikindustrie, Be-Kupferlegierung-Anlage, Nuklearwaffenherstellung, Scheiderei, Zahntechnik, Aluminiumschmelzerei.</p> <p>Besondere Vorsicht ist geboten bei Exposition gegenüber unlöslichen Berylliumverbindungen 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 $> 0.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (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 et al. 2009).</p>
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	6/6

Hintergrund

R. Merget, K. Krutz

Eine CBD wird, die Epikrise betreffend, nach Feststellung einer BeS durch Röntgenuntersuchung und Nachweis nicht-nekrotisierender Granulome meist in der Lungenbiopsie diagnostiziert. Insofern gibt es in neuerer Zeit) zwar Fälle mit BeS ohne CBD, aber keine Fälle mit CBD ohne BeS. Die Studie von van Dyke et al. (2011a) weist quantitative Unterschiede zwischen BeS und CBD auf: Während für CBD eine Dosis-Wirkungsbeziehung gefunden wurde, war dies für BeS nicht darstellbar. Unterschiedliche qualitative Expositionen zwischen BeS und CBD sind nicht bekannt. Werden Fälle mit BeS gefunden, aber keine Fälle mit CBD, ist möglicherweise die Zeitdauer der Nachbeobachtung zu gering. Zudem wurden nicht in allen Studien BeS-Fälle weiter abgeklärt. Nach Auftreten von Fällen von

CBD in den 90er Jahren wurden in der Folge umfangreiche Expositionsminderungsprogramme implementiert.

Für die Schlüsselfrage konnten wir relevante Fall-Kontrollstudien (Level of evidence von 3b) identifizieren. Diese waren für die Beantwortung der Schlüsselfrage allein nicht hinreichend, so dass das Statement von der Leitliniengruppe unter Berücksichtigung dieser Studien im Expertenkonsens verabschiedet wurde.

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Insgesamt 18/22 (12/22) Studien machen Angaben zu qualitativer (quantitativer) Exposition und CBD (qualitativ: Elf Querschnittstudien, eine Kohortenstudie, drei Fall-Kontrollstudien und drei Fallberichte bzw. quantitativ: acht Querschnittstudien, eine Kohortenstudie und drei Fall-Kontrollstudien) (Level of evidence“/“Three star system“: 3b/*-*** bzw. Level of evidence“/“Three star system“: 3b/**).

Die Qualität der einzelnen eingeschlossenen Studien wurde mithilfe der Checklisten bewertet und eine allgemeine, nicht-scorebildende Beurteilung für das Bias-Risiko mit (++,+,-) vorgenommen (siehe Datenextraktionstabellen im Anhang und Methodenreport Abschnitt 7.3.und 7.4).

Qualitative Exposition

- **Abschätzung über Branchen:** Bei der Beschichtung von Leuchtstoffröhren traten CBD-Fälle auf (Eisenbud et al. 1983). Hierüber liegen keine epidemiologischen Daten vor. Die Zahl der Fälle (im Berylliose-Register) reduzierte sich nach präventiven Maßnahmen ab 1942. In neuerer Zeit (nach 1990) gibt es Informationen über das Auftreten von CBD in folgenden industriellen Bereichen: Be-Produktion, Be-Gewinnung (mining and extraction; Deubner et al. 2001), Verarbeitung (processing) (Rosenman et al. 2005; Kreiss et al. 1993b; Madl et al. 2007; Kelleher et al. 2001), Keramikindustrie (Henneberger et al. 2001; Kreiss et al. 1996; Kreiss et al. 1993b), Be-Kupferlegierung-Anlage (Stanton et al. 2006; Schuler et al. 2005), Nuklearwaffenherstellung (Viet et al. 2000; Stange et al. 1996; Sackett et al. 2004; Kreiss et al. 1993a), Scheiderei (Cullen et al. 1987), Zahntechnik (Fireman et al. 2006), Aluminiumschmelzerei (Taiwo et al. 2008).
- **Theorien über zugrunde liegende Qualitäten der Exposition:** In mehreren Studien wurde keine Assoziation zwischen Be-Exposition und CBD nachgewiesen, jedoch ein Zusammenhang mit bestimmten Tätigkeiten (Kreiss et al. 1997). Bei der Auswertung von Madl et al. (2007), zeigte sich, dass es in der Fallgruppe mehr Maschinisten gab, als in der Kontrollgruppe. Diese Befunde lassen den Schluss naheliegend erscheinen, dass die Qualität der Exposition mit CBD assoziiert sein könnte. Es ist schwierig, qualitative und quantitative Faktoren zu trennen. Die Zuordnung zu einer Berylliumverbindung ist nicht eindeutig möglich. Es konnte gezeigt werden, dass an Arbeitsplätzen mit bekannterweise höherer Prävalenz von CBD höhere Partikelzahlen sowie Partikel mit Partikelgrößen < 10 µm auftreten (Kent et al. 2001 (4-); McCawley et al. 2001). An einigen Arbeitsplätzen treten Expositionen ausschließlich nur zu

weitgehend unlöslichen Verbindungen auf, hier existieren eindeutig Fälle von CBD. Berylliumoxid (BeO) kommt an vielen Arbeitsplätzen mit Fällen vor und es stellt die ausschließliche Exposition in der Keramikindustrie dar. Es existieren keine Arbeitsplätze mit ausschließlicher Exposition zu löslichen Be-Verbindungen wie Berylliumfluorid und -salze (die z. B. in der Produktion als Zwischenprodukt auftreten). Es konnte auch gezeigt werden, dass lösliche Be-Verbindungen offensichtlich weniger mit CBD assoziiert sind (Rosenman et al. 2005; Deubner et al. 2001). Es wurde die Theorie aufgestellt, dass reines BeO die ursächliche Substanz darstellt (Sterner et al. 1951). Insgesamt ist bislang nicht bekannt, ob „lösliche“ Be-Verbindungen CBD verursachen. Im Vordergrund für die Verursachung von BeS und CBD stehen „unlösliche“ Be-Verbindungen, insbesondere Berylliumoxid.

Es liegen keine Humanstudien vor, die eine Abschätzung der Rolle einer dermalen Exposition für die Induktion einer CBD zulassen (ohne Evidenzbewertung).

Quantitative Exposition

Das Expositionsmonitoring in fünf Studien, bei denen eine CBD auftrat (Viet et al. 2000; Schuler et al. 2005; Madl et al. 2007; Kreiss et al. 1996; Kelleher et al. 2001), ist ausreichend, allerdings erlauben nur zwei Studien eine Bewertung vergleichsweise niedriger Expositionsquantitäten (im Bereich von $0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$; California OSHA PEL 2006; action level of DOE) mit ausreichend klarer Zuordnung der Beschäftigten zu den entsprechenden Konzentrationen in jüngeren Zeiträumen (mit geringerer Exposition), die damit eine Aussage zu einem NOEL bezüglich CBD erlauben.

Madl et al. (2007) beschreiben eine Fallserie (Qualitätsbewertung (++)) in einer Beryllium verarbeitenden Fabrik mit umfangreichen Auswertungen verschiedener Expositionsrekonstruktionen zwischen 1980-2005 (3.831 personenbezogene Messungen, 616 Raumluftmessungen). Seit 1969 waren in diesem Werk 1.166 Arbeiter und zum Zeitpunkt der Studie 208 Mitarbeiter dort beschäftigt. Seit 1994 wurde im gesamten Werk eine Blut-BeLPT-Surveillance begonnen. Seit dieser Zeit wurden ca. 350 Beschäftigte mit dem Blut-BeLPT getestet. Es wurde differenziert zwischen einer BeS (zwei positive Blut-BeLPTs), subklinischer CBD (zwei positive Blut-BeLPTs oder ein bronchoalveoläre Lavage-BeLPT und dem Vorhandensein pulmonaler Granulome in einer Lungenbiopsie ohne körperliche Symptome) und klinischer CBD (bei zusätzlich Röntgen- oder pulmonalen Funktionsänderungen). Seit 1995 wurden neun BeS, 16 subklinische CBD und zwei klinische CBD-Fälle beobachtet. Basierten die Expositionsschätzungen auf „all years worked within a particular job title“, betragen die medianen Expositionen zwischen $0,02$ – $12,73 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Basierten die Expositionsschätzungen auf Gewichtungen der „time worked within a particular job title“ (LTW), betragen die medianen Expositionen zwischen $0,03$ – $3,39 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

In derselben Beryllium verarbeitenden Fabrik wie bei Madl et al. (2007) hatten Kelleher et al. (2001) bereits 2001 eine eingebettete Fall-Kontrollstudie (Qualitätsbewertung (++)) durchgeführt. Sieben BeS- und 13 CBD-Fälle wurden mit 206 Kontrollen verglichen. Die Expositionsdaten schlossen Messungen zwischen 1981–1984 und 1995–1999 ein (649 label samples, 140 area samples). Die kumulative Exposition bei Fällen und Kontrollen zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Es fiel jedoch auf, dass die mediane kumulative

Exposition in allen Kategorien der Expositionsschätzungen (arithmetisches Mittel, geometrisches Mittel, Median) bei den Fällen höher war, als bei den Kontrollen. Keiner der 22 Arbeiter mit $LTW < 0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ hatte eine BeS oder CBD. Unterschiede zwischen BeS- und CBD-Fällen wurden nicht detailliert untersucht.

Nach Abschluss der Datenbanksuche wurden noch zwei Publikationen als Expertenliteratur mit aufgenommen, die erst im Jahr 2011 publiziert wurden und wichtige Angaben zur Dosis-Wirkungsbeziehung enthalten:

Van Dyke et al. (2011b) führten eine Fall-Kontrollstudie (70 BeS- und 61 CBD-Fälle, 255 Kontrollen) mit Beschäftigten aus einer Produktionsanlage der Nuklearwaffenindustrie durch. Die Ergebnisse deuten auf eine Dosis-Wirkungsbeziehung für CBD hin, allerdings scheint die genetische Disposition (HLA-DPB E69) die CBD stärker zu bestimmen. Da auch einige CBD-Fälle sehr gering exponiert waren ($< 0.02 \mu\text{g}/\text{m}^3$), kann ein Schwellenwert nicht angegeben werden.

In einer weiteren Fall-Kontrollstudie von van Dyke et al. (2011a) (35 BeS- und 19 CBD-Fälle, 127 Kontrollen) mit Beschäftigten der Nuklearwaffenherstellung waren die CBD-Fälle höher exponiert als die Kontrollen und BeS. In der Regressionsanalyse wurden die Endpunkte BeS- und CBD jedoch kombiniert, sodass eine weitere Aussage zu einem NOEL mit dem alleinigen Endpunkt CBD nicht möglich ist.

4.3 Prognose (Schlüsselfragen 8 und 9)

4.3.1 Schlüsselfrage 8: Wie hoch ist das Risiko, bei einer Beryllium-Sensibilisierung eine chronische Berylliose zu entwickeln?

Schlüsselfrage 8	Empfehlung
Eine Beryllium-Sensibilisierung ist aufgrund der hohen jährlichen Progressionsrate mit der konkreten Gefahr der Entstehung einer CBD verbunden. Deshalb sollte bei Beryllium-Exponierten eine regelmäßige Untersuchung des Sensibilisierungsstatus angeboten werden.	
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	4/5

Hintergrund

A. Seidler, D. Groneberg, S. Letzel

Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Sieben Studien (Flussdiagramm siehe Anhang) erlauben eine Beurteilung des späteren Auftretens einer chronischen Berylliose bei Personen mit diagnostizierter Beryllium-Sensibilisierung (Duggal et al. 2010; Kreiss et al. 1993a; Mroz et al. 2009; Newman et al. 1996; Newman et al. 2001; Newman et al. 2005; Rom et al. 1983). In den methodisch unzureichenden Studien von Kreiss et al. (1993a) und Newman et al. (1996) ist eine Verlaufsinformation lediglich für jeweils deutlich weniger als zehn Beryllium-Sensibilisierte ableitbar. Da sich die Probandengruppen überdies mit der Klientel der größeren Studie von Newman et al. (2005) überschneiden, kommt den beiden genannten Studien kein wesentlicher eigenständiger Beitrag zur Evidenzgewinnung zu. In der methodisch ebenfalls unzureichenden Studie von Mroz et al. (2009) – bei der eine Überschneidung mit der von Newman et al. (2005) beschriebenen Klientel ebenfalls nicht auszuschließen ist – entwickeln 22 von 229 beryllium-sensibilisierten Personen (8,8 % in zehn Jahren) während der Studienlaufzeit von 1992–2002 eine chronische Berylliose; allerdings wird die durchschnittliche Follow-up-Zeit nicht angegeben. In einer ebenfalls methodisch unzureichenden Surveillance-Untersuchung von Beschäftigten einer Beryllium verarbeitenden Fabrik (Newman et al. 2001) entwickeln vier von fünf beryllium-sensibilisierten Personen in einem kurzen Zeitabstand (< zwei Jahre) nach bestätigtem positiven Lymphozytenproliferationstest eine chronische Berylliose. Demgegenüber finden Rom et al. (1983) in einer ebenfalls methodisch unzureichenden Studie bei fehlender spezifischer Diagnostik keinen Hinweis auf die Entwicklung einer chronischen Berylliose bei 13 Beschäftigten mit initial positivem Lymphozytenproliferationstest. Auch in der (methodisch unzureichenden) Studie von Duggal et al. (2010) weist nur einer von 50 beryllium-sensibilisierten Beschäftigten in der Beobachtungszeit von etwa sieben Jahren einen klinischen Verlauf auf, der mit

einer chronischen Berylliose vereinbar ist; eine bronchoskopische Diagnosestellung erfolgt nicht, die Teilnahmerate ist mit 40 % niedrig.

Lediglich eine Studie (Newman et al. 2005) weist eine zur Beantwortung der Schlüsselfrage 8 akzeptable Studienqualität auf (Level of evidence“/“Three star system“: 4/*): Von 55 Probanden mit einer vorliegenden bronchoskopischen Verlaufsuntersuchung entwickeln 31 % (n = 17; in 3,8 Jahren) in einer durchschnittlichen Follow-up-Zeit von 3,8 Jahren eine chronische Berylliose. Daraus leiten die Autoren eine jährliche Progressionsrate von 6–8 % ab.

Im Ergebnis der systematischen Literaturrecherche wird auf der Grundlage der „Schlüsselstudie“ von Newman et al. (2005) davon ausgegangen, dass etwa 6 bis 8 % beryllium-sensibilisierter Personen pro Jahr eine chronische Berylliose entwickeln. Die deutlich niedrigere Progressionsrate in den Studien von Rom et al. (1983) und Duggal et al. (2010) könnte mit methodischen Mängeln dieser beiden Studien zusammenhängen; eine definitive Aufklärung der Diskrepanz zum Studienergebnis von Newman et al. (2005) ist nicht möglich.

