

## Factsheet

### Berylliose

**Dr. med. Irène Kunz, Dr. med. Marcel Jost**

Beryllium wird zunehmend industriell verwendet. Legierungen mit Kupfer, Aluminium, Nickel, Magnesium und Eisen können Beryllium enthalten. Häufig ist die Anwendung von Beryllium in Elektro- und Elektronikartikeln. Beryllium wird aber auch in der Zahntechnik, der Herstellung von Uhren und Schmuck, in der Flugzeug- und Waffenindustrie sowie in der Edelmetallgieesserei und -bearbeitung verwendet. Weitere Anwendungsgebiete finden sich beispielsweise in der industriellen Keramik und der Nuklearindustrie.

Auf das Problem der Berylliose wurde man in den USA in den 40-er Jahren des letzten Jahrhunderts bei der Herstellung von Fluoreszenzlampen mit Beryllium aufmerksam. Beryllium kann zu einer akuten toxisch-irritativen Tracheobronchitis oder Pneumonitis führen. Die chronische Berylliose ist eine durch eine Sensibilisierung vom Spättyp bedingte multisystemische granulomatöse Erkrankung, die sich vor allem in der Lunge manifestiert und die sich klinisch kaum von der Sarkoidose unterscheidet. Für die Differentialdiagnose sind die Arbeitsanamnese, die Dokumentation einer Exposition gegenüber Beryllium, das einer Sarkoidose analoge histopathologische Bild mit Nachweis von nicht verkäsenden Granulomen der Lunge sowie der Nachweis einer Sensibilisierung vom Spättyp gegenüber Beryllium, beispielsweise im Lymphozytenproliferationstest, entscheidend. Beryllium kann auch zu kutanen Manifestationen (Berylliumgranulome, Kontaktekzem) führen. Beryllium und seine Verbindungen wurden bisher in der Liste der Grenzwerte am Arbeitsplatz als krebserzeugender Stoff der Kategorie C2 geführt. Ab 2011 wurde Beryllium als krebserzeugender Stoff C1 eingestuft, das heisst als Stoff, der für den Menschen bekanntermassen krebserzeugend wirkt.

Eine im Jahr 2012 erschienene Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen einer Berylliumexposition und dem Auftreten einer Berylliumsensibilisierung respektive einer Berylliose. In einem Kollektiv von 291 Arbeitnehmenden nahmen 264 Mitarbeitende an der Untersuchung teil; eine Berylliumsensibilisierung wurde bei 9.8% (26/264) beobachtet, wovon 6 eine Berylliose aufwiesen (2,3%, 6/264). Das Auftreten einer Sensibilisierung war mit der Höhe der Beryllium-Konzentration assoziiert, das Auftreten einer Berylliose mit der kumulativen Beryllium-Exposition (Schuler C.R. et al.).

In einer im Jahr 2011 erschienenen Untersuchung aus der Nuklearwaffenindustrie der USA wurden die Zusammenhänge zwischen Berylliumexposition, genetischen Faktoren und dem Auftreten einer Berylliumsensibilisierung und Berylliose untersucht (Van Dyke M.V. et al.).

In einem Multivarianzmodell war die OR für eine Berylliumsensibilisierung und Berylliose kombiniert für den Genotyp DPβE69 6.06 und für Expositionen (Durchschnittswert über die gesamte Arbeitszeit) von über  $0.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  3.98; bei Arbeitnehmenden mit beiden Risikofaktoren betrug die OR 24.1. Daraus kann abgeleitet werden, dass der Genotyp DPβE69 und hohe Berylliumexpositionen zur Entwicklung einer Berylliumsensibilisierung und einer chronischen Berylliose beitragen.

Auf die Bedeutung der kutanen Sensibilisierung gegenüber Beryllium und der Wichtigkeit eines Hautschutzes für die Prävention einer Berylliumsensibilisierung wurde zudem in einem Editorial von K. Kreiss im Jahr 2011 hingewiesen.

### **Klinisches Bild der Berylliose**

Das Bild der Berylliose wurde in den 40-er Jahren in der Fluoreszenzlampeindustrie in den USA beschrieben. Berylliosen werden auch bei Bewohnern in der Umgebung dieser Betriebe beobachtet, dies auch in jüngster Zeit.

