

LITERATURSTUDIE „GESUNDHEITLICHE BEWERTUNG VON CHROM(VI) NACH INHALATIVER UND DERMALER AUFNAHME“

erstellt im Auftrag des
**Landesamts für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz
Nordrhein-Westfalen**
Recklinghausen

Endbericht

Erstellt von:
Jens-Uwe Voss
Toxikologische Beratung
Britzinger Weg 8 • 79379 Müllheim

Jan Oltmanns, Eva Kaiser
Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH
Klarastraße 63 • 79106 Freiburg

Müllheim und Freiburg, Oktober 2023

Inhalt

| | |
|---|-----------|
| Verzeichnis der Abbildungen | 3 |
| Tabellenverzeichnis | 3 |
| 1 Hintergrund und Aufgabenstellung | 4 |
| 2 Stoffcharakterisierung | 7 |
| 3 Inhalative Exposition | 9 |
| 3.1 Nicht-karzinogene Effekte | 9 |
| 3.1.1 Wirkungen im Atemtrakt..... | 9 |
| 3.1.1.1 Humanbefunde..... | 9 |
| 3.1.1.2 Daten aus Tierversuchen | 11 |
| 3.1.2 Wirkungen in anderen Organen | 12 |
| 3.1.2.1 Toxizität im Gastrointestinaltrakt..... | 12 |
| 3.1.2.2 Hepatotoxizität | 13 |
| 3.1.2.3 Neurotoxizität..... | 14 |
| 3.1.2.4 Immuntoxizität | 14 |
| 3.1.2.5 Reproduktionstoxizität | 15 |
| 3.2 Genotoxizität | 17 |
| 3.3 Karzinogene Effekte | 19 |
| 3.3.1 Epidemiologische Befunde | 19 |
| 3.3.2 Daten aus Tierversuchen | 25 |
| 3.4 Wirkungsmechanismen der Karzinogenese | 26 |
| 3.5 Expositions-Risiko-Beziehungen für karzinogene Effekte | 32 |
| 3.5.1 Übersicht quantitativer Krebsrisikoschätzungen | 32 |
| 3.5.1.1 Krebsrisikoschätzungen, die für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden..... | 33 |
| 3.5.1.2 Krebsrisikoschätzungen, die für den Arbeitsplatz abgeleitet wurden..... | 38 |
| 3.5.1.3 Diskussion einer Knickfunktion | 40 |
| 3.5.1.4 Diskussion neuer epidemiologischer Daten..... | 44 |
| 3.5.1.5 Bereiche vorliegender Krebsrisikoschätzungen | 45 |
| 3.5.2 Schlussfolgerung und Festlegung der ERB | 48 |
| 4 Dermale Exposition | 52 |

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

| | | |
|----------|---|-----------|
| 4.1 | Aktueller Kenntnisstand zur Kanzerogenität..... | 52 |
| 4.2 | Expositions-Risiko-Beziehungen..... | 53 |
| 5 | Zusammenfassung | 54 |
| 6 | Literaturverzeichnis | 57 |
| 7 | Anhang 1 | 65 |