4.3.2 Schlüsselfrage 9: 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?

Schlüsselfrage 9	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.	
Level of Evidence	Expertenkonsens
Abstimmung im Plenum	4/5

Hintergrund

A. Seidler, D. Groneberg, S. Letzel

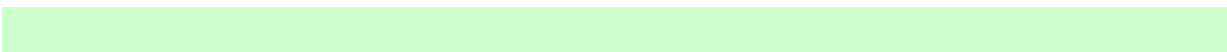
Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

Lediglich zwei Studien (Duggal et al. 2010; Newman et al. 2005) geben rudimentäre Informationen zum weiteren Expositionsstatus nach Nachweis der Beryllium-Sensibilisierung (Level of evidence“/“Three star system“: 4/*); für die Beantwortung der Schlüsselfrage 9 weisen diese beiden Studien (auch die für die Beantwortung der Schlüsselfrage 8 als „Schlüsselstudie“ eingestufte Studie von Newman et al. (2005) lediglich eine unzureichende Studienqualität auf. In der Studie von Duggal et al. (2010) ist der einzige Patient, der eine mit einer chronischen Berylliose vereinbare klinische Verlaufsentwicklung zeigt, zum Zeitpunkt der Diagnose weiter gegenüber Beryllium exponiert. Da von den 49 beryllium-sensibilisierten Patienten ohne einen Hinweis auf die Entwicklung einer chronischen Berylliose keine Angabe zum Anteil weiterhin Beryllium-Exponierter gemacht wird, ist keine Aussage zur Verlaufsentwicklung in Abhängigkeit vom Expositionsstatus nach Sensibilisierung möglich. In der Studie von Newman et al. (2005) sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer chronischen Berylliose im Vergleich mit Beschäftigten ohne entsprechende Diagnosestellung mehr Beschäftigte beryllium-exponiert (35,3 % versus 29,0 %); allerdings fehlt die Angabe des Expositionsverlaufs für das gesamte Zeitintervall zwischen Eintritt der Beryllium-Sensibilisierung und Auftreten der chronischen Berylliose. Aus dem erhöhten Anteil von Maschinisten unter den Patienten mit chronischer Berylliose lässt sich keine belastbare Aussage zur Verlaufsentwicklung bei Beryllium-Sensibilisierten ableiten, da aus der Veröffentlichung nicht zwischen einem erhöhten Sensibilisierungsrisiko von Maschinisten und einer ungünstigeren Verlaufsentwicklung differenziert werden kann.

Im Ergebnis der systematischen Literaturrecherche lässt die aktuelle Evidenzlage keine Beantwortung der Frage zu, ob beryllium-sensibilisierte Beschäftigte mit weiter bestehender Beryllium-Exposition ein höheres Erkrankungsrisiko hinsichtlich einer chronischen Berylliose aufweisen als beryllium-sensibilisierte Beschäftigte, die die berufliche Exposition gegenüber Beryllium beendet haben.

5 Forschungsfragen

- Viele Beryllium-Expositionsdaten stammen aus Betrieben der Vereinigten Staaten von Amerika. Expositionsdaten aus Europa, insbesondere aus Deutschland, sind spärlich. Daher ist es sinnvoll, vorhandene deutsche Expositionsdaten zu publizieren und weitere zu generieren.
- Sinnvoll wäre auch eine retrospektive Erhebung/Erforschung der Exposition bestimmter Berufsgruppen, wobei die Frage einer Be-Sensibilisierung einbezogen werden sollte. Hier bieten sich z. B. die Zahntechniker an, da diese Berufsgruppe vorwiegend in einer Krankenkasse versichert war und viele ehemals Be-Exponierte einer retrospektiven Betrachtung zugänglich wären.
- Die Literaturrecherche zur S3-Leitlinie ergab eine Reihe von Ansätzen zum Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Beryllium. 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“ (Williams et al. 1982), der „E-Rosette Formation Test“ (Yao et al. 1989), die Enzyme-linked immunospot (ELISPOT)-Technik (Pott et al. 2005) oder der Memory Lymphocyte Immunostimulation Assay (MELISA) (Valentine-Thon et al. 2006) sowie die Carboxyfluorescein-Succinimidylester beschrieben. Leider fehlen statistisch belastbare Studien, die die genannten Methoden systematisch miteinander vergleichen. Hier besteht erheblicher Forschungsbedarf.
- 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 beryllium-exponierten Beschäftigtenkohorten gründen; besonders wichtig ist eine qualitativ hochwertige (quantitative) Erhebung der Beryllium-Exposition im zeitlichen Verlauf (Seidler et al. 2012). Weiterhin kommt einem standardisierten diagnostischen Vorgehen große Bedeutung zu. Prospektive Verlaufsuntersuchungen sollten grundsätzlich eine bronchoskopische Abklärung bei beryllium-sensibilisierten 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.
- 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.



6 Evidenztabelle

6.1 Diagnostik Evidenztabelle (Schlüsselfrage 4)

Studien-ID	Referenz (1)	Milovanova TN: Comparative analysis between CFSE flow cytometric and tritiated thymidine incorporation tests for beryllium sensitivity. Cytometry B Clin Cytom 2007; 72, 4:265-75.
	Studientyp (2)	QS
	Studienqualität (3)	+
Population	Anzahl der Probanden (4)	72 Beschäftigte in der Berylliumindustrie, davon BeS/CBD = 38/7 Unexponierte Kontrollen n = unklar
	Prävalenz (5)	
Exposition/ Intervention	Patientencharakteristika (6)	Alter, Geschlecht, Rauchen, Cortisontherapie: k. A.
	Testmethode (7)	BeLPT (SI; delta CPM) CFSE Flow cytometrie
	Referenzstandard (8)	BeLPT mind. 2x positive und negative Bronchoskopie
Endpunkt	Sensitivität und Spezifität (9)	N = 87 <u>BeLPT</u> <u>CFSE</u> <i>SI (cutoff 3.0)</i> <i>PD (cutoff 0.25)</i> Sens: 53 % Sens: 61 % Spez: 90 % Spez: 96 % <i>Delta CPM (cutoff 500)</i> Sens: 68 % Spez: 94 %
	Positiver und negativer prädiktiver Wert (10)	<u>BeLPT</u> <u>CFSE</u> <i>SI (cutoff 3.0)</i> <i>PD (cutoff 0.25)</i> PPV: 80 % PPV : 92 % NPV: 71 % NPV: 90 % <i>Delta CPM (cutoff 500)</i> <i>Delta PD (cutoff 0.015)</i> PPV : 90 % PPV : 100 % NPV: 80 % NPV: 83 %
	Finanzierung (11)	Government
	Kommentar (12)	Unklare und unterschiedliche N-Angaben in der Studie

1. Autor, Titel, Zeitschrift, Band, Jahr, Seitenzahl
2. Kohortenstudie = K, Fall-Kontrollstudie = FK, Querschnittstudie = QS, Review = R, Random, klinische Studie = RCT, andere = O
3. Studienqualität (++, + oder -). Evidenzlevel nach der Klassifizierung des Oxford Centre of Evidence Based Medicine
4. Gesamtzahl der Probanden (bzw. Personenjahre), Angabe der Anzahl der Fälle und Kontrollen
5. Prävalenz: Anzahl der erkrankten Personen in der Population unter Risiko
6. Alter, Geschlecht, Komorbiditäten (insbesondere Immundefekte) etc.
7. Beschreibung des Test
8. Referenzstandard, der zur Endpunkterfassung angewendet wird. Ist es der „Goldstandard“ oder die „derzeitige beste Praxis“?
9. Sensitivität = richtig positive Rate eines Tests. Bezeichnet den Anteil der test-positiven Personen unter allen Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test die Kranken auch als krank zu definieren. Spezifität = richtig negative Rate eines Tests. Beschreibt den Anteil der test-negativen Personen unter allen Nicht-Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren.

10. **Positiv prädiktiver Wert:** Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit auch tatsächlich vorliegt. **Negativ prädiktiver Wert:** Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit tatsächlich nicht vorliegt.
11. **Finanzierungsquellen:** z. B. Industrie, staatlich, andere
12. **Kommentare:** z. B. weitere bisher nicht erwähnte wichtige Informationen zu dieser Studie

6.2 Diagnostik Evidenztabelle (Schlüsselfrage 6)

Studien-ID	Referenz (1)	Williams WR, Williams WJ: Comparison of lymphocyte transformation and macrophage migration inhibition tests in the detection of beryllium hypersensitivity. J Clin Pathol 1982; 35, 6: 684-7
	Studientyp (2)	QS
	Studienqualität? (3)	+
Population	Anzahl der Probanden (4)	CBD: 7 Healthy beryllium workers: 72 Controls (35 Krhs-Kontrollen, 10 Tuberkulose Patienten): 45
	Prävalenz (5)	
Exposition/Intervention	Patientencharakteristika (6)	<u>Age (range):</u> CBD: 34-59 <u>Gender (f/m):</u> CBD: 0/7 <u>Cortison:</u> CBD = 6
	Testmethode (7)	LPT MIF
	Referenzstandard (8)	CBD-Diagnose nach Jones-Kriterien
Endpunkt	Sensitivität und Spezifität (9)	LPT: Sens: 100 % Spez: 100 % MIF: Sens: 57 % Spez: 94 %
	Positiv und negativ prädiktiver Wert (10)	LPT: PPV: 100 % NPV: 100 % MIF: PPV: 50 % NPV: 96 %
	Finanzierung (11)	Health & Safety Executive
	Kommentar (12)	- MIV, LPT

Studien-ID	Referenz (1)	Stokes RF, Rossman MD: Blood cell proliferation response to beryllium: analysis by receiver-operating characteristics. J Occup Med 1991; 33, 1: 23-8																						
	Studientyp (2)	QS																						
	Studienqualität? (3)	+																						
Population	Anzahl der Probanden (4)	CBD (n = 27) Be-workers (n = 5) Normal (n = 6) Sarcoidosis (n = 15) Other lung disease (n = 4)																						
	Prävalenz (5)																							
Exposition/Intervention	Patientencharakteristika (6)	<p><u>Gender (f/m):</u> 8/19</p> <p><u>Rauchen:</u></p> <table> <tr> <td><i>CBD</i></td> <td><i>Be-workers</i></td> </tr> <tr> <td>Non = 19</td> <td>Non = 2</td> </tr> <tr> <td>Ex = 5</td> <td>Ex = 1</td> </tr> <tr> <td>Current = 3</td> <td>Current = 2</td> </tr> </table> <p><i>Normal:</i></p> <table> <tr> <td>Non = 6</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ex = 0</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Current = 0</td> <td></td> </tr> </table> <p><i>Sarcoidosis</i></p> <table> <tr> <td>Non = 7</td> <td><i>Other lung disease</i></td> </tr> <tr> <td>Ex = 2</td> <td>Non = 0</td> </tr> <tr> <td>Current = 6</td> <td>Ex = 1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Current = 3</td> </tr> </table> <p><u>Cortison:</u> k. A</p>	<i>CBD</i>	<i>Be-workers</i>	Non = 19	Non = 2	Ex = 5	Ex = 1	Current = 3	Current = 2	Non = 6		Ex = 0		Current = 0		Non = 7	<i>Other lung disease</i>	Ex = 2	Non = 0	Current = 6	Ex = 1		Current = 3
	<i>CBD</i>	<i>Be-workers</i>																						
	Non = 19	Non = 2																						
Ex = 5	Ex = 1																							
Current = 3	Current = 2																							
Non = 6																								
Ex = 0																								
Current = 0																								
Non = 7	<i>Other lung disease</i>																							
Ex = 2	Non = 0																							
Current = 6	Ex = 1																							
	Current = 3																							
Testmethode (7)	Blood-BeLPT																							
Referenzstandard (8)	Defintion of CBD: BAL proliferation test positiveBe.exposure																							
Endpunkt	Sensitivität und Spezifität (9)	Sens: 37,5 % Spez: 97 % (SI cut-off value 2,5 ng/ml)																						
	Positiver und negativer prädiktiver Wert (10)	PPV: 26 % bei 3 % Prävalenz																						
	Finanzierung (11)	Government																						
	Kommentar (12)	- Vierfeldertafel aus ROC-Kurven ableitbar																						

Studien-ID	Referenz (1)	Kreiss K. et al.: Beryllium disease screening in the ceramics industry. Blood lymphocyte test performance and exposure-disease relations. JOEM 1993; 35, 3: 267-74
	Studientyp (2)	QS
	Studienqualität? (3)	+
Population	Anzahl der Probanden (4)	505 ohne vorherige CBD- und Sarkoidose-Diagnose
	Prävalenz (5)	1,8 % (9 neue CBD)
Exposition/Intervention	Patientencharakteristika (6)	<u>Age (range):</u> 37-75 <u>Gender (f/m):</u> 4/5 <u>Rauchen:</u> k. A. <u>Cortison:</u> k. A.
	Testmethode (7)	Anamnese und Beschwerden; Rö-Thorax; Spirometrie, bestätigter BeLPT
	Referenzstandard (8)	Bei abnormem Rö-Thorax, restriktiven Spirometriemessungen oder bestätigten abnormalen BeLPT-Test: Bronchoskopie und BAL, Lungenbiopsie
Endpunkt	Sensitivität und Spezifität (9)	BeLPT: Sens: 87,5 % Spez: 100 % Rö-Thorax: Sens: 44,4 % Spez: 94,4 %
	Positiver und negativer prädiktiver Wert (10)	PPV: 100 % für bestätigten BeLPT, 12,9 % Rö-Thorax NPV: 99,8 % für BeLPT; 98,9 % für Rö-Thorax
	Finanzierung (11)	Keramikindustrie, Government
	Kommentar (12)	- Keine Beschreibung, wie die Testbestätigung durchgeführt wurde

Studien-ID	Referenz (1)	Harris J et al.: Serum neopterin in chronic beryllium disease. Am J Ind Med 1997; 32, 1: 21-6
	Studientyp (2)	QS
	Studienqualität? (3)	+
Population	Anzahl der Probanden (4)	CBD (n = 86) BeS (n = 22) Normal (n = 20)
	Prävalenz (5)	70 %
Exposition/Intervention	Patientencharakteristika (6)	<p><u>Mean Age (range):</u> CBD: 53 (35-82) BeS: 54 (36-80) Normal: 38 (20-62)</p> <p><u>Gender (Male)</u> CBD: 76 BeS: 86 Normal: 40</p> <p><u>Rauchen:</u> <i>CBD:</i> Never = 39 Former = 38 Current = 9</p> <p><i>BeS:</i> Never = 4 Former = 11 Current = 7</p> <p><i>Normal:</i> Never = 15 Former = 2 Current = 3</p> <p><u>Cortisontherapie:</u> CBD: 22 oral, 3 inhalativ</p>
	Testmethode (7)	Serum Neopterin
	Referenzstandard (8)	CBD-Diagnose: (1. history of beryllium exposure, 2. abnormal blood or BAL-BeLPT, 3. Histological evidence of disease)
	Endpunkt	Sensitivität und Spezifität (9)
Positiver und negativer prädiktiver Wert (10)		PPV: 92 %
	Finanzierung (11)	Government
	Kommentar (12)	- Ziel: Vergleich BeS vs. CBD

Studien-ID	Referenz (1)	Maier LA et al.: Beryllium-stimulated neopterin as a diagnostic adjunct in chronic beryllium disease. Am J Ind Med 2003; 43, 6: 592-601	
	Studientyp (2)	QS	
	Studienqualität? (3)	++	
Population	Anzahl der Probanden (4)	CBD (n = 20) BeS (n = 11) Be-exp controls (n = 28) Normal (n = 16) Sarcoidosis (n = 8)	
	Prävalenz (5)	27 %	
Exposition/Intervention	Patientencharakteristika (6)	<u>Mean Age</u> CBD: 51 ± 8 BeS: 54.3 ± 9.3 Be-exp controls : 43.93 ± 10.2 Normal :42.3 ± 8.1 Sarcoidosis: 40.3 ± 5.6 <u>Rauchen:</u> CBD: Never = 12 Former = 4 Current = 4 Be-exp controls : Never = 16 Former = 7 Current = 5 Sarcoidosis: Never = 5 Former = 3 Current = 03 <u>Cortisontherapie:</u> CBD: 8 BeS: 1 Be-exp controls : 4 von 24 Normal: 0 Sarcoidosis:6	<u>Gender (Male/female)</u> CBD: 17/3 BeS: 8/3 Be-exp controls : 21/7 Normal :8/8 Sarcoidosis: 4/4 BeS: Never = 4 Former = 5 Current = 2 Normal : Never = 10 Former = 5 Current = 1
	Testmethode (7)	Be-stimulated neopterin	

	Referenzstandard (8)	CBD-Diagnose: (1. abnormal blood BeLPT on two separate tests and/or BAL-BeLPT, 2. Histological verification of granulomas or mononuclear infiltrates on lung biopsy)
Endpunkt	Sensitivität und Spezifität (9)	Sens: 80 % Spez: 100 % (SI cut-off value 2,5 ng/ml)
	Positiver und negativer prädiktiver Wert (10)	100 %PPV 73 % NPV
	Finanzierung (11)	Government
	Kommentar (12)	- Ziel: Vergleich BeS vs. CBD