Die chronische Berylliose entspricht klinisch, lungenfunktionell, radiologisch und histologisch weitgehend dem einer Sarkoidose. Die chronische Berylliose kann auf die Lunge beschränkt bleiben. Systemische Berylliosen mit Beteiligung von Leber, Milz, Lymphknoten, Myokard, Muskulatur, Nieren, Pankreas, Knochen und Haut kommen vor. Eine Augenbeteiligung ist dagegen bei der Berylliose nicht beschrieben worden. Die chronische Berylliose manifestiert sich in der Regel schleichend über Monate bis Jahre mit Anstrengungsdyspnoe, Hustenreiz und Müdigkeit. Radiologisch findet sich ein retikulonoduläres Verschattungsmuster von unterschiedlichem Ausmass. Die Lungenfunktionsprüfung kann eine restriktive oder obstruktive Ventilationsbehinderung sowie eine Diffusionsstörung ergeben. Histologisch werden wie bei der Sarkoidose nicht verkäsende Granulome beobachtet.

Die Latenzzeit bis zum Ausbruch beträgt in der Regel über 10 Jahre. Es sind Fälle bekannt geworden, die erst nach einer Exposition von über 30 Jahren aufgetreten sind. Die Berylliose tritt häufig jenseits des vierzigsten Altersjahrs auf, dies im Gegensatz zur Sarkoidose, die häufig jüngere Personen betrifft. Frauen sind etwa gleich häufig betroffen wie Männer. In der broncho-alveolären Lavage wird eine Zunahme der Lymphozyten und insbesondere der T-Helfer-Zellen (CD4) mit hohem CD4/CD8 Quotienten beobachtet. Wie bei der Sarkoidose können Stoffwechselveränderungen wie eine Hyperurikämie oder eine Hyperkalzämie und eine Urolithiasis auftreten.

Der Verlauf der chronischen Berylliose ist unterschiedlich. So kann sich eine chronisch-respiratorische Insuffizienz entwickeln oder es kann zu einer Stabilisierung kommen. Eine Expositionsprophylaxe kann in vielen Fällen zu einer Stabilisierung führen. Eine neuere Untersuchung hat gezeigt, dass eine Steroidbehandlung zu einer Abnahme der Symptome, einer Verbesserung der Lungenfunktion und der radiologischen Aktivitätszeichen sowie zu einer Abnahme des ACE-Spiegels führen kann.

## **Diagnostik**

Die Diagnose einer chronischen Berylliose basiert auf drei Grundpfeilern:

- Arbeitsanamnese und Arbeitsplatzanalyse mit dokumentierter Exposition gegenüber Beryllium
- Klinisches, radiologisches und histologisches Bild analog einer Sarkoidose
- Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber Beryllium mit dem Lymphozytenproliferationstest, vorzugsweise in zwei erfahrenen Labors

Arbeitsanamnese und Dokumentation der Exposition: Bei der Diagnose einer Sarkoidose sollte immer eine Arbeitsanamnese erhoben werden, da Beryllium vermehrt industriell verwendet wird. Dabei ist beispielsweise auf Arbeiten mit Kupfer-Beryllium-Legierungen, in der Zahntechnik, der Herstellung von Uhren, Schmuck oder Computern, der Edelmetallbearbeitung oder in der Flugzeug- und Waffenindustrie zu achten.

Lymphozytenproliferationstest: Für die Diagnose einer Berylliose ist ein positiver Lymphozytenproliferationstest (BeLPT) in zwei unabhängigen Institutionen zu fordern. In der Schweiz wird der Test im Institut de Santé au Travail, IST, Lausanne angeboten. Die Sensitivität des BeLPT ist definitionsgemäss sehr hoch, da bei negativem BeLPT keine Diagnose einer chronischen Berylliose gestellt werden kann. Falsch positive BeLPT werden in der Literatur mit einer Häufigkeit von 0 bis 3.35% angegeben. Die breite Anwendung des BeLPT bei exponierten, gesunden Arbeitnehmenden ergab in verschiedenen Studien eine Prävalenz von 2% - 15%. Bei Arbeitnehmenden mit einer Sensibilisierung im BeLPT entwickelt sich jedoch nicht in jedem Fall eine chronische Berylliose; in verschiedenen Untersuchungen trat bei rund 1/3 respektive rund der Hälfte der Arbeitnehmenden im Lauf der Zeit eine chronische Berylliose auf.

Aufgrund der Ähnlichkeit des Krankheitsbildes zur Sarkoidose stellt sich die Frage, wie häufig sich hinter einer Sarkoidose in Tat und Wahrheit eine Berylliose verbirgt. In einer prospektiven Untersuchung an Patienten mit Sarkoidose wurde von J. Müller-Quernheim eine Beryllium-Exposition gesucht. Bei denjenigen Patienten, bei welchen eine solche dokumentiert und im Lymphozytenproliferationstest eine Sensibilisierung gegenüber Beryllium nachgewiesen werden konnten, wurde die Diagnose einer chronischen Berylliose gestellt. In dieser Untersuchung musste bei 34 von 84 Patienten mit Sarkoidose die Diagnose im Sinne einer Berylliose revidiert werden. Am häufigsten trat die Berylliose in dieser Untersuchung im Bereich der Zahntechnik auf.