Verzeichnis der Abbildungen

| | |
|-------------|--|
| Abbildung 1 | Zelluläre Prozesse, die an der mutagenen Wirkungsweise von Cr(VI) beteiligt sind (in Anlehnung an US EPA (2022a)) 27 |
| Abbildung 2 | Schematische Darstellung der Knickfunktion (sublinear, roter Verlauf) und der linearen Funktion (schwarz gestrichelt) im Vergleich. Die Knickstelle ist als blauer Punkt eingezeichnet. Unterschiedliche Startpunkte der Risikoextrapolation (SRE) führen zu unterschiedlichen linearen und sublinearen Verläufen. 42 |
| Abbildung 3 | Vorliegende Krebsrisikoschätzungen („Unit Risk“-Werte, logarithmisch) für die Allgemeinbevölkerung, umgerechnet vom Arbeitsplatz und basierend auf der Knickfunktion (basierend auf Daten präsentiert in Tabelle 2 (gute und mittlere Qualität), Tabelle 4 und Tabelle 5)..... 46 |
| Abbildung 4 | Verteilung vorliegender Krebsrisikoschätzungen („Unit Risk“-Werte), die direkt für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden (a), die aus Schätzungen für den Arbeitsplatz umgerechnet (b) und die mittels Knickfunktion (nach Fall (A)) berechnet wurden (c) 47 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|-----------|--|
| Tabelle 1 | Übersicht zur Legaleinstufung („harmonised C&L“) anorganischer Chrom(VI)-Verbindungen hinsichtlich Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität (CMR) (gemäß ECHA C&L Inventory, 2023) 5 |
| Tabelle 2 | Übersicht zu Krebsrisikoschätzungen (Punktwerte), die für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden 34 |
| Tabelle 3 | Krebsrisikoschätzungen (Punktwerte), die für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden mit qualitativer Bewertung 35 |
| Tabelle 4 | Übersicht zu Krebsrisikoschätzungen, die aus Angaben für den Arbeitsplatz auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet wurden..... 39 |
| Tabelle 5 | Übersicht zu Krebsrisikoschätzungen zu ausgewählten Bewertungen unter Anwendung einer Knickfunktion 43 |
| Tabelle 6 | Übersicht zu Bereichen vorliegender Krebsrisikoschätzungen („Unit Risk“ pro $\mu\text{g Cr(VI)/m}^3$) für die Allgemeinbevölkerung 46 |
| Tabelle 7 | Vergleich der Schätzungen des LAI mit den Ableitungen in diesem Bericht 51 |

1 HINTERGRUND UND AUFGABENSTELLUNG

Zu den zentralen Aufgaben des Landesamts für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen (LANUV NRW) zählt die gesundheitliche Bewertung von Luftschadstoffen im Rahmen der Genehmigung und Überwachung von industriellen Anlagen nach dem Bundesimmissionsschutzgesetz (BImSchG) und der Technischen Anleitung (TA) Luft. Zu diesen Luftschadstoffen zählt auch das Element Chrom in seiner Oxidationsstufe +VI (Chrom(VI)).

Verbindungen mit Chrom in der Oxidationsstufe +VI, d. h. in allererster Linie Chromationen (CrO_4^{2-}), haben aus toxikologischer Sicht herausragende Bedeutung, da diese epidemiologischen Untersuchungen an Beschäftigten mit Chromatexposition zufolge nach inhalativer Aufnahme Lungentumoren verursachen. Tierexperimentelle Befunde bestätigen eine derartige Wirkung und lassen ebenso wie In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen gentoxische Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen erkennen. Als nicht-kanzerogene Effekte sind nach inhalativer Chrom(VI)-Exposition am Arbeitsplatz Schäden der oberen Atemwege und chronische Lungenerkrankungen beschrieben worden.

Eine Übersicht der zurzeit gültigen Legaleinstufungen anorganischer Chrom(VI)-Verbindungen hinsichtlich ihres kanzerogenen, mutagenen oder reproduktionstoxischen Potentials gibt Tabelle 1.

Zur quantitativen Abschätzung der kanzerogenen Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen am Arbeitsplatz und für die Allgemeinbevölkerung liegt eine Reihe von Bewertungen vor. Diese stützen sich weitestgehend auf die Befunde epidemiologischer Studien. Über den Bereich der beruflichen Exposition hinaus, im Bereich niedrigerer Konzentrationen von Chrom in der Umgebungsluft, wurden ebenfalls quantitative Abschätzungen durchgeführt, auf deren Basis der Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI) einen Orientierungswert für Chrom(VI) in Höhe von $1,7 \text{ ng/m}^3$ formuliert, basierend auf einem „Unit Risk“ der US-EPA in Höhe von $1,2 \times 10^{-2}$ pro $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ (LAI, 1992; 2004).

Eine Reihe von Untersuchungen ist der Frage nach den Wirkungsmechanismen der Kanzerogenese durch Chrom(VI)-Verbindungen nachgegangen. Damit verbunden ist die Frage nach möglichen Schwellenwerten oder einem nicht-linearen Verlauf der Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) im Bereich niedriger luftgetragener Chrom(VI)-Konzentrationen.