Studien-ID	Referenz (1)	Stange AW et al.: The beryllium lymphocyte proliferation test: Relevant issues in beryllium health surveillance. Am J Ind Med 2004; 46, 5: 453-62
	Studientyp (2)	K
	Studienqualität? (3)	+
Exposition/Interventionspopulation	Anzahl der Probanden (4)	BeS: 184/7820 CBD: 117/7820 Non-exposed: 458
	Prävalenz (5)	1,5 % (117/7820)
Exposition/Interventionspopulation	Patientencharakteristika (6)	<u>Age, Gender, Rauchen, Cortison:</u> k. A.
	Testmethode (7)	BeLPT
	Referenzstandard (8)	Re-Test, BeLPT
Endpunkt	Sensitivität und Spezifität (9)	Sens: 68,3 % Spez: 96,9 %
	Positiver und negativer prädiktiver Wert (10)	25 % PPV (first abnormal test)
	Finanzierung (11)	DOE, Government
	Kommentar (12)	- LPT vs LPT - zum Teil, unklare, verwirrende Zahlenangaben

Studien-ID	Referenz (1)	Fireman E et al.: Non-invasive diagnosis of chronic beryllium disease in workers exposed to hazardous dust in Israel. Occup Environ Med 2010; 67, 9: 631-5
	Studientyp (2)	QS
	Studienqualität? (3)	+
Population	Anzahl der Probanden (4)	98 Arbeiter/-innen zur Abklärung einer CBD-Diagnose)
	Prävalenz (5)	
Exposition/Intervention	Patientencharakteristika (6)	73 males (mean age 55 ± 13,2) 25 females (mean age 48 ± 10,7) <u>Rauchen:</u> k. A. <u>Cortison:</u> k. A.
	Testmethode (7)	Induced sputum plus BeLPT
	Referenzstandard (8)	Biopsie und LPT
Endpunkt	Sensitivität und Spezifität (9)	Tabelle 5: Sens: 100 % Spez: 92 % (SI cut-off value 2,5 ng/ml)
	Positiver und negativer prädiktiver Wert (10)	PPV: 87,5 % NPV: 100 %
	Finanzierung (11)	?
	Kommentar (12)	- Induced Sputum plus BeLPT vs Transbronchiale Biopsie plus BeLPT - (Zahlen schwer nachvollziehbar)

- (1) Autor, Titel, Zeitschrift, Band, Jahr, Seitenzahl
- (2) Kohortenstudie = K, Fall-Kontrollstudie = FK, Querschnittstudie = QS, Review = R, Randomisierte klinische Studie = RCT, andere = O
- (3) Studienqualität (++, + oder -). Evidenzlevel nach der Klassifizierung der Evidenzgrade des Oxford Centre of Evidence Based Medicine
- (4) Gesamtzahl der Probanden (bzw. Personenjahre), Angabe der Anzahl der Fälle und Kontrollen
- (5) Prävalenz: Anzahl der erkrankten Personen in der Population unter Risiko
- (6) Alter, Geschlecht, Komorbiditäten (insbesondere Immundefekte) etc.
- (7) Beschreibung des Tests
- (8) Referenzstandard, der zur Endpunkterfassung angewendet wird. Ist es der „Goldstandard“ oder die „derzeitig beste Praxis“?
- (9) Sensitivität = richtig positive Rate eines Tests. Bezeichnet den Anteil der test-positiven Personen unter allen Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test die Kranken auch als krank zu definieren. Spezifität = richtig negative Rate eines Tests. Beschreibt den Anteil der test-negativen Personen unter allen Nicht-Erkrankten einer Stichprobe, d. h. die Wahrscheinlichkeit, mit einem diagnostischen Test Nicht-Erkrankte korrekt zu identifizieren.
- (10) Positiv prädiktiver Wert: Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit auch tatsächlich vorliegt. Negativ prädiktiver Wert: Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit tatsächlich nicht vorliegt.
- (11) Finanzierungsquellen: z. B. Industrie, staatlich, andere

(12) Kommentare: z. B. weitere bisher nicht erwähnte wichtige Informationen zu dieser Studie

6.3 Dosis-Wirkungsbeziehung Evidenztabelle (Schlüsselfragen 5 + 7)

Studien-ID	Referenz (1)	Cullen MR et al.: Chronic beryllium disease in a precious metal Refinery. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 201-8
	Studientyp (2)	Fall-Serie
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	Conneticut Edelmetallscheiderei
	Anzahl der Probanden (4)	5 Fälle mit Verdacht auf CBD, davon 4 Fälle mit BeS
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	entfällt
	Alter	Mittel 37
	Geschlecht (5)	100 % Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	k. A.
	Wann, Wo und Wie? (7)	Angaben zu Job-Kategorie
	Vergleich?	nein
	Wie? (8)	AM, in einigen Bereichen > 2 µg/m ³
	Fehlklassifizierung der Exposition?	möglich
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BAL-BeLPT) SF 7: CBD (G+, X+, BAL-BeLPT)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	5 Fälle mit granulomatöser Lungenerkrankung davon 4 Fälle mit BeS
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH
	Studienqualität (12)	4-
Kommentar zur Studie:		Falldefinition durch BAL

Studien-ID	Referenz (1)	Cummings KJ et al.: Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitization among new workers. <i>Occup Environ Med</i> 2007; 64: 134-40									
	Studientyp (2)	LS									
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS									
Population	Studienregion	USA Ceramics facility									
	Anzahl der Probanden (4)	97 Beschäftigte (2000-2004) 69 Beschäftigte (1993-1998)									
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein									
	Alter	Mittel 37 (2000-2004) 35 (1993-1998)									
	Geschlecht (5)	k. A.									
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)										
	Wann, Wo und Wie? (7)	Median der Be-Messung: <table style="margin-left: 20px; border-collapse: collapse;"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;"><u>2000-2003</u></td> <td style="text-align: center;"><u>1994-1995</u></td> </tr> <tr> <td>Produktion</td> <td style="text-align: center;">0,18 µg/m³</td> <td style="text-align: center;">0,20 µg/m³</td> </tr> <tr> <td>Produktionsunterstützung</td> <td style="text-align: center;">0,04 µg/m³</td> <td style="text-align: center;">0,10 µg/m³</td> </tr> </table>		<u>2000-2003</u>	<u>1994-1995</u>	Produktion	0,18 µg/m ³	0,20 µg/m ³	Produktionsunterstützung	0,04 µg/m ³	0,10 µg/m ³
		<u>2000-2003</u>	<u>1994-1995</u>								
	Produktion	0,18 µg/m ³	0,20 µg/m ³								
	Produktionsunterstützung	0,04 µg/m ³	0,10 µg/m ³								
	Vergleich?	97 Beschäftigte (2000-2004) vs. 69 Beschäftigte (1993-1998)									
	Wie? (8)	AM									
Fehlklassifizierung der Exposition?	nein										
Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	max. 4 Jahre										
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	BeS (BeLPT+)									
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	Prävalenz: 1993-1998: 8,7 % (6 von 69) 2000-2004: 1 % (1 von 97)									
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein									
	Finanzierung (11)	NIOSH und Industrie									
	Studienqualität (12)	2b+									
Kommentar zur Studie:		<ul style="list-style-type: none"> - Fortsetzung der Studien von Kreiss et al. (1993b) und Henneberger et al. (2001) - hohe Be-Exposition - dermales Monitoring 									

Studien-ID	Referenz (1)	Deubner D et al.: Beryllium sensitization chronic beryllium disease and exposures at a beryllium mining and extraction facility. Appl Occup Environ Hyg 2001; 16: 579-92		
	Studientyp (2)	QS		
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD		
Population	Studienregion	Delta, Utah, USA		
	Anzahl der Probanden (4)	75/87		
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	kaum		
	Alter	BeS-Fälle (n = 3) 48,1, CBD-Fälle (n = 1) 60,1, andere (n = 72) 44,8		
	Geschlecht (5)	BeS-Fälle 100 % Männer, CBD-Fälle 100 % Männer andere 84,7 % Männer		
	Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	1970-1999 51 % der Messung > 2 µg/m ³	
Wann, Wo und Wie? (7)				
Vergleich?		beryllium ceramics facility Elmore (Ohio), Tucson (Arizona)		
Wie? (8)		AM		
Fehlklassifizierung der Exposition?		nein		
Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)				
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD (BeLPT+ oder BAL-BeLPT+, G+)		
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	BeS-Prävalenz	CBD-Prävalenz	kumulative Inzidenz
		Delta 3/75 (4,0 %)	1/75 (1,3 %)	0,3 %
		Elmore 43/627 (6,9 %)	26/627 (4,0 %)	2,0 %
	Tucson 8/136 (5,9 %)	6/136 (4,4 %)	2,4 %	
	Fisher-Test			
	p = 0,25 (A,B)	p = 0,34 (A,B)	p = 0,02 (A,B)	
	p = 0,23 (A,C)	p = 0,56 (A,C)	p = 0,01 (A,C)	
	CBD: 1 Fall (Person arbeitete vorher 10 Jahre in Elmore)			
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein		
	Finanzierung (11)	Industrie		
	Studienqualität (12)	4+		
Kommentar zur Studie:		<ul style="list-style-type: none"> - spezifische Exposition gegenüber Beryllium und Bertranditeerzstaub oder Berylliumsalzen scheint ein geringeres Risiko für CBD, als Exposition gegenüber BeO - geringere Exposition in Delta als in Elmore und Tucson 		

Studien-ID	Referenz (1)	Fireman E et al.: Chronic beryllium disease among dental technicians in Israel. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2006; 23: 215-21
	Studientyp (2)	cases only
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	Israel
	Anzahl der Probanden (4)	n = 24 Dentaltechniker
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	wahrscheinlich
	Alter	49,7 ± 13,7
	Geschlecht (5)	17 Männer, 7 Frauen
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	nur qualitativ
	Wann, Wo und Wie? (7)	unklar
	Vergleich?	
	Wie? (8)	
	Fehlklassifizierung der Exposition?	
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS, (BeLPT+) SF 7: CBD (BeLPT+, G+, O+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	BeS: 12 Fälle CBD mit BeS (BeLPT+) CBD: 12 Fälle CBD
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	eher nicht
	Finanzierung (11)	-
	Studienqualität (12)	4-

Studien-ID	Referenz (1)	Henneberger PK et al.: Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. Int Arch Occup Environ Health 2001; 74: 167-76
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA, beryllium ceramics plant
	Anzahl der Probanden (4)	151 (90 %) von 167
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	geringe Verzerrung möglich
	Alter	Median in den Gruppen von 36-51
	Geschlecht (5)	30 %-57 % Frauen (in den Gruppen)
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	Be+, n = 151
	Wann, Wo und Wie? (7)	1998, > 2 µg/m ³ bei 6,4 % der stationären und 1,7 % der personengetragenen Messungen
	Vergleich?	Exponierte untereinander kurz/lang
	Wie? (8)	AM 1981-1998 stationär und personengetragen
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD, (Be+, BAL-BeLPT+, G+, BeLPT+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	SF 5: BeLPT+ 15 (9,9 %) von 151 SF 7: CBD 8/151 (5,3 %)
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH
	Studienqualität (12)	2+

Kommentar zur Studie:	<p><u>SF 5:</u> <u>Langzeit-Arbeiter (BeLPT+: 8/77 = 10,4 %)</u> Median der mittleren Expositionsmessung: 0,39 µg/m³ Median der Peakmessung: 14,9 µg/m³</p> <p><u>SF 5:</u> <u>Kurzzeit-Arbeiter(BeLPT+: 7/74 = 9,5 %)</u> Median der mittleren Expositionsmessung: 0,28 µg/m³ Median der Peakmessung: 6,1 µg/m³</p> <p>Folgestudie von Kreiss et al. (1996)</p> <p><u>SF 7:</u> <u>Langzeit-Arbeiter (CBD+: 7/77 = 9,1 %)</u> Median der mittleren Expositionsmessung: 0,39 µg/m³ Median der Peakmessung: 14,9 µg/m³</p> <p><u>SF 7:</u> <u>Kurzzeit-Arbeiter(CBD+: 1/74 = 1,4 %)</u> Median der mittleren Expositionsmessung: 0,28 µg/m³ Median der Peakmessung: 6,1 µg/m³</p>
-----------------------	--

Studien-ID	Referenz (1)	Kelleher PC et al.: Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. JOEM 2001; 43: 238-49
	Studientyp (2)	eingebettete FK
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA, Machining Plant
	Anzahl der Probanden (4)	BeS: 7, CBD: 13 Fälle, Kontrollen: 206
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein
	Alter	Fälle (n = 20): 39 (35-45,5) Kontrollen (n = 206): 37 (31-46)
	Geschlecht (5)	k. A.
	Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)
Wann, Wo und Wie? (7)		
Vergleich?		Fälle vs. exponierte Kontrollen
Wie? (8)		AM, Partikelmessung, LTW*
Fehlklassifizierung der Exposition?		nein
Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)		
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	kein Fall BeS oder CBD bei $LTW < 0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 6 Fälle CBD (46 %) und 6 Fälle BeS (86 %) bei $LTW > 0,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	Industrie NIOSH
	Studienqualität (12)	3b++
Kommentar zur Studie:		*LTW = Lifetime-weighted exposure - Unterschiede zwischen BeS- und CBD-Fällen wurden nicht detailliert untersucht

Studien-ID	Referenz (1)	Kent MS et al.: Is total mass or mass of alveolar-disposed airborne particles of beryllium a better predictor of the prevalence of disease? A preliminary study of a beryllium processing. Appl Occup Environ Hyg 2001; 16: 539-58									
	Studientyp (2)	nested cases only design									
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD Partikelgröße									
Population	Studienregion	USA, Ohio									
	Anzahl der Probanden (4)										
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?										
	Alter	22-56									
	Geschlecht (5)	k. A.									
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	Expo-Dauer 2-38 Jahre									
	Wann, Wo und Wie? (7)	s. Kreiss et al. (1997)									
	Vergleich?	nein									
	Wie? (8)	AM									
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein									
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	s. Kreiss et al. (1997)									
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) Partikelgröße SF 7: CBD (BeLPT+, G+, BAL-BeLPT)									
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	Korrelation zwischen Massenkonzentration (MOUDI*) und Prävalenz von BeS bzw. CBD Aerodynamischer Durchmesser <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="width: 35%; text-align: center;">$< 10 \mu\text{m}$</td> <td style="width: 35%; text-align: center;">$< 3,5 \mu\text{m}$</td> </tr> <tr> <td>BeS</td> <td style="text-align: center;">$p = 0,025$</td> <td style="text-align: center;">$p = 0,003$</td> </tr> <tr> <td>CBD</td> <td style="text-align: center;">$p = 0,0004$</td> <td style="text-align: center;">$p = 0,000003$</td> </tr> </table>		$< 10 \mu\text{m}$	$< 3,5 \mu\text{m}$	BeS	$p = 0,025$	$p = 0,003$	CBD	$p = 0,0004$	$p = 0,000003$
		$< 10 \mu\text{m}$	$< 3,5 \mu\text{m}$								
BeS	$p = 0,025$	$p = 0,003$									
CBD	$p = 0,0004$	$p = 0,000003$									
Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein										
	Finanzierung (11)	Unklar, Industrie?									
	Studienqualität (12)	4-									
Kommentar zur Studie:		*MOUDI = Microorifice uniform deposit impactor - Partikelgröße - Expodaten zu Kreiss et al. (1997)									