## **Arbeitsmedizinische Vorsorge bei Beryllium-Exponierten**

Im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge hat die Suva ein Untersuchungsprogramm für Arbeitnehmende mit Beryllium-Exposition entwickelt. Dieses umfasst neben einer klinischen Untersuchung auch eine Lungenfunktionsprüfung und ein Thoraxröntgenbild. Zudem wird bei diesen Arbeitnehmenden ein Biomonitoring mit Bestimmung von Beryllium im Urin durchgeführt. Ein regelmässiges medizinisches Screening, einschliesslich der Thoraxradiologie, scheint aufgrund neuerer Untersuchungen, die den Benefit einer Steroidbehandlung bei nachgewiesener Berylliose aufzeigen, gerechtfertigt.

Die Frage, ob Arbeitnehmende mit Beryllium-Exposition regelmässig mittels Lymphozytenproliferationstests untersucht werden sollen, wird kontrovers diskutiert. Die Tatsache, dass neue Untersuchungen lediglich bei 1/3 der Arbeitnehmenden mit positiven BeLPT die Entwicklung einer chronischen Berylliose aufzeigen, wirft die Frage auf, welche Konsequenzen aus einem positiven BeLPT zu ziehen wären. Der Erlass einer Nichteignungsverfügung für Arbeiten mit Exposition gegenüber Beryllium würde bei 2/3 dieser Arbeitnehmenden unnötigerweise zu den sozialen, finanziellen und psychologischen Konsequenzen eines Verlustes des Arbeitsplatzes und der Tätigkeit führen. Die Frage eines systematischen Screenings von exponierten Arbeitnehmenden mittels BeLPT bleibt aufgrund der aktuellen Datenlage noch offen.

### **Fazit**

Bisher sind in der Schweiz nur vereinzelte Arbeitnehmende mit der Verdachtsdiagnose einer Berylliose der Suva gemeldet worden. Bei Patienten mit der Diagnose einer Sarkoidose sollte die Arbeitsanamnese sorgfältig erhoben werden. Bei Verdacht auf eine berufliche Beryllium-Exposition sollte eine Anmeldung bei der Suva zur Abklärung des Vorliegens einer Berufskrankheit und der Eignungsfrage erfolgen.

## Weiterführende Literatur

Kreiss K.: Beryllium: a paradigm for occupational lung disease and its prevention; *Occup Environ Med* 2011; 68: 787-788

Kreiss K. et al.: Epidemiology of Beryllium sensitization and disease in nuclear workers; *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 985-991

Maier L.A. et al.: Recent Chronic Beryllium Disease in Residents Surrounding a Beryllium Facility; *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1012-1017

Marchand-Adam S. et al.: Short- and long-term response to corticosteroid therapy in chronic beryllium disease; *Eur Respir J* 2008; 32: 687-693

Müller-Quernheim J. et al.: Diagnoses of chronic beryllium disease within cohorts of sarcoidosis patients; *Eur Respir J* 2006; 27: 1190-1195

Newman L.S. et al.: Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. Re-examination of disease definition and natural history; *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1479-1486

Newman L.S. et al.: The natural history of beryllium sensitization and chronic beryllium disease; *Environ Health Perspect* 1996; 104: Suppl. 5, 937-943

Park J.Y. et al.: Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 2: validation of historical exposures; *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 259-269

Rossmann M.D.: Justification for screening for chronic beryllium disease: closer to reality; *Eur Respir J* 2008; 32: 543-544

Schuler C.R. et al.: Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 3: exposure-response among short-term workers; *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 270-281

Sood A. et al.: Variable response to long-term corticosteroid therapy in chronic beryllium disease; *Chest* 2004; 126: 2000-2007

Stange A.W. et al.: The Beryllium Lymphocyte Proliferation Test: Relevant issues in beryllium health surveillance; *Am J Ind Med* 2004; 46: 453-462

Van Dyke M.V. et al.: Exposure and genetics increase risk of beryllium sensitisation and chronic beryllium disease in the nuclear weapons industry; *Occup Environ Med* 2011; 68: 842-848

Vincent R. et al.: Occupational Exposure to Beryllium in French Enterprises: A Survey of Airborne Exposure and Surface Levels; *Ann Occup Hyg* 2009; 53: 363-372

Virji M.A. et al.: Sensitization and chronic beryllium disease at a primary manufacturing facility, part 1: historical exposure reconstruction; *Scand J Work Environ Health* 2012; 38: 247-258