Im Rahmen dieser Literaturstudie soll der aktuelle Kenntnisstand zu den gesundheitlichen Wirkungen von Chrom(VI) bei inhalativer Exposition dargestellt werden.

Dazu wird – basierend auf der Zusammenstellung der umfangreichen Datenlage in aktuellen Übersichtsarbeiten anerkannter Fachorganisationen und ergänzt durch neuere Veröffentlichungen – ein orientierender Überblick über den aktuellen Kenntnisstand zu den gesundheitlichen Wirkungen nach inhalativer Aufnahme gegeben. Anhand dieses Überblicks werden die empfindlichsten Wirkendpunkte identifiziert und ausgewiesen. Der Sachstand zur Diskussion um relevante Wirkungsmechanismen zur Kanzerogenese bei inhalativer Aufnahme wird zusammengefasst und vorliegende quantitative Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB) hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung werden zusammengestellt.

Die Befunde zum Wirkungsmechanismus der Kanzerogenese nach Inhalation von Chrom(VI)-Verbindungen) werden dahingehend ausgewertet, inwieweit sich daraus Hypothesen zu einer

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme nicht-linearen Expositions-Risiko-Beziehung („Knickfunktion“) oder einem Schwellenwert hinreichend belegen lassen oder (wie bislang) von einer linearen ERB (Expositions-Risiko-Beziehung) ausgegangen werden sollte.

Auf Basis dieser Auswertung wird der jetzige LAI-Orientierungswert für die Wirkungen nach langfristiger inhalativer Aufnahme dahingehend bewertet, inwieweit dieser mit dem aktuellen Stand der Krebsrisikobewertung von Chrom(VI)-Verbindungen vereinbar ist und ggf. ein eigener Beurteilungswert für die langfristige inhalative Exposition vorgeschlagen.

Tabelle 1 Übersicht zur Legaleinstufung („harmonised C&L“) anorganischer Chrom(VI)-Verbindungen hinsichtlich Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität (CMR) (gemäß ECHA C&L Inventory, 2023)

| Substanz | CAS-Nr. | Einstufung [§] | | |
|--|------------|-------------------------|-------|-----------------|
| | | Kanz. | Muta. | Repr. |
| Chrom(VI)-Verbindungen, mit Ausnahme von Bariumchromat und den an anderer Stelle in diesem Anhang genannten Verbindungen | - | 1B | - | - |
| Ammoniumdichromat | 7789-09-5 | 1B | - | 1B |
| Bleichromat | 7758-97-6 | 1B | - | 1A ⁺ |
| Bleisulfochromat | 1344-37-2 | 1B | - | 1A ⁺ |
| Bleichromat-molybdat-sulfat-Rot | 12656-85-8 | 1B | - | 1A ⁺ |
| Calciumchromat | 13765-19-0 | 1B | - | - |
| Chrom(III)chromat | 24613-89-6 | 1B | 1B | - |
| Chrom(VI)oxid | 1333-82-0 | 1A | 1B | 2 |
| Kaliumchromat | 7789-00-6 | 1B | 1B | - |
| Kaliumdichromat | 7778-50-9 | 1B | 1B | 1B |
| Natriumchromat | 10588-01-9 | 1B | 1B | 1B |
| Natriumdichromat | 10588-01-9 | 1B | - | 1B |
| Nickelchromat | 14721-18-7 | 1A* | 2 | - |
| Nickeldichromat | 15586-38-6 | 1A* | - | 1B |
| Strontiumchromat | 7789-06-2 | 1B | - | - |
| Zinkchromat einschließlich Zink-Kaliumchromat | - | 1A | - | - |

§: Zu den Definitionen der Kategorien und Einstufungskriterien siehe Anhang 1; * Einstufung als Nickelverbindung; +: Einstufung als Bleiverbindung

Neben der bei beruflicher inhalativer Exposition am Arbeitsplatz nachgewiesenen kanzerogenen Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen im Atemtrakt stellt die hautreizende bis ätzende, vor allem aber die kontaktsensibilisierende Wirkung bei dermaler Exposition einen weiteren wichtigen und kritischen Endpunkt der Chrom(VI)-Wirkung dar. Dieser Endpunkt ist aus Untersuchungen von Beschäftigten am Arbeitsplatz und auch aus anderen Untersuchungen an Humankollektiven gut belegt.