Studien-ID	Referenz (1)	Kreiss et al.: Beryllium disease screening in the ceramics industry. JOM 1993a; 35: 267-24
	Studientyp (2)	Querschnitt
	Hauptfragestellung? (3)	SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA, ceramics industry
	Anzahl der Probanden (4)	n = 505 bei 90 % response
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein
	Alter	48,3 (21-28)
	Geschlecht (5)	63 % Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	TEM
	Wann, Wo und Wie? (7)	1958-1975
	Vergleich?	keinen
	Wie? (8)	TEM
	Fehlklassifizierung der Exposition?	möglich
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	CBD(BeLPT+, G+,X+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	Prävalenz 1,8 % 7 CBD-Fälle (BeLPT+) 2 CBD Fälle (BeLPT inkonsistent)
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	möglich
	Finanzierung (11)	Industrie, NIEH
	Studienqualität (12)	4-
Kommentar zur Studie:		- keine quantitativen oder qualitativen Aussagen zur BeS

Studien-ID	Referenz (1)	Kreiss K et al.: Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. Am Rev Respir Dis 1993b; 148: 985-91
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA Kernwaffenproduktion
	Anzahl der Probanden (4)	863/1022 (84,4 %) + 32 Volontäre
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	möglich
	Alter	Mittel 44,9 (26-69)
	Geschlecht (5)	96,1 % Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	
	Wann, Wo und Wie? (7)	Exposition in den 60er bis 80er Jahren
	Vergleich?	kein
	Wie? (8)	OI, JEM
	Fehlklassifizierung der Exposition?	möglich
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS, (BeLPT+) SF 7: CBD (BeLPT+, G+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	BeS: 18/890 (2,0 %) CBD: Prävalenz 1,7 %, 12 (+3) Fälle/890
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH
	Studienqualität (12)	4-
Kommentar zur Studie:		<ul style="list-style-type: none"> - auch gering Exponierte mit BeLPT+ - keine quantitativen Expositionsdaten

Studien-ID	Referenz (1)	Kreiss K et al.: Machining Risk of Beryllium Disease and Sensitization with Median Exposures below 2 µg/m³. Am J Ind Med 1996; 30: 16-25
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA, Ceramics
	Anzahl der Probanden (4)	136/139 (97,8 %)
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	keine
	Alter	40,6
	Geschlecht (5)	62,5 % Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	Median kumulative Be-Exp.: 591,7 (1,4-6990,1 µg/m³) x Tage µg/m³ durchschnittl. Be-Exp.: 0,35 µg/m³
	Wann, Wo und Wie? (7)	1981-1992 AM
	Vergleich?	interner Vergleich zwischen den Arbeitsprozessen
	Wie? (8)	
	Fehlklassifizierung der Exposition?	möglich
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD, (BeLPT+, oder BAL-BeLPT, G+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	SF 5: 8/136 (5,9 %) SF 7: 6/136 (4,4 %)
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH Industrie
	Studienqualität (12)	4++

Kommentar zur Studie:	<ul style="list-style-type: none">- Missklassifikation der Exposition bei Be-Sensibilisierten und anderen Beschäftigten möglich- keine statistisch signifikanten Unterschiede der kumulativen oder durchschnittlichen Be-Exposition zwischen Be-sensibilisierten Fällen und anderen Arbeiter/-innen, zwischen Be-sensibilisierten Maschinist/-innen und anderen Maschinist/-innen oder zwischen Be-sensibilisierten Fällen mit oder ohne CBD
------------------------------	---

Studien-ID	Referenz (1)	Kreiss K et al.: Risk of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy and oxide production plant. <i>Occup Environ Med</i> 1997, 54: 605-12
	Studientyp (2)	QS 1993/1994
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA, Produktion
	Anzahl der Probanden (4)	646/655
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein
	Alter	43,9 (24-61)
	Geschlecht (5)	85,1 % Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	Median: General area measurement 0,1-0,7 µg/m ³ Breathing zone 0,1-0,2 µg/m ³ cumulative exposure 1.528,1 (1,5-5971,9) µg/m ³ x Tage average Be-exposure 1,0 (0,01-2,66) µg/m ³
	Wann, Wo und Wie? (7)	Messungen 1980-1993
	Vergleich?	zwischen Arbeitsprozessen
	Wie? (8)	AM DWA (daily weighted average)
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
	Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	Prävalenz BeS 6,9 % (43/627) CBD 4,6 % (29/632)
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	möglich
	Finanzierung (11)	NIOSH Industrie
	Studienqualität (12)	4+
Kommentar zur Studie:		<ul style="list-style-type: none"> - relativ hohe Exposition - viele Fälle

Studien-ID	Referenz (1)	Madl AK et al.: Exposure-Response Analysis for Beryllium Sensitization and Chronic Beryllium Disease Among Workers in a Beryllium Metal Machining Plant. J Occup Environ Hyg 2007; 4, 6: 448-66
	Studientyp (2)	eingebettete Fallserie
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA Metal machining
	Anzahl der Probanden (4)	1.166 seit 1969 aktiv sind noch 208
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	entfällt
	Alter	
	Geschlecht (5)	k. A.
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	alle Fälle > 0,2 µg/m ³ (95. Perzentil) 90 % der Fälle > 0,4 µg/m ³ (95. Perzentil)
	Wann, Wo und Wie? (7)	im Zeitraum 1978-2005
	Vergleich?	nein
	Wie? (8)	AM 1980-2005 (3.831 personengetragene, 616 stationäre Messungen)
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD (BeLPT+, G+, X+, O+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	9 Fälle mit BeS 18 Fälle mit CBD, davon 16 subklinische CBD (BeLPT+ oder BAL-BeLPT+ und G+)
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	Industrie
	Studienqualität (12)	4++
Kommentar zur Studie:		- aufwändige Auswertung der Exposition

Studien-ID	Referenz (1)	Nilsen AM et al.: Beryllium Sensivity Among Workers at a Norwegian Aluminium Smelter. Am J Ind Med 2010; 53: 724-32
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS
Population	Studienregion	Norwegen, Aluminium-Schmelzer
	Anzahl der Probanden (4)	362 Exponierte 31 Kontrollen
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein
	Alter	Exponierte: 41,0 ± 10,4 Kontrollen: 37,0 ± 11,1
	Geschlecht (5)	Exponierte: 26 Frauen, 336 Männer Kontrollen: 6 Frauen, 25 Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	
	Wann, Wo und Wie? (7)	2003 personal samples
	Vergleich?	
	Wie? (8)	AM, 30 Messungen
	Fehlklassifizierung der Exposition?	möglich
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	BeS (BeLPT+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	1 Fall BeS
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	Industrie
	Studienqualität (12)	4+
Kommentar zur Studie:		- Angaben zur Feinstaubexposition

Studien-ID	Referenz (1)	Rosenman K et al: Chronic Beryllium Disease and Sensitization at a Beryllium Processing Facility. Environ Health Perspect 2005; 113: 1366-72
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	Eastern Pennsylvania
	Anzahl der Probanden (4)	457 von 1.351 Angeschriebenen
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	möglich
	Alter	
	Geschlecht (5)	92 % Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	
	Wann, Wo und Wie? (7)	1957-1978 mittlere durchschnittliche Exposition: BeS: $7,1 \pm 0,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ CBD: $8,7 \pm 0,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$
	Vergleich?	nein
	Wie? (8)	TEM, JEM
	Fehlklassifizierung der Exposition?	möglich
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	ca. 20 Jahre
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD 1. BeLPT+, G+ 2. BAL-BeLPT, G+ 3. G+, X+
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	32 BeS 44 CBD
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH DOE
	Studienqualität (12)	4+
Kommentar zur Studie:		<ul style="list-style-type: none"> - Differenzierung in lösliche und nicht lösliche Verbindung - Untersuchung ehemaliger Arbeiter

Studien-ID	Referenz (1)	Sackett HM et al.: Beryllium Medical Surveillance at a Former Nuclear Weapons Facility During Cleanup Operations. JOEM 2004; 46: 953-61
	Studientyp (2)	QS Oktober 1998-August 2002
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA, Rocky Flats
	Anzahl der Probanden (4)	2.221 cleanup workers
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein
	Alter	ohne BeS: 42,9 mit BeS: 48,2
	Geschlecht (5)	85 % Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	kein AM
	Wann, Wo und Wie? (7)	
	Vergleich?	nein
	Wie? (8)	JEM
	Fehlklassifizierung der Exposition?	möglich
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	BeS (BeLPT+) CBD (Be+, BeLPT+, und 1. Infiltrate und Granulome 2. BAL-Lymphozytose, BAL-BeLPT)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	19 Fälle mit BeS (0,8 %) 2 Fälle mit CBD
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	SF 5: nein
	Finanzierung (11)	unklar
	Studienqualität (12)	4-

Studien-ID	Referenz (1)	Schuler CR et al.: Process-Related Risk of Beryllium Sensitization and Disease in Copper-Beryllium Alloy Facility. Am J Ind Med 2005; 47: 195-205
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5; SF 7
Population	Studienregion	USA
	Anzahl der Probanden (4)	153/185
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	Selection bias möglich
	Alter	Median 44 (22-68)
	Geschlecht (5)	Männer: 136 von 153 (89 %)
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	Airmonitoring 1969, 1972, 1976-2000 Mögliche Exposition gegenüber Be an anderen früheren Arbeitsplätzen, die nicht erfasst wurden
	Wann, Wo und Wie? (7)	Sehr gering, nur an einigen Arbeitsplätzen > 0,2µg/m ³
	Vergleich?	keiner
	Wie? (8)	AM, Jobkategorien
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF5: BeS (BeLPT+) SF7: CBD (BeLPT+, G+, BAL-BeLPT)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	10 Fälle Be-Sensibilisierung 6 Fälle CBD
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH
	Studienqualität (12)	4 ++

Studien-ID	Referenz (1)	Stange AW, Hilmas DE, Fuhrman J: Possible health risks from low level exposure to beryllium. Toxicology 1996; 111: 213-24
	Studientyp (2)	K. Längsschnitt
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA, Rocky Flats
	Anzahl der Probanden (4)	4.397
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	möglich
	Alter	k. A.
	Geschlecht (5)	k. A.
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	fixed airhead 0,16 µg/m ³ 95 % CI 0,1-0,22 µg/m ³ breathing zone 1,04 µg/m ³ 95 % CI 0,79-1,29 µg/m ³
	Wann, Wo und Wie? (7)	Rocky Flat
	Vergleich?	nein
	Wie? (8)	AM, job and building exposure factors
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	1.6.1991-31.3.1995
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD (BeLPT+, X+, G+, O+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	BeS: 1,57 % CBD: 0,64 %
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	Industrie
	Studienqualität (12)	4+
Kommentar zur Studie:		<ul style="list-style-type: none"> - hohe Zahl an AM - beschreibt Einzelfälle mit sehr geringer Exposition

Studien-ID	Referenz (1)	Stanton ML et al.: Sensitization and chronic beryllium disease among workers in Copper-Beryllium Distribution Centers. JOEM 2006; 48: 204-11
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF7: CBD
Population	Studienregion	USA Distribution Centers
	Anzahl der Probanden (4)	88 von 100
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	möglich
	Alter	Mittel 36,8 (19-66 Jahre)
	Geschlecht (5)	Männer: 66 von 88 (75 %)
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	AM 1996-2004
	Wann, Wo und Wie? (7)	Messungen 1996-2004 Be-Konz.: Median 0,03 µg/m ³ Arithm. Mittel 0,05 µg/m ³ 97 % der Messwerte < 0,2 µg/m ³
	Vergleich?	nein
	Wie? (8)	AM
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD (BeLPT, G+,O+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	1 Fall mit BeS und CBD von 88 Beschäftigten
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH und Industrie
	Studienqualität (12)	4+
Kommentar zur Studie:		Tabelle 2 in dieser Arbeit gibt eine gute Übersicht über Prävalenz von BeS und CBD

Studien-ID	Referenz (1)	Taiwo OA et al.: Beryllium sensitization in aluminium smelter workers. JOEM 2008; 50: 157-162
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	Aluminium smelter Canada, Italien, USA
	Anzahl der Probanden (4)	734 von 1.278 (57 %)
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	möglich
	Alter	Durchschnitt 43
	Geschlecht (5)	k. A.
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	AM: 965 Messungen 0,002-13,00 µg/m³ TWA
	Wann, Wo und Wie? (7)	AM: 965 Messungen (AM) 0,002-13,00 µg/m³ Arithm. Mittel 0,22 µg/m³ Median 0,05 µg/m³ Arithm. Mittel 0,22 µg/m³
	Vergleich?	SF 5: nein SF 7: „at risk group“ „tested group“
	Wie? (8)	AM 2000-2005
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	BeS, BeLPT+ CBD
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	BeLPT normal bei 99,18 %, 2 Fälle mit BeS 1 fraglicher Fall CBD
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	BeS: nein CBD: möglich
	Finanzierung (11)	Industrie
	Studienqualität (12)	SF 5: 4+ SF 7: 4-
Kommentar zur Studie:		Einschlussvoraussetzung: >0,1 µg/m³ mind. 12 Tage/Jahr oder > 0,1 µg/m³ KZW 12x/Jahr

Studien-ID	Referenz (1)	Thomas, CA et al.: Efficacy of a Program to Prevent Beryllium Sensitization Among New Employees at a Copper-Beryllium Alloy Processing Facility. Public Health Reports 2009; 124 (Suppl. 1): 112-24
	Studientyp (2)	K, QS, LS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
Population	Studienregion	USA, Herstellung von Kupfer-Beryllium-Legierungen
	Anzahl der Probanden (4)	43 im QS 82 prospektive Kohortenstudie (program workers)
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	keine
	Alter	Mittel 34,1 (legacy workers) 39,4 (program workers)
	Geschlecht (5)	21 % Frauen (legacy workers) 7 % Frauen (programm workers)
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	1993-2006 Sehr geringe Exposition
	Wann, Wo und Wie? (7)	AM, 24 Messungen im post-enclosure programm, GMmax 0,014 µg/m ³ ; max 0,054 µg/m ³
	Vergleich?	Program workers vs. legacy workers
	Wie? (8)	AM
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	2000-2006 1993-2000
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD (Be+, BeLPT+, CIS+, X+,O+)
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	SF 5: 5/43 legacy workers mit Be-Sensibilisierung (IR 3,8/1.000 Personen-Monate), 3/82 program workers (IR 1,9/1.000 Personen-Monate), IRR 2,0 (95 % CI 0,5, 10,1) SF 7: 2/43 legacy workers mit CBD 0/82 program workers
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH
	Studienqualität (12)	2b++
Kommentar zur Studie:		<ul style="list-style-type: none"> - geringe Kohortengröße - in der prospektiven Kohorte keine CBD-Fälle - Setting wie bei Schuler CR (2005)

Studien-ID	Referenz (1)	Van Dyke MV et al.: Exposure and genetics increase risk of beryllium sensitisation and chronic beryllium disease in the nuclear weapons industry. OEM 2011; 68: 842-8												
	Studientyp (2)	FK												
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD												
Population	Studienregion	Oak Ridge, Tennessee, USA Nuklearwaffenproduktion												
	Anzahl der Probanden (4)	35 Fälle BeS 19 Fälle CBD 127 Kontrollen												
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein												
	Alter	Median: BeS-Fälle 62 (41-87) CBD-Fälle 58 (48-81) Kontrollen: 63 (30-87)												
	Geschlecht (5)	BeS: 39 (89 %) Männer; CBD: 17 (89 %) Männer; Kontrollen: 116 (91 %) Männer												
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)													
	Wann, Wo und Wie? (7)													
	Vergleich?	127 Kontrollen aus dem Vorsorgeprogramm												
	Wie? (8)	AM, OI, JEM												
	Fehlklassifizierung der Exposition?	möglich												
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)													
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+) SF 7: CBD (BeLPT+ und G+ oder anormal BAL-BeLPT und > 15 % Lymphozyten in der Lavageflüssigkeit)												
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>K</th> <th>BeS</th> <th>CBD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>kumulative Exposition $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-Jahre}$</td> <td>3,91 (0,98)</td> <td>3,44¹⁾ (0,26)</td> <td>8,79¹⁾²⁾ (2,64)</td> </tr> <tr> <td>Lebenszeit gewichtete durchschn. Exposition</td> <td>0,13 (0,03)</td> <td>0,12 (0,02)</td> <td>0,32²⁾³⁾ (0,11)</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹⁾ 0,05 < p < 0,10 vs. Kontrollen ²⁾ p < 0,05 vs. BeS ³⁾ p < 0,05 vs. Kontrollen</p>		K	BeS	CBD	kumulative Exposition $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-Jahre}$	3,91 (0,98)	3,44 ¹⁾ (0,26)	8,79 ¹⁾²⁾ (2,64)	Lebenszeit gewichtete durchschn. Exposition	0,13 (0,03)	0,12 (0,02)	0,32 ²⁾³⁾ (0,11)
		K	BeS	CBD										
kumulative Exposition $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-Jahre}$	3,91 (0,98)	3,44 ¹⁾ (0,26)	8,79 ¹⁾²⁾ (2,64)											
Lebenszeit gewichtete durchschn. Exposition	0,13 (0,03)	0,12 (0,02)	0,32 ²⁾³⁾ (0,11)											
Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein													
	Finanzierung (11)	NIEHS/NJH NCRR/NJH												
	Studienqualität (12)	3b++												