Im Fokus der gesundheitlichen Bewertung von Chrom(VI)-Verbindungen nach dermaler Aufnahme soll in dieser Literaturstudie jedoch gemäß Leistungsbeschreibung nicht die sensibilisierende Wirkung, sondern „die Frage nach der Bewertung des kanzerogenen Potentials von Chrom VI bei dermale Kontakt“ stehen. Dazu wird „im Rahmen dieses Projekts ...

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermalen Aufnahme
*der aktuelle Kenntnisstand zum kanzerogenen Potential von Chrom(VI) über den dermalen
Expositionspfad erhoben.“.*

2 STOFFCHARAKTERISIERUNG

Chrom (Cr) ist ein metallisches chemisches Element (Ordnungszahl 24, Atommasse 52) der 6. Nebengruppe des Periodensystems der Elemente. In der Natur kommt Chrom nicht elementar vor, sondern in Form von Verbindungen. Dabei tritt Chrom nahezu ausschließlich in seiner stabilsten Oxidationsstufe +III auf, oft in Form von Mischoxiden wie z. B. Chromeisenstein (FeCr_2O_4). Die Oxidationsstufe +VI, die nur in Verbindungen von Chrom mit Sauerstoff auftritt, stellt die zweitstabilste Oxidationsstufe dar, ist in natürlich vorkommenden Verbindungen aber nur selten zu finden, z. B. als schwer lösliches Mineral in Form von Bleichromat (PbCrO_4) (ATSDR, 2012).

Die in der Umwelt, am Arbeitsplatz und in Produkten anzutreffenden Chrom(VI)-Verbindungen entstammen weitestgehend anthropogenen Quellen. Zur industriellen Synthese von Chrom(VI)-Verbindungen werden Chrom(III)-Verbindungen, meist Chromeisenstein, in Gegenwart von Soda an der Luft erhitzt und dadurch in Natriumchromat mit Chrom in der Oxidationsstufe +VI überführt, das als Ausgangsprodukt für weitere Chrom(VI)-Verbindungen dient. Auf ähnliche Weise (Erhitzen von Chrom(III)-Verbindungen in Gegenwart von Alkalien und Sauerstoff) können Chromate auch als unerwünschte Verunreinigungen entstehen, z. B. in der Zementproduktion (IARC, 2012; WHO, 2013). Es wird außerdem vermutet, dass Chrom(VI)-Verbindungen auf natürliche Weise bei Verbrennungsprozessen, etwa bei Waldbränden, entstehen können, die während der Ausbreitung in der Atmosphäre weitgehend stabil sind und erst bei Kontakt mit organischem Material, insbesondere nach der Deposition, zu Chrom(III) reduziert werden (WHO, 2013). Verbindungen des Chroms in anderen Oxidationsstufen als Chrom(VI) und Chrom(III) sind in der Luft, abgesehen von elementarem Chrom bei Emissionen aus entsprechenden Betrieben, praktisch nicht vorhanden (Gladtko et al., 2012).

Mit Ausnahme der hoch reaktiven, gegenüber Hydrolyse empfindlichen und daher in der Umwelt nicht relevanten Verbindungen Chromylchlorid und -fluorid handelt es sich bei den in Substanz isolierbaren Chrom(VI)-Verbindungen bei Umweltbedingungen um Feststoffe mit vernachlässigbarem Dampfdruck. In der Umgebungsluft treten Chrom(VI)-Verbindungen somit partikelgebunden auf, entweder als Stäube (in Sonderfällen auch als Rauche) oder, aufgrund der guten Wasserlöslichkeit vieler Chrom(VI)-Verbindungen, als wässrige Lösung in Form von Nebeln.

Die Konzentration an Gesamt-Chrom in der Atmosphäre liegt in abgelegenen Reinluftgebieten wie der Arktis und dem Südpol im Bereich von 0,005 bis 2,6 ng/m^3 (ATSDR, 2012). Über den Anteil von Chrom(VI) am Gesamtchrom in Reinluftgebieten liegen keine Angaben vor.

In einem Stoffsicherheitsbericht zu Natriumdichromat wurden Messungen zum Gehalt an Chrom(VI) in der Umgebungsluft von Anlagen vorgelegt, in denen Natriumdichromat eingesetzt wird. Die Messungen erfolgten stationär „upwind“, um Hintergrundkonzentrationen zu erfassen und nicht die durch die Verwendung in der Anlage bedingten Cr(VI)-Konzentrationen. Bei allen 14 Messungen an 7 Standorten verschiedener Firmen lag die Hintergrundkonzentration an Chrom(VI) stets unter der Quantifizierungsgrenze (LoQ) von 2,4 ng/m^3 (Arkema France, 2014).

In Untersuchungen zum Chrom(VI)-Gehalt in der Umgebung von Edelstahlwerken wurden im arithmetischen Mittel 400 m „downwind“ eines Edelstahlwerks in Krefeld, NRW, 8,2 ng

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Cr(VI)/m³ ermittelt (Gladtko et al., 2012). Weniger als 5 % des Gesamtchroms entfielen dabei auf Cr(VI) (LANUV, 2022). So lag bei Messungen in Bochum-Stahlhausen die Gesamt-Chromkonzentration im Schwebstaub TSP bei 110 ng/m³ und die Cr(VI)-Konzentration bei 4,2 ng/m³ (3,8 % des Gesamtchroms). Bei drei anderen Messungen in Nordrhein-Westfalen wurde bei Gesamt-Chromkonzentrationen von 28, 96 und 261 ng/m³ Cr(VI)-Anteile von 2,6, 3,5 bzw. 3,2 % ermittelt (Gladtko et al., 2012).

Nach anderen Angaben wurden in der Umgebung eines Edelstahlwerks in Witten mit 27,5 ng/m³ und in der Nähe eines Werks zur Herstellung von Ferrochrom in Eschweiler mit 58,8 ng/m³ erhöhte Konzentrationen an Gesamtchrom gemessen, ebenso, wenn auch in geringerem Maß, an viel befahrenen Straßen (Düsseldorf-Corneliusstraße: 10,2 ng/m³). Über den Anteil von Cr(VI) am Gesamtchrom lagen dabei keine Angaben vor (LANUV, 2022).

Untersuchungen zum Cr(VI)-Gehalt des Gesamtchroms im Feinstaub (PM₁₀) wurden an einem verkehrsnahen Standort in der Stadt Wien durchgeführt. Dabei lagen die Konzentrationen an Cr(VI) im Bereich von 0,04 bis 0,226 ng/m³ (Median: 0,084 ng/m³), die messbaren Gehalte an (mittels des Aufschlussverfahrens in Lösung zu bringenden) Gesamt-Cr im Bereich von 0,9 bis 64 ng/m³. Der Anteil von Cr(VI) am Gesamt-Chrom lag in den jeweiligen Proben bei etwa 1 %, wobei im Bereich der niedrigsten Konzentrationen keine Aussage möglich war (Hagendorfer und Uhl, 2007).

3 INHALATIVE EXPOSITION

Zu den toxischen Wirkungen von Chromaten und insbesondere zu den kanzerogenen Effekten nach inhalativer Exposition liegt eine erhebliche Anzahl z. T. sehr umfangreicher Übersichtsarbeiten vor (in alphabetischer Reihenfolge: AGS, 2014a; Alvarez et al., 2021; ATSDR, 2012; Browning et al., 2017; Casalegno et al., 2015; DECOS, 2016; den Braver-Sewradj et al., 2021; Deng et al., 2019; DesMarias und Costa, 2019; DFG, 2010; DFG, 2012; ECHA, 2013b; Haney et al., 2014; Hartwig et al., 2016; Hartwig et al., 2017; Health Canada, 2016; Hessel et al., 2021; IARC, 1990; IARC, 2012; Johanson und Tinnerberg, 2019; Pavesi und Moreira, 2020; Proctor et al., 2021; Saber et al., 2019; Seidler et al., 2013; TCEQ, 2014; US EPA, 2014a; US EPA, 2014b; US EPA, 2019; US EPA, 2022a; US EPA, 2022b; WHO, 2013; WHO, 2020; Wise et al., 2022).