Studien-ID	Referenz (1)	Van Dyke MV et al.: Risk of chronic beryllium disease by HLA-DPB1 E69 genotype and beryllium exposure in nuclear workers. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183, 12: 1680-8																													
	Studientyp (2)	FK																													
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD																													
Population	Studienregion	Rocky Flat																													
	Anzahl der Probanden (4)	SF 5: 70 Fälle BeS, SF 7: 61 Fälle CBD 255 Kontrollen																													
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein																													
	Alter	Mittel BeS-Fälle 65 (45-84), CBD-Fälle 65 (49-86) Kontrollen: 67 (41-89)																													
	Geschlecht (5)	BeS: 55 (78,6 %) Männer, CBD: 56 (91,8 %) Männer Kontrollen: 230 (90,2 %) Männer																													
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	Fälle und Kontrollen waren als Exponierte oder potenziell Exponierte in Vorsorgeprogramm eingeschlossen																													
	Wann, Wo und Wie? (7)																														
	Vergleich?	255 Kontrollen Rocky Flat BeLPT-, potenzielle Be-Exposition																													
	Wie? (8)	OI, AM, JEM																													
	Fehlklassifizierung der Exposition?	Umfangreiches Expositionsmonitoring																													
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)																														
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS (BeLPT+ und/oder BAL-BeLPT pathologisch SF 7: CBD (BeLPT+, G+ oder BAL-BeLPT pathologisch und > 15 % Lymphozyten in der Lavageflüssigkeit)																													
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">K</th> <th colspan="2">Mittel</th> <th colspan="3">p-Wert</th> </tr> <tr> <th>BeS</th> <th>CBD</th> <th>Bes vs K</th> <th>CBD vs K</th> <th>BeS vs CBD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>(n = 255)</td> <td>(n = 70)</td> <td>(n = 61)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>a) 0,39 (2,43)</td> <td>0,11 (2,96)</td> <td>1,46 (9,71)</td> <td>0,031</td> <td>0,011</td> <td>0,001</td> </tr> <tr> <td>b) 0,03 (0,15)</td> <td>0,01 (0,25)</td> <td>0,07 (0,64)</td> <td>0,073</td> <td>0,008</td> <td>0,001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) kumulative Be-Exposition $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{-Jahre}$ b) Lebenszeit gewichtete durchschn. Be-Exposition</p>	K	Mittel		p-Wert			BeS	CBD	Bes vs K	CBD vs K	BeS vs CBD	(n = 255)	(n = 70)	(n = 61)				a) 0,39 (2,43)	0,11 (2,96)	1,46 (9,71)	0,031	0,011	0,001	b) 0,03 (0,15)	0,01 (0,25)	0,07 (0,64)	0,073	0,008	0,001
	K	Mittel		p-Wert																											
BeS		CBD	Bes vs K	CBD vs K	BeS vs CBD																										
(n = 255)	(n = 70)	(n = 61)																													
a) 0,39 (2,43)	0,11 (2,96)	1,46 (9,71)	0,031	0,011	0,001																										
b) 0,03 (0,15)	0,01 (0,25)	0,07 (0,64)	0,073	0,008	0,001																										
Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein																														
	Finanzierung (11)	NJH, Industrie																													
	Studienqualität (12)	3b++																													

Studien-ID	Referenz (1)	Viet SM: Chronic Beryllium Disease and Beryllium Sensitization at Roky Flats: A Case-Control Study. AIHAJ 2000; 61: 244-54	
	Studientyp (2)	F-K-S	
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5: BeS; SF 7: CBD	
Population	Studienregion	USA, Rocky Flats	
	Anzahl der Probanden (4)	SF 5: 74 Fälle BeS 74 Kontrollen	SF 7: 50 Fälle CBD 50 Kontrollen
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	nein	
	Alter	SF 5: Mittel 55, SF 7: Mittel 61	
	Geschlecht (5)	SF 5: 64 Männer, 10 Frauen, SF 7: 46 Männer, 4 Frauen	
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)		
	Wann, Wo und Wie? (7)	1960-1988, AM, JEM Maximum > 2µg/m ³	
	Vergleich?	Gematchte Kontrollen	
	Wie? (8)	AM, JEM	
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nein	
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	1960-1988	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS, SF 7: CBD	
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)		
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	SF 5: möglich; SF 7: nein	
	Finanzierung (11)	Industrie	
	Studienqualität (12)	3b++	
Kommentar zur Studie:		Abnahme der Exposition mit den Jahren, viele Messwerte, keine D-W-B bei BeS und CBD	

Studien-ID	Referenz (1)	Wegner, R et al. Lung funktion, biological effect monitoring op germstone cutters exposed to beryls. Occup Environ Med 2000; 57: 133-9
	Studientyp (2)	QS
	Hauptfragestellung? (3)	SF 5; SF 7
Population	Studienregion	Deutschland, Idar-Oberstein
	Anzahl der Probanden (4)	57
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	Healthy worker, Effekt möglich
	Alter	Mittel 42
	Geschlecht (5)	46 Männer 11 Frauen
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	Edelstein Airmonitoring z. T. > 2µg/m ³
	Wann, Wo und Wie? (7)	Airmonitoring Biomonitoring
	Vergleich?	2 Expositionskategorien
	Wie? (8)	Airmonitoring, Biomonitoring
	Fehlklassifizierung der Exposition?	
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	SF 5: BeS; SF 7: CBD
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	1 Fall Be-Sensibilisierung kein Fall mit CBD
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	SF 5: Doppelbestimmung BeLPT SF 7: nein
	Finanzierung (11)	BG
	Studienqualität (12)	3+
Kommentar zur Studie:		Schlechtes Airmonitoring, kleine Teilnehmerzahl, Selectionbias, Sarkoidose, 1 Fall mit anormalem BeLPT

(1) Autor, Titel, Zeitschrift, Band, Jahr, Seitenzahl

(2) Kohortenstudie = K, Fall-Kontrollstudie = FK, Querschnittstudie = QS, Review = R, Randomisierte klin. Studie = RCT, andere = O

(3) Fragestellung in Bezug zur Schlüsselfrage?

(4) Gesamtzahl der Probanden (bzw. Personenjahre), Angabe der Anzahl der Fälle und Kontrollen

(5) W = Frauen; M = Männer

(6) Welche Exposition und wie viele waren exponiert?

(7) Zeitpunkt, Ort und Höhe der Exposition

(8) Wie wurde die Exposition erfasst: Expert estimation (EE), Air measurement (AM), Biological monitoring (BM), JEM, Consideration for alternative routes (CAR), Own information (OI)

(9) Welche(r) Zielgröße und Endpunkt? Bei CBD bitte Studiendefinition der Studie hinzufügen: Be exposed (Be+), 2x positive BeLPT (BeLPT+), Granuloma (G+), Clinical Symptoms (CIS+), X-ray finding (X+), Other (O+).

(10) Angabe der ausgewerteten Effektgrößen und absolute Zahlen bzgl. des Endpunktes/Zielgröße (z. B. Wie viele sind erkrankt?).

(11) Finanzierungsquellen: z. B. Industrie, staatlich, andere

(12) Angabe von Studienqualität (++, + oder -) und Evidenzlevel nach der Klassifizierung der Evidenzgrade des Oxford Centre of Evidence Based Medicine

6.4 Prognose Evidenztabelle (Schlüsselfragen 8 und 9)

Studien-ID	Referenz (1)	Duggal M et al.: Long-term follow-up of beryllium sensitized workers from a single employer. BMC Public Health 2010; 10: 5
	Studientyp (2)	K
	Hauptfragestellung? (3)	CBD-Rate bei Be-Sensibilisierten
Population	Studienregion	Betriebe in Elmore, Ohio, Reading, Pennsylvania, Tucson, Arizona
	Anzahl der Probanden (4)	50 BeLPT+ (2x) mit fehlendem CBD-Nachweis in der Basisuntersuchung (Surveillance 1992–2001); Definition klinischer Veränderungen vereinbar mit CBD im Follow-up (n = 1 Patient): RÖ-Veränderungen und/oder FVC < 80 % und/oder Diffusionskapazität < 80 % bei Abwesenheit von COPD und/oder ärztl. Beh. mit oralen Steroiden wg. CBD; Follow-up-Outcomes stratifiziert für COPD+ (n = 10) und COPD- (n = 40)
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	Teilnahmerate 40 %; aktive Follow-up-Rekrutierung; bei 8 Teilnehmern keine Lungenkapazität/Diffusionskapazität im Follow-up; 42 % der BeLPT+ bei Baseline-Untersuchung blieben BeLPT+ (gegenüber 3/4 der 22 Pat. mit CBD bei Baseline), Kappa zw. zwei Laboren 0,43
	Alter	Mittel 44,2 (SD 11.1) bei Baseline
	Geschlecht (5)	78 % Männer
	Exposition/Intervention (6)	Fragebogen-basiert durchschn. 15,6 Jahre Be-Exposition, weiter berücksichtigt: Zeit seit Expositionsende; weitere Tätigkeit ja/nein in Be-exponierter Tätigkeit: 1 Pat. mit Entwicklung einer klin. CBD 7 Jahre nach Baseline war weiterhin Be-exponiert
	Wann, Wo und Wie? (7)	k. A.
Exposition/Intervention	Vergleich?	Keine verwertbare Vergleichsgruppe
	Wie? (8)	OI
	Fehlklassifizierung der Exposition?	Möglich, da Expositionseinstufung per Eigeneinschätzung
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	7,1 Jahre (SD 3,0 Jahre)
	Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)
Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)		von BeLPT+ SF9: (einziger) Pat. mit klinischer Verschlechterung (vereinbar mit CBD) bei Follow-up war weiter Be-exponiert; für 49 Pat. ohne entsprechende Klinik wird Anteil weiterhin Exponierter nicht angegeben
Fehlklassifizierung der Erkrankung?		Unzureichende CBD-Diagnostik bei Follow-up
Finanzierung (11)		Brush-Wellman Inc., Cleveland

	Studienqualität (12)	SF8: - SF9: -
--	-----------------------------	------------------

Studien-ID	Referenz (1)	Kreiss K et al.: Epidemiology of beryllium sensitization and Disease in Nuclear Workers. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 985-91
	Studientyp (2)	QS mit information zum zeitlichen Verlauf
	Hauptfragestellung? (3)	1. Be-Sensibilisierte haben oder entwickeln CBD, 2. Surveillance deckt CBD-Fälle mit normalem BeLT auf etc.
Population	Studienregion	Denver, Colorado
	Anzahl der Probanden (4)	Ausgangskohorte: Betriebskohorte mit eingeschränkter Repräsentativität (geringe Responserate bezogen auf Zufallsstichprobe, „Freiwillige“ einbezogen); Kohorte der Be-Sensibilisierten: n = 6 Fälle BeLPT+ mit Verlaufsinformation
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	von 18 neuen Fällen BeLPT+ haben 12 bei Baseline CBD, spricht für hohe Latenz zw. BeS und Sensibilisierungsnachweis
	Alter	Range 33 bis 61 zum Screening-Zeitpunkt
	Geschlecht (5)	5 Männer, 1 Frau
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	trifft für SF 8 nicht zu (Informationen zur Sensibilisierten-Kohorte finden sich unter „Anzahl der Probanden“)
	Wann, Wo und Wie? (7)	trifft nicht zu s. o.
	Vergleich?	trifft nicht zu s. o.
	Wie? (8)	trifft nicht zu s. o.
	Fehlklassifizierung der Exposition?	trifft nicht zu s. o.
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	27 Monate (lt. Newman et al. 2005 tritt später ein weiterer CBD-Fall auf)
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	CBD mit Granulomen
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	3 von 6 BeLPT+ mit Verlaufsinformation über durchschn. 21 Monate entwickeln CBD
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein (aber ein späterer Fall wegen kurzen Follow-ups nicht aufgedeckt)
	Finanzierung (11)	Staat: NIEHS, NIH; Industrie: Vertrag mit untersuchter Firma
	Studienqualität (12)	-

Studien-ID	Referenz (1)	Mroz MM et al.: Beryllium lymphocyte proliferation test surveillance identifies clinically significant beryllium disease. Am J Ind Med 2009; 52: 762-73
	Studientyp (2)	K
	Hauptfragestellung? (3)	Untersuchung des natürlichen Verlaufs bei BeS (und bei CBD)
Population	Studienregion	Denver, Colorado; Studienregion nicht definiert; Einbezug aller Patienten mit BeS gemäß medizinischer Surveillance ohne Hinweise auf CBD
	Anzahl der Probanden (4)	229 BeLPT+ (1982-2002) ; alle 2 Jahre wurde Follow-up-Untersuchung angeboten (k. A. zu Teilnahme); Follow-up-Untersuchungen bis 2002
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	von Verzerrung ist bei fehlender Definition der Studienpopulation auszugehen
	Alter	Mittel 52 (eigene Berechnung; 26-83) bei Feststellung der BeS
	Geschlecht (5)	177 Männer, 52 Frauen
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	trifft für SF 8 nicht zu (Informationen zur Sensibilisierten-Kohorte finden sich unter „Anzahl der Probanden“)
	Wann, Wo und Wie? (7)	trifft nicht zu s. o.
	Vergleich?	trifft nicht zu s. o.
	Wie? (8)	trifft nicht zu s. o.
	Fehlklassifizierung der Exposition?	trifft nicht zu s. o.
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	k. A. (max. 20 Jahre)
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	BeLPT+, plus Granuloma+ oder mononukleäre Zellinfiltrate im bioptischen Lungengewebe
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	22 von 229 BeS (8,8 %) entwickeln im Verlauf der Studie (durchschnittl. Follow-up-Zeit nicht angegeben) CBD
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein
	Finanzierung (11)	NIOSH, NIEHS, GCR
	Studienqualität (12)	-

Studien-ID	Referenz (1)	Newman et al.: The natural history of beryllium sensitization and chronic beryllium disease. Environ Health Perspect 1996; 104 (Suppl 5): 937-43
	Studientyp (2)	QS mit Information zum zeitlichen Verlauf
	Hauptfragestellung? (3)	natürlicher Verlauf bei BeS.; Prädiktoren der Krankheitsprogression; Effektmodifikatoren der Krankheitsprogression
Population	Studienregion	Denver, Colorado
	Anzahl der Probanden (4)	22 Probanden mit BeLPT+, davon n = 6 mit Follow-up-Zeit über 6 Jahre; zumindest Überschneidungen mit den Kohortenmitgliedern in Kreiss et al. 1993, Newman et al. 2004
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	keine klar operationalisierten Einschlusskriterien (Vorstellung bei Nat. Jewish Medical u. Research Center seit 1986); Dauer der bestehenden Be-Sensibilisierung unbekannt
	Alter	k. A. für Sensibilisierten-Kohorte; für alle 99 untersuchten Patienten durchschn. 52 (range 32 bis 80)
	Geschlecht (5)	k. A.
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	trifft für SF8 nicht zu (Informationen zur Sensibilisierten-Kohorte finden sich unter „Anzahl der Probanden“)
	Wann, Wo und Wie? (7)	trifft nicht zu s. o.
	Vergleich?	trifft nicht zu s. o.
	Wie? (8)	trifft nicht zu s. o.
	Fehlklassifizierung der Exposition?	trifft nicht zu s. o.
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	2,8 J.
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	CBD ohne klare Angabe der Diagnosekriterien
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	3 von 6 BeLPT+-Personen mit mehr als 5-jährigem Follow-up entwickeln CBD; keine Angabe der CBD-Fälle bei n = 22 Sensibilisierten insgesamt
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	Nicht beurteilbar
	Finanzierung (11)	Staat (NIH etc.) und Industrie (Service-Verträge u. a. mit Rockwell International)
	Studienqualität (12)	-