Die folgenden Kapitel fassen den Kenntnisstand auf Basis dieser Übersichtsarbeiten zusammen. Dabei liegt der Fokus bei den In-vivo-Daten auf den Wirkungen nach inhalativer Exposition, Befunde aus Untersuchungen mit oraler Exposition oder In-vitro-Daten werden zusammengefasst mit angeführt, sofern sie zum grundsätzlichen Kenntnisstand der Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen oder zu mechanistischen Aspekten beitragen.

3.1 Nicht-kanzerogene Effekte

3.1.1 Wirkungen im Atemtrakt

3.1.1.1 Humanbefunde

Bei Beschäftigten in Chromat produzierenden oder verarbeitenden industriellen Prozessen (Chromatproduktion, galvanische Verchromung, Abbau von Chromeisenerz) sowie beim Schweißen ist der Atemtrakt primäres Zielorgan nach Inhalation von Chrom(VI)-Verbindungen. Nach wiederholter Exposition mit Chrom(VI) wurden Blutungen und chronische Schleimabsonderungen in der Nase sowie Juckreiz, Schmerzen und Schleimhautatrophien sowie Perforationen und Ulzerationen der Nasenscheidewand beschrieben, außerdem Schädigungen der tieferen Atemwegsabschnitte (Bronchitis, Staublunge, verringerte Lungenfunktion, Pneumonie) (DFG, 2012).

Bei einer Exposition gegenüber Chrom(VI)oxid am Arbeitsplatz wurden Reizungen und Atrophie der Nasenschleimhaut sowie eine verringerte Lungenfunktion bereits ab Konzentrationen von $> 2 \mu\text{g Cr/m}^3$ (gemessen zwei bis drei Tage nach dem Auftreten der Beschwerden) beschrieben (ATSDR, 2012; DFG, 2012). Die betreffende Studie (Lindberg und Hedenstierna, 1983) untersuchte eine Gruppe von 85 männlichen und 19 weiblichen Beschäftigten in der Verchromung, die Chromsäure ausgesetzt waren, und verglich diese mit einer Kontrollgruppe von 119 Automechanikern ohne Chromatexposition. Die Dauer der Exposition gegenüber Chromsäure reichte von 0,1 bis 36 Jahren, mit einem Mittelwert von 2,5 Jahren, womit nach den Kriterien der US-amerikanischen Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR) sowohl eine mittlere als auch eine chronische Dauer abgedeckt wird. Ungefähr 60 % der exponierten Personen in dieser untersuchten Gruppe waren Raucher. Dies scheint jedoch keinen nennenswerten Einfluss auf die berichteten Effekte zu haben, da zwischen Chrom(VI)-Exposition und Zigarettenrauchen kein konsistenter Zusammenhang festgestellt werden konnte. Andere Wirkungen (z. B. nicht-respiratorische), die auf gelöste

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Chrom(VI)-Aerosole und -Nebel zurückgeführt werden könnten, wurden nicht festgestellt (ATSDR, 2012).

Die Studie von Gibb et al. (2000a) umfasste eine Kohorte von 2357 Arbeitnehmern, die zwischen 1950 und 1974 erstmals in einer Chromatproduktionsanlage beschäftigt waren. Klinische Befunde zu Reizungen wurden als Ergebnis ärztlicher Routineuntersuchungen oder nach Besuchen von Mitgliedern der Kohorte in der medizinischen Klinik dokumentiert. Ermittelt wurden der prozentuale Anteil der Kohorte mit verschiedenen klinischen Befunden, die Zeit von der Einstellung bis zum Auftreten des ersten Befundes sowie die mittlere und mediane jährliche Konzentration von sechswertigem Chrom (gemessen als