Studien-ID	Referenz (1)	Newman LS et al.: Efficacy of serial medical surveillance for chronic beryllium disease in a beryllium machining plant. J Occup Environ Med 2001; 43: 213-37
	Studientyp (2)	QS mit rudimentärer Information zum zeitlichen Verlauf
	Hauptfragestellung? (3)	1. Hypothese: Surveillance BeLPT identifiziert neue/unbekannte Fälle von BeS und CBD; 2. Untersuchung des BeS-Risikos bei neu Exponierten
Population	Studienregion	k. A.
	Anzahl der Probanden (4)	5 BeLPT+ (1995-1997) von 187 Beschäftigten einer Beryllium verarbeitenden Fabrik (mit einem negativen BeLPT-Befund 1995); von den 5 Beschäftigten weisen 2 in klinischer Untersuchung CBD auf, 1 „wahrscheinliche CBD“, 1 Beschäftigter ohne CBD (bei Nachweis der BeS), kein Hinweis auf CBD-Diagnostik im zeitlichen Verlauf
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	100 %-Teilnahme der Beschäftigten angegeben
	Alter	Mittel 39 bei initialem Screening
	Geschlecht (5)	90 % Männer, 10 % Frauen
	Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)
Wann, Wo und Wie? (7)		trifft nicht zu s. o.
Vergleich?		trifft nicht zu s. o.
Wie? (8)		trifft nicht zu s. o.
Fehlklassifizierung der Exposition?		trifft nicht zu s. o.
Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)		k. A., von 151 im Jahre 1995 Getesteten nahmen 109 am Follow-up-Screening 1999 teil
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	CBD: BeS mit Granulomen und/oder mononukleären Zellinfiltraten im Lungengewebe; „wahrscheinliche CBD“: BAL-Lymphozytose plus BeLPT+
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	4 von 5 BeS entwickeln in kurzem Zeitintervall (< 2 Jahre) nach erstmaligem bestätigten BeLPT+ eine CBD (aber: fehlende BeS bei initialer Untersuchung nur in einem Test nachgewiesen, teilweise zweiter Test bei initialer Untersuchung grenzwertig; k.A. zu erfolgter klinischer Nachuntersuchung der 1997-1999 neu diagnostizierten BeS)
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	nein; aber fehlende Informationen zu klinischer Nachuntersuchung des Patienten mit 1997 diagnostizierter BeS
	Finanzierung (11)	Staat: US Dep. Of Health and Human Services, CDC, NIOSH, National Institutes of Health General Clinical Research, National Institutes of Health, Industrie: Beryllium verarbeitende Firma (k. A. zu finanzieller Unterstützung)

	Studienqualität (12)	-
--	-----------------------------	---

Studien-ID	Referenz (1)	Newman LS et al.: Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171: 54-60
	Studientyp (2)	K
	Hauptfragestellung? (3)	die meisten Be-Sensibilisierten entwickeln CBD
Population	Studienregion	Denver, Colorado
	Anzahl der Probanden (4)	76 Probanden: 55 BeLPT+ mit bronchoskopischer Verlaufsuntersuchung, 21 BeLPT+ ohne Verlaufsuntersuchung)
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	keine klar operationalisierten Einschlusskriterien (Vorstellung bei Nat. Jewish Medical u. Research Center zwischen 1988 u. 1998); Dauer der bestehenden Be-Sensibilisierung unbekannt
	Alter	durchschn. 52,9 bei Baseline (range 31-80)
	Geschlecht (5)	66 Männer, 10 Frauen
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	auf SF 9 bezogen: (A) bei CBD-Diagnose (!) 35,3 % der CBD+ vs. 29,0 % der CBD- beruflich Be-exponiert; (B) Maschinisten stellen 44,2 % der CBD+ vs. 16,2 % der CBD-
	Wann, Wo und Wie? (7)	auf SF 9 bezogen: (B) Maschinisten-Tätigkeit offensichtlich bei Baseline-Untersuchung
	Vergleich?	s. o.
	Wie? (8)	Datengrundlage unklar?
	Fehlklassifizierung der Exposition?	nicht beurteilbar, da Datengrundlage unklar; (B) cause and effect bias möglich
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	3,8 Jahre (range 1,0-9,5 Jahre);
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	CBD mit (für n = 16) G+ ODER mononukleäre Zellinfiltrate im Lungengewebe bzw. (für n = 1) BAL-Lymphozytose und CIS+
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	SF 8: 31 % der BeLPT+ mit Verlaufsdiagnostik entwickeln CBD (n = 17), entspr. einer Progressionsrate von 6-8 % pro Jahr nach erstmaligem Nachweis von BeLPT+ SF 9: OR für mechanische Bearbeitung von Beryllium = 4,4 (95 % CI 1,07-17,8), aber: unklar, ob „Exposition“ nach Sens. zur CBD-Entstehung beiträgt; Gleiches gilt für stat. nicht sig. Vergleich der Be-Exposition bei CBD-Diagnose (p = 0,65)
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	12 von 76 Probanden ohne broncheoalveoläre Lavage und Lungenbiopsie
	Finanzierung (11)	NIOSH, NIEHS-Programm, GCRC-Förderung
	Studienqualität (12)	SF 8: + SF 9: -

Studien-ID	Referenz (1)	Rom WN et al.: Reversible beryllium sensitization in a prospective study of beryllium workers. Arch Environm Health 1983; 38: 302-7
	Studientyp (2)	QS mit rudimentärer Information zum zeitlichen Verlauf
	Hauptfragestellung? (3)	1. Prävalenz eines positiven LPT, 2. Zusammenhang zw. LPT+ mit Be-Exposition; 3. Verlaufsentwicklung bei BeS über 3 Jahre
Population	Studienregion	Delta, Utah: überirdische Abbau- u. Verarbeitungsfabrik
	Anzahl der Probanden (4)	13 BeLPT+ (1979) von 82 teilnehmenden Beschäftigten (k. A. zu Beschäftigtenzahl der Fabrik)
	Verzerrung bei der Auswahl der Studienteilnehmer?	Verzerrung wahrscheinlich: k. A. zu Teilnehmerate der Beschäftigten an LPT-Diagnostik; relativ hoher Loss-to-Follow-up der Teilnehmer Diagnose einer BeS basiert lediglich auf einem positiven Test im Jahr 1979; im Jahr 1982 weisen nur noch 3 der 13 initial LPT+ getesteten Beschäftigten einen positiven LPT auf
	Alter	Mittel 8.8 ($\pm 12,7$)
	Geschlecht (5)	100 % Männer
Exposition/Intervention	Exposition/Intervention (6)	trifft für SF 8 nicht zu (Informationen zur Sensibilisierten-Kohorte finden sich unter „Anzahl der Probanden“)
	Wann, Wo und Wie? (7)	trifft nicht zu s. o.
	Vergleich?	trifft nicht zu s. o.
	Wie? (8)	trifft nicht zu s. o.
	Fehlklassifizierung der Exposition?	trifft nicht zu s. o.
	Dauer des Follow-up im Durchschnitt (range)	3 Jahre; von 82 Teilnehmern im Jahre 1979 nahmen 61 an der Verlaufsuntersuchung 1982 teil
Endpunkt	Endpunkt/Zielgröße (9)	„CBD-Diagnostik“: Lungenfunktionsuntersuchungen, Röntgen-Thorax
	Effektgröße (plus Konfidenzintervall) (10)	Kein Hinweis (bei fehlender spezifischer Diagnostik) auf CBD-Entwicklung bei den 13 initial LPT+ Getesteten (davon 3 in den Jahren 1979 und 1982) 5 von 15 Patienten mit LPT+ weisen chron. Bronchitis auf (gegenüber 9 von 67 ohne Nachweis einer LPT+); kein eindeutiger Hinweis auf stärkere Verschlechterung der Lungenfunktionswerte bei LPT+ vs. LPT-
	Fehlklassifizierung der Erkrankung?	Ja (keine spezifische CBD-Diagnostik)
	Finanzierung (11)	Danksagungen an folgende Institutionen (ohne Angabe finanzieller Unterstützung): Staat: Mine, Safety and Health Administration; Industrie: Brush-Wellman; Gewerkschaften: Oil, Chemical, and Atomic Workers International Union
	Studienqualität (12)	-

(1) Autor, Titel, Zeitschrift, Band, Jahr, Seitenzahl

(2) Kohortenstudie = K, Fall-Kontrollstudie = FK, Querschnittstudie = QS, Review = R, Randomisierte klinische Studie = RCT, andere = O

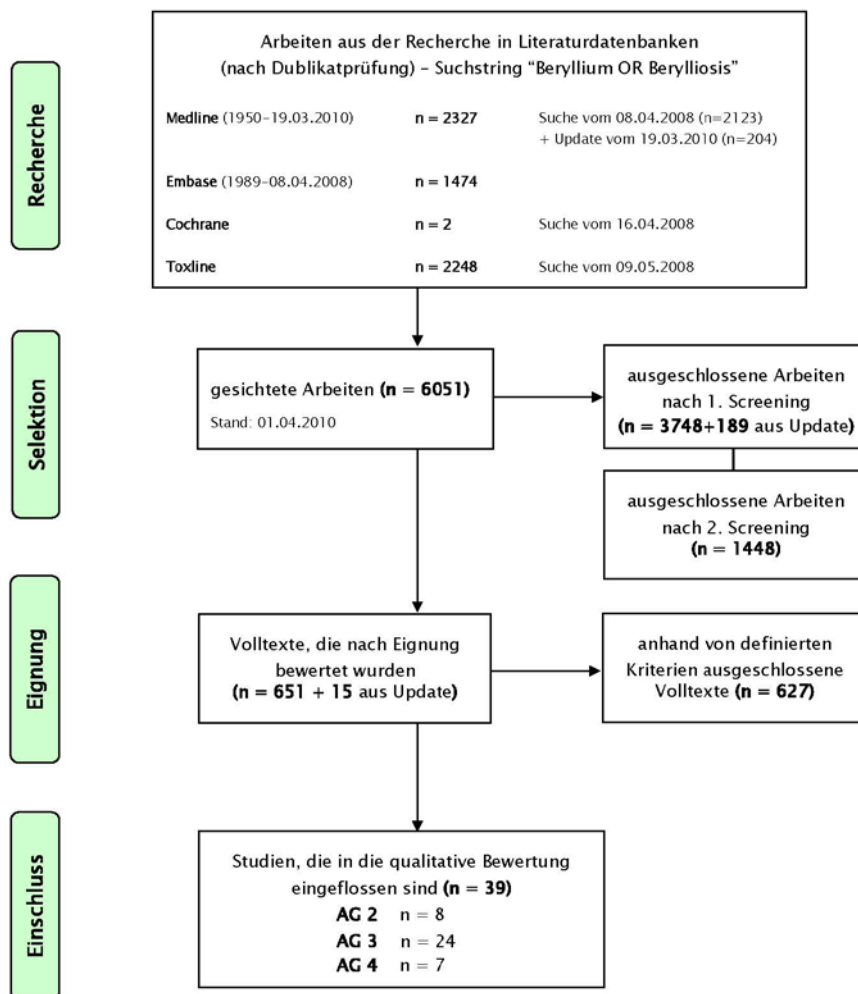
(3) Fragestellung in Bezug zur Schlüsselfrage?

(4) Gesamtzahl der Probanden (bzw. Personenjahre), Angabe der Anzahl der Fälle und Kontrollen

- (5) W = Frauen; M = Männer
- (6) Welche Exposition und wie viele waren exponiert?
- (7) Zeitpunkt, Ort und Höhe der Exposition
- (8) Wie wurde die Exposition erfasst: Expert estimation (EE), Air measurement (AM), Biological monitoring (BM), JEM, Consideration for alternative routes (CAR), Own information (OI)
- (9) Welche(r) Zielgröße und Endpunkt? Bei CBD bitte Studiendefinition der Studie hinzufügen: Be exposed (Be+), 2x positive BeLPT (BeLPT+), Granuloma (G+), Clinical Symptoms (CIS+), X-ray finding (X+), Other (O+).
- (10) Angabe der ausgewerteten Effektgrößen. Hier auch die absoluten Zahlen bzgl. des Endpunktes/Zielgröße (z. B. Wie viele sind erkrankt?).
- (11) Finanzierungsquellen: z. B. Industrie, staatlich, andere
- (12) Angabe von Studienqualität (++, + oder -) und Evidenzlevel nach der Klassifizierung der Evidenzgrade des Oxford Centre of Evidence Based Medicine

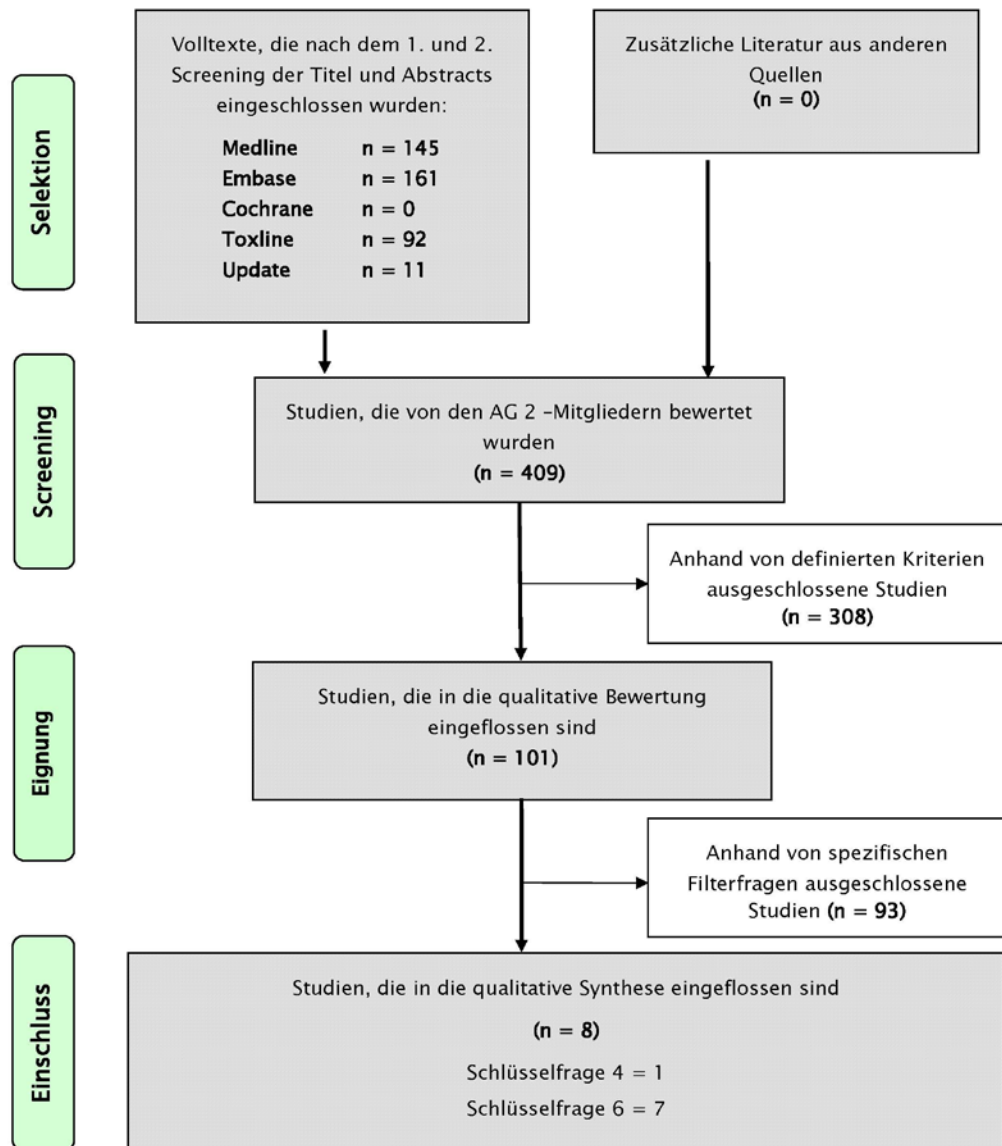
7 Flussdiagramme der Literaturrecherche:

7.1 Flussdiagramm Gesamt

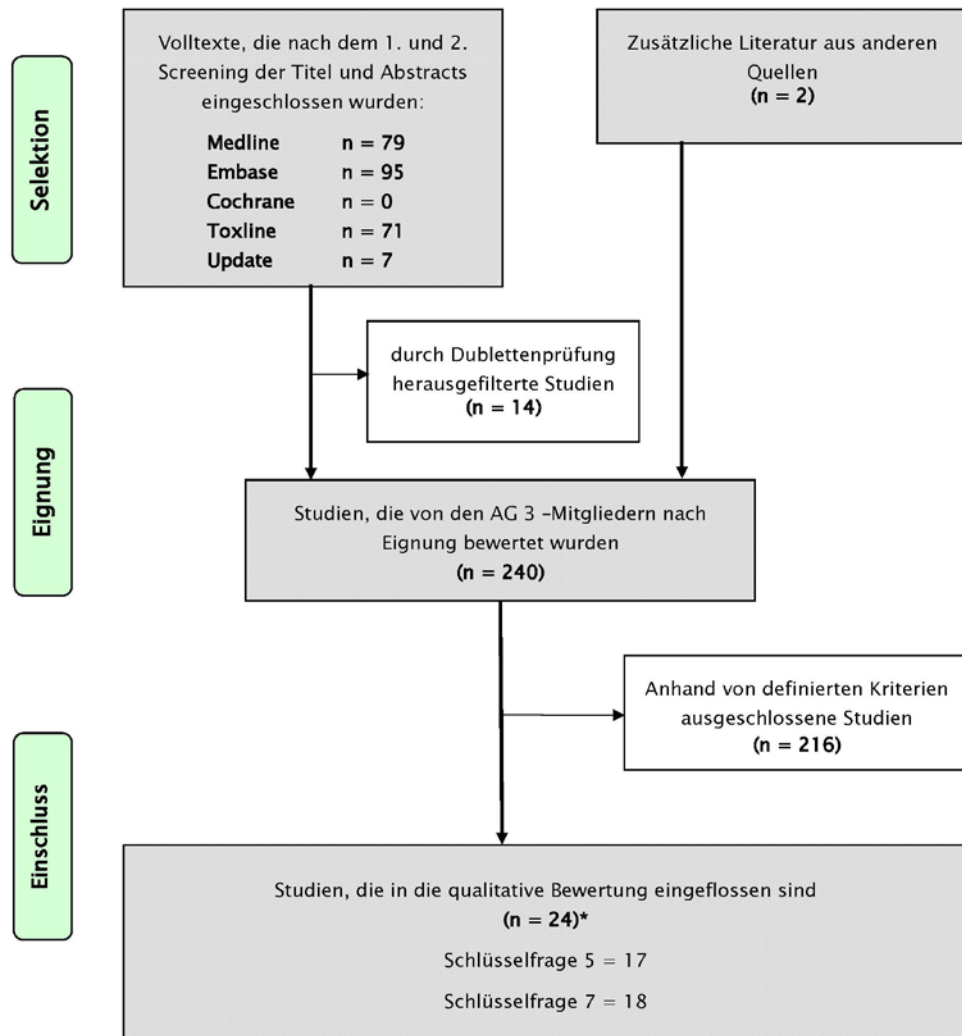


Stand: 23.11.2011

7.2 Flussdiagramm Diagnostik (Schlüsselfragen 4 und 6)

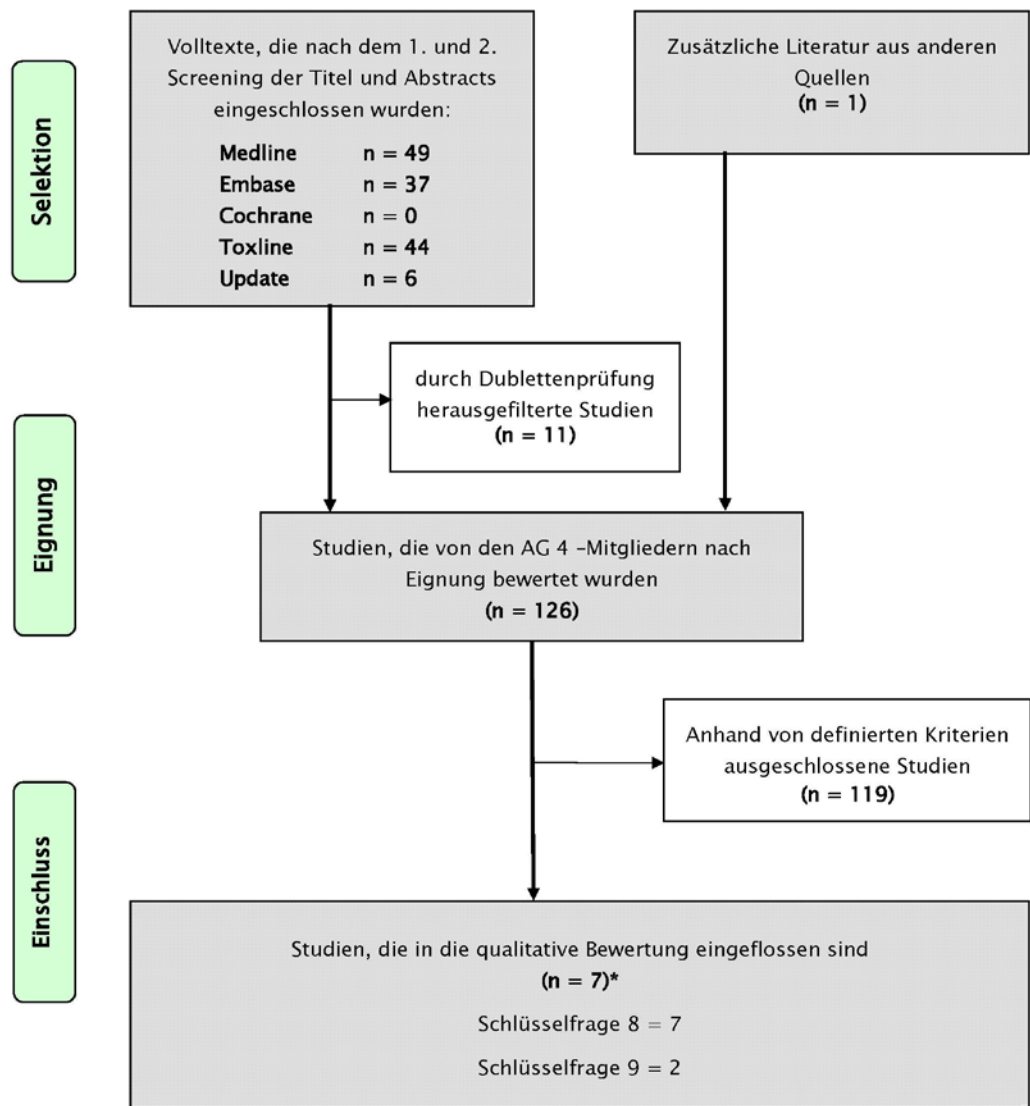


7.3 Flussdiagramm Dosis-Wirkungsbeziehung (Schlüsselfragen 5 und 7)



* Studienüberlappungen zwischen den Schlüsselfragen der AG

7.4 Flussdiagramm Prognose (Schlüsselfragen 8 und 9):



* Studienüberlappungen zwischen den Schlüsselfragen der AG

8 Interessenkonflikte

Folgende Autoren erklären, dass keine Verbindungen bzw. finanziellen oder sonstigen Interessenkonflikte mit möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierten Dritten vorliegen:

Dr. U. Euler, Dr. M. Follmann, Dr. D. Dahmann, Prof. Dr. D. Groneberg, Dr. K. Krutz, Prof. Dr. U. Latza, Dr. M. Lelgemann, Prof. Dr. R. Merget, Prof. Dr. J. Müller-Quernheim, Dr. T. Nauert, Prof. Dr. A. Seidler, Fr. C. Fenz'l.

Folgende Autoren erklären Berater-, Gutachter-, oder Vortragstätigkeit für möglicherweise an den Leitlinieninhalten interessierte Unternehmen oder leisten bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines an den Leitlinieninhalten interessierten industriellen, pharmazeutischen, biotechnologischen, medizintechnischen Unternehmens:

PD Dr. K.I. Gaede (Forschungszentrum Borstel, Gutachten), Prof. Dr. S. Letzel (EUGT, Berlin, Gutachten im Berufskrankheitenverfahren/Sozialgericht), Dr. A. Gäßler (Arbeitgeber: Airbus Operations GmbH), Dr. M. Heger (unbezahlte Gutachtertätigkeit/Vorträge für DGUV/BGen; Gutachten in Berufskrankheitenverfahren/Sozialgericht)

Folgende Autoren erklären persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines an den Leitlinieninhalten interessierten Unternehmens:

Keine bekannt

Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre

Dr. D. Dahmann (BGRCI)
Dr. U. Euler (TU, Dresden, BAuA)
Fr. C. Fenz'l (BAuA)
Dr. M. Follmann (Deutsche Krebsgesellschaft e. V.)
PD Dr. K.I. Gaede (Forschungszentrum Borstel)
Dr. A. Gäßler (Airbus Operations GmbH)
Prof. Dr. D. Groneberg, (Zentrums für Gesundheitswissenschaften Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Charité Universitätsmedizin, Berlin)
Dr. M. Heger (Landesamt für Umwelt- und Arbeitsschutz, Saarland)
Dr. K. Krutz (BAuA)
Prof. Dr. U. Latza (BAuA, Alice Salomon Hochschule, Berlin, Zentralinstitut für Arbeitsmedizin, Maritime Medizin, Hamburg)
Dr. M. Lelgemann (Universität Bremen, Medizinischer Dienst des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen e. V.)
Prof. Dr. S. Letzel Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Prof. Dr. R. Merget (IPA/DGUV)
Prof. Dr. J. Müller-Quernheim (Universitätsklinikum Freiburg)
Dr. T. Nauert (Ministerium für Arbeit, Soziales und Gesundheit des Landes Schleswig-Holstein)
Prof. Dr. A. Seidler (TU Dresden, BAuA)

9 Literatur

Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Beryllium. 2002. U.S. Department of Health and Human Services.

Agrawal A, Cronin J, Tonazzi J et al. Validation of a standardized portable fluorescence method for determining trace beryllium in workplace air and wipe samples. *J Environ Monit* 2006; 8(6): 619-24.

Apostoli P, Schaller KH. Urinary beryllium – a suitable tool for assessing occupational and environmental beryllium exposure? *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74(3): 162-6.

Ashley K, Agrawal A, Cronin J et al. Ultra-trace determination of beryllium in occupational hygiene samples by ammonium bifluoride extraction and fluorescence detection using hydroxybenzoquinoline sulfonate. *Anal Chim Acta* 2007; 584(2): 281-6.

Barnard AE, Torma-Krajewski J, Viet SM. Retrospective beryllium exposure assessment at the Rocky Flats Environmental Technology Site. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996; 57(9): 804-8.

Bobka CA, Stewart LA, Engelken GJ, Golitz LE, Newman LS. Comparison of in vivo and in vitro measures of beryllium sensitization. *J Occup Environ Med* 1997; 39(6): 540-7.

Brancaleone P, Weynand B, De VP, Stanescu D, Pieters T. Lung granulomatosis in a dental technician. *Am J Ind Med* 1998; 34(6): 628-31.

Brisson MJ, Ashley K, Stefaniak AB, Ekechukwu AA, Creek KL. Trace-level beryllium analysis in the laboratory and in the field: state of the art, challenges and opportunities. *J Environ Monit* 2006; 8(6): 605-11.

Cholack J, Hubbard DM. Spectrographic determination of beryllium in biological material and in air. *Anal Chem* 1948; 20(1): 73-6.

Cohen B, Harley N, Martinelli C, Lippmann M. Sampling artifacts in the breathing zone. In: Liu B, Marple V, editors. *Proceedings of the International Symposium on Aerosols in the Mining and Industrial Work Environments*. Minneapolis, MN: Ann Arbor Press; 1983: 347-60.

Creek KL, Whitney G, Ashley K. Vacuum sampling techniques for industrial hygienists, with emphasis on beryllium dust sampling. *J Environ Monit* 2006; 8(6): 612-8.

Cullen MR, Kominsky JR, Rossman MD et al. Chronic beryllium disease in a precious metal refinery. Clinical epidemiologic and immunologic evidence for continuing risk from exposure to low level beryllium fume. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(1): 201-8.

Cummings KJ, Deubner DC, Day GA et al. Enhanced preventive programme at a beryllium oxide ceramics facility reduces beryllium sensitisation among new workers. *Occup Environ Med* 2007; 64(2): 134-40.

Davis G. Mineral-Induced Lung Disease in Modern Industry: Part 2: Sensitizing Metals. *Clinical Pulmonary Medicine* 2006; 13(2): 103-7.

Day GA, Dufresne A, Stefaniak AB et al. Exposure pathway assessment at a copper-beryllium alloy facility. *Ann Occup Hyg* 2007; 51(1): 67-80.

Deubner D, Kelsh M, Shum M, Maier L, Kent M, Lau E. Beryllium sensitization, chronic beryllium disease, and exposures at a beryllium mining and extraction facility. *Appl Occup Environ Hyg* 2001; 16(5): 579-92.

DFG 2003: Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte – Arbeitsmedizinische Toxikologische Begründungen: Beryllium (Autor: KH Schaller), Loseblattsammlung, 11. Lieferung, 2003, Wiley-VCH.

DFG 2010 : Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte. Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. Addendum zu Beryllium und seine anorganischen Verbindungen. Loseblattsammlung, 17. Lieferung, 2010, Wiley-VCH.

DOE (Department of Energy). Chronic Beryllium Disease Prevention. Office of Environment SaH, editor. Federal Register Part III[64], 68854–68914. 8-12-1999.

Domingo JL, Schuhmacher M, Agramunt MC, Muller L, Neugebauer F. 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(4): 263–9.

Donaldson HM, Stringer WT. Beryllium sampling methods. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980; 41(2): 85–90.

Duggal M, Deubner DC, Curtis AM, Cullen MR. Long-term follow-up of beryllium sensitized workers from a single employer. *BMC Public Health* 2010; 10: 5.

Eisenbud M, Lissou J. Epidemiological aspects of beryllium-induced nonmalignant lung disease: a 30-year update. *J Occup Med* 1983; 25(3): 196–202.

EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Health Assessment Document for Beryllium. Office of Health and Environmental Assessment, 1987. Washington, DC.

Fireman E, Kramer MR, Priel I, Lerman Y. Chronic beryllium disease among dental technicians in Israel. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23(3): 215–21.

Fireman E, Mazor O, Kramer M, Priel I, Lerman Y. Non-invasive diagnosis of chronic beryllium disease in workers exposed to hazardous dust in Israel. *Occup Environ Med* 2010; 67(9): 631–5.

Fontenot AP, Maier LA, Canavera SJ et al. Beryllium Skin Patch Testing to Analyze T Cell Stimulation and Granulomatous Inflammation in the Lung. *J Immunol* 2002; 168: 3627–34.

Foreman JK, Gough TA, Walker EA. The determination of traces of beryllium in human and rat urine samples by gas chromatography. *Analyst* 1970; 95(134): 797–804.

Forrer R, Gautschi K, Lutz H. Simultaneous measurement of the trace elements Al, As, B, Be, Cd, Co, Cu, Fe, Li, Mn, Mo, Ni, Rb, Se, Sr, and Zn in human serum and their reference ranges by ICP-MS. *Biol Trace Elem Res* 2001; 80(1): 77–93.

Frame GM, Ford RE, Scribner WG, Ctvrtnic T. Trace determination of beryllium oxide in biological samples by electron-capture gas chromatography. *Anal Chem* 1974; 46(4): 534–9.

Frome EL, Smith MH, Littlefield LG, Neubert RL, Colyer SP. Statistical methods for the blood beryllium lymphocyte proliferation test. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 5: 957–68.

Harper M. A review of workplace aerosol sampling procedures and their relevance to the assessment of beryllium exposures. *J Environ Monit* 2006; 8(6): 598–604.

Harris J, Bartelson BB, Barker E, Balkissoon R, Kreiss K, Newman LS. Serum neopterin in chronic beryllium disease. *Am J Ind Med* 1997; 32(1): 21–6.

Hasan FM, Kazemi H. Chronic beryllium disease: a continuing epidemiologic hazard. *Chest* 1974; 65(3): 289–93.

Hasselriis F, Licata A. Analysis of heavy metal emission data from municipal waste combustion. *J Hazard Mater* 1996; 47(1–3): 77–102.

- Heitland P, Koster HD. Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta* 2006; 365(1-2): 310-8.
- Henneberger PK, Cumro D, Deubner DD, Kent MS, McCawley M, Kreiss K. Beryllium sensitization and disease among long-term and short-term workers in a beryllium ceramics plant. *Int Arch Occup Environ Health* 2001; 74(3): 167-76.
- Henneberger PK, Goe SK, Miller WE, Doney B, Groce DW. 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(10): 648-59.
- Horng CJ, Horng PH, Lin SC, Tsai JL, Lin SR, Tzeng CC. Determination of urinary beryllium, arsenic, and selenium in steel production workers. *Biol Trace Elem Res* 2002; 88(3): 235-46.
- Hurlburt C. Screen-film combinations used for cephalometric radiography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978; 46(5): 721-4.
- Kelleher PC, Martyny JW, Mroz MM et al. Beryllium particulate exposure and disease relations in a beryllium machining plant. *J Occup Environ Med* 2001; 43(3): 238-49.
- Kent MS, Robins TG, Madl AK. Is total mass or mass of alveolar-deposited airborne particles of beryllium a better predictor of the prevalence of disease? A preliminary study of a beryllium processing facility. *Appl Occup Environ Hyg* 2001; 16(5): 539-58.
- Koviazin A, Urikh A, Koviazina L. The Results of Medical Surveillance of Beryllium Production Personnel. *Nippon Genshiryoku Kenkyujo JAERI* 2004: 304-31.
- Krachler M, Rossipal E, Micetic-Turk D. Concentration of trace elements in arterial and venous umbilical cord sera. *Trace Elem Electrolytes* 1999; 16(1): 46-52.
- Kreiss K, Day GA, Schuler CR. Beryllium: a modern industrial hazard. *Annu Rev Public Health* 2007; 28: 259-77.
- Kreiss K, Mroz MM, Newman LS, Martyny J, Zhen B. Machining risk of beryllium disease and sensitization with median exposures below 2 micrograms/m³. *Am J Ind Med* 1996; 30(1): 16-25.
- Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Martyny JW, Newman LS. Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am Rev Respir Dis* 1993a; 148(4 Pt 1): 985-91.
- Kreiss K, Mroz MM, Zhen B, Wiedemann H, Barna B. Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant. *Occup Environ Med* 1997; 54(8): 605-12.
- Kreiss K, Wasserman S, Mroz MM, Newman LS. Beryllium disease screening in the ceramics industry. Blood lymphocyte test performance and exposure-disease relations. *J Occup Med* 1993b; 35(3): 267-74.
- Latza U. Umgang mit Querschnittstudien in der Arbeitswelt. *Zbl Arbeitsmed* 2009; 59: 306-10.
- Madl AK, Unice K, Brown JL, Kolanz ME, Kent MS. Exposure-response analysis for beryllium sensitization and chronic beryllium disease among workers in a beryllium metal machining plant. *J Occup Environ Hyg* 2007; 4(6): 448-66.
- Maier LA, Kittle LA, Mroz MM, Newman LS. Beryllium-stimulated neopterin as a diagnostic adjunct in chronic beryllium disease. *Am J Ind Med* 2003; 43(6): 592-601.
- Marchand-Adam S, Valeyre D. [Chronic pulmonary berylliosis: a model of interaction between environment and genetic predisposition (Part 1). Mineralogy, toxicology, epidemiology and risk factors]. *Rev Mal Respir* 2005; 22(2 Pt 1): 257-69.

- Martyny JW, Hoover MD, Mroz MM et al. Aerosols generated during beryllium machining. *J Occup Environ Med* 2000; 42(1): 8-18.
- McAtee BL, Donovan EP, Gaffney SH, Frede W, Knutsen JS, Paustenbach DJ. Historical analysis of airborne beryllium concentrations at a copper beryllium machining facility (1964-2000). *Ann Occup Hyg* 2009; 53(4): 373-82.
- McCawley MA, Kent MS, Berakis MT. Ultrafine beryllium number concentration as a possible metric for chronic beryllium disease risk. *Appl Occup Environ Hyg* 2001; 16(5): 631-8.
- Middleton D, Kowalski P. Advances in identifying beryllium sensitization and disease. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7(1): 115-24.
- Middleton DC, Fink J, Kowalski PJ, Lewin MD, Sinks T. Optimizing BeLPT criteria for beryllium sensitization. *Am J Ind Med* 2008; 51(3): 166-72.
- Middleton DC, Lewin MD, Kowalski PJ, Cox SS, Kleinbaum D. The BeLPT: algorithms and implications. *Am J Ind Med* 2006; 49(1): 36-44.
- Milovanova TN. Comparative analysis between CFSE flow cytometric and tritiated thymidine incorporation tests for beryllium sensitivity. *Cytometry B Clin Cytom* 2007; 72(4): 265-75.
- Mitchell RN, Hyatt EC. Beryllium; Hazard evaluation and control covering a five-year study. *Am Ind Hyg Assoc Q* 1957; 18(3): 207-13.
- Mroz MM, Maier LA, Strand M, Silveira L, Newman LS. Beryllium lymphocyte proliferation test surveillance identifies clinically significant beryllium disease. *Am J Ind Med* 2009; 52(10): 762-73.
- Muller C, Mazer B, Salehi F et al. Urinary levels, tissue concentrations and lung inflammation after nose-only exposure to three different chemical forms of beryllium. *J Appl Toxicol* 2010; 30: 411-5.
- Müller-Quernheim J. Chronic beryllium disease. 2005. <https://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-CBD.pdf>
- National Research Council. Health effects of beryllium exposure - A literature review. Washington, DC: 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, DC: The National Academies Press, 2008. http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=12464
- Newman LS, Kreiss K, King TE, Jr., Seay S, Campbell PA. Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139(6): 1479-86.
- Newman LS, Lloyd J, Daniloff E. The natural history of beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 5: 937-43.
- Newman LS, Mroz MM, Balkissoon R, Maier LA. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease: a longitudinal study of disease risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(1): 54-60.
- Newman LS, Mroz MM, Maier LA, Daniloff EM, Balkissoon R. Efficacy of serial medical surveillance for chronic beryllium disease in a beryllium machining plant. *J Occup Environ Med* 2001; 43(3): 231-7.
- Nilsen AM, Vik R, Behrens C, Drablos PA, Espevik T. Beryllium sensitivity among workers at a Norwegian aluminum smelter. *Am J Ind Med* 2010; 53(7): 724-32.

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health). Public Hearing on the Occupational Standard for Beryllium. Statement of Edward J. Baier DDCfDCDoHEaW, U.S. Department of Labor OSHA, editors. 19-8-1977.

Paschal DC, Bailey GG. Determination of beryllium in urine with electrothermal atomic absorption using the L'vov platform and matrix modification. *Atomic Spectroscopy* 1986; 7: 1-3.

Paschal DC, Ting BG, Morrow JC et al. Trace metals in urine of United States residents: reference range concentrations. *Environ Res* 1998; 76(1): 53-9.

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(5): 1036-42.

Price CD, Pugh A, Pioli EM, Williams WJ. Beryllium macrophage migration inhibition test. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278: 204-11.

Reeves A.L. Beryllium. In: Fridberg R, Nordberg GF, Vouk VB, editors. *Handbook of the Toxicology of Metals. Second Edition. Volume II: Specific Metals.* New York, NY: Elsevier Science Publishers; 1986: 95-115.

Rom WN, Lockey JE, Bang KM, Dewitt C, Johns RE Jr. Reversible beryllium sensitization in a prospective study of beryllium workers. *Arch Environ Health* 1983; 38(5): 302-7.

Rosenman K, Hertzberg V, Rice C et al. Chronic beryllium disease and sensitization at a beryllium processing facility. *Environ Health Perspect* 2005; 113(10): 1366-72.

Rossman 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(5): 687-93.

Sackett HM, Maier LA, Silveira LJ et al. Beryllium medical surveillance at a former nuclear weapons facility during cleanup operations. *J Occup Environ Med* 2004; 46(9): 953-61.

Sanderson WT, Henneberger PK, Martyny J, Ellis K, Mroz MM, Newman LS. Beryllium contamination inside vehicles of machine shop workers. *Appl Occup Environ Hyg* 1999; 14(4): 223-30.

Sanderson WT, Ward EM, Steenland K, Petersen MR. Lung cancer case-control study of beryllium workers. *Am J Ind Med* 2001; 39(2): 133-44.

Schuler CR, Kent MS, Deubner DC et al. Process-related risk of beryllium sensitization and disease in a copper-beryllium alloy facility. *Am J Ind Med* 2005; 47(3): 195-205.

Seidler A, Euler U, Müller-Quernheim J et al. Systematic review: progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease. *Occupational Medicine* 2012; in press.

Seiler D, Rice C, Herrick R, Hertzber V. A study of beryllium exposure measurements, Part 2. Evaluation of the components of exposure in the beryllium processing industry. *Appl Occup Environ Hyg* 1996; 11(2): 98-102.

Shan XQ, Yian Z, Ni ZM. Determination of beryllium in urine by graphite-furnace atomic absorption spectrometry. *Anal Chim Acta* 1989; 217(2): 271-80.

Smith CJ, Livingston SD, Doolittle DJ. An international literature survey of IARC Group I Carcinogens reported in mainstream cigarette smoke. *Food Chem Toxicol* 1997 Oct-Nov; 35(10-11): 1107-30

Stange AW, Furman FJ, Hilmas DE. The beryllium lymphocyte proliferation test: Relevant issues in beryllium health surveillance. *Am J Ind Med* 2004; 46(5): 453-62.

Stange AW, Hilmas DE, Furman FJ. Possible health risks from low level exposure to beryllium. *Toxicology* 1996; 111(1-3): 213-24.

Stanton ML, Henneberger PK, Kent MS, Deubner DC, Kreiss K, Schuler CR. Sensitization and chronic beryllium disease among workers in copper-beryllium distribution centers. *J Occup Environ Med* 2006; 48(2): 204-11.

Stephan CH, Fournier M, Brousseau P, Sauve S. Graphite furnace atomic absorption spectrometry as a routine method for the quantification of beryllium in blood and serum. *Chem Cent J* 2008; 2: 14.

Sterner JH, Eisenbud M. The epidemiology of beryllium intoxication. *Ind Health Mon* 1951; 11(7): 104-105.

Stokes RF, Rossman MD. Blood cell proliferation response to beryllium: analysis by receiver-operating characteristics. *J Occup Med* 1991; 33(1): 23-8.

Taiwo OA, Slade MD, Cantley LF et al. Beryllium sensitization in aluminum smelter workers. *J Occup Environ Med* 2008; 50(2): 157-62.

Taylor ML, Arnold EL. Ultratrace determination of metals in biological specimens quantitative determination of beryllium by gas chromatography. *Anal Chem* 1971; 42: 1328-32.

Taylor TP, Ding M, Ehler DS, Foreman TM, Kaszuba JP, Sauer NN. Beryllium in the environment: a review. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng* 2003; 38(2): 439-69.

Taylor TP, Sauer NN. Beryllium colorimetric detection for high speed monitoring of laboratory environments. *J Hazard Mater* 2002; 93(3): 271-83.

Tekleab TM, Mihaylov GM, Kirolos KS. Onsite direct-read system for semi-quantitative detection of traces of beryllium on surfaces. *J Environ Monit* 2006; 8(6): 625-9.

Tharr D. Exposure to different metals during the demolition of oil-fired boilers. *Appl Occup Environ Hyg* 1993; 8: 151-2.

Thomas CA, Bailey RL, Kent MS, Deubner DC, Kreiss K, Schuler CR. Efficacy of a program to prevent beryllium sensitization among new employees at a copper-beryllium alloy processing facility. *Public Health Rep* 2009; 124 Suppl 1: 112-24.

U.S. Department of Health and Human Services. NIOSH manual of analytic method. 3rd ed. 7102-1-7102-3. 1989. Cincinnati, OH, Public Health Service, Center for Disease Control, National Institute for Occupational Safety and Health.

Valentine-Thon E, Muller K, Guzzi G, Kreisel S, Ohnsorge P, Sandkamp M. LTT-MELISA is clinically relevant for detecting and monitoring metal sensitivity. *Neuro Endocrinol Lett* 2006; 27 Suppl 1: 17-24.

Van Dyke MV, Martyny JW, Mroz MM et al. Exposure and genetics increase risk of beryllium sensitisation and chronic beryllium disease in the nuclear weapons industry. *Occup Environ Med* 2011a; 68(11): 842-8.

Van Dyke MV, Martyny JW, Mroz MM et al. Risk of chronic beryllium disease by HLA-DPB1 E69 genotype and beryllium exposure in nuclear workers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011b; 183(12): 1680-88.

Viet SM, Torma-Krajewski J, Rogers J. Chronic beryllium disease and beryllium sensitization at Rocky Flats: a case-control study. *AIHAJ* 2000; 61(2): 244-54.

Vilaplana J, Romaguera C, Grimalt F. Occupational and non-occupational allergic contact dermatitis from beryllium. *Contact Dermatitis* 1992; 26(5): 295-8.

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(4): 363-72.

Williams WJ. United Kingdom Beryllium Registry: mortality and autopsy study. *Environ Health Perspect* 1996; 104 Suppl 5: 949-51.

Williams WR, Williams WJ. Comparison of lymphocyte transformation and macrophage migration inhibition tests in the detection of beryllium hypersensitivity. *J Clin Pathol* 1982; 35(6): 684-7.

Willis HH, Florig HK. Potential exposures and risks from beryllium-containing products. *Risk Anal* 2002; 22(5): 1019-33.

World Health Organisation. Environmental health criteria 106: Beryllium. 1990. Geneva. ISBN 92 4 157106 3

World Health Organisation. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. [58]. 1993. Beryllium and beryllium compounds. International Agency for Research on Cancer.

World Health Organisation. Concise International Chemical Assessment Document 32: Beryllium and Beryllium Compounds. 2001. Geneva.

Yao JJ, Hu SY. A study of immunological indices for diagnosis of chronic berylliosis. *Biomed Environ Sci* 1989; 2(4): 318-24.

Yoshida T, Shima S, Nagaoka K et al. A study on the beryllium lymphocyte transformation test and the beryllium levels in working environment. *Ind Health* 1997; 35(3): 374-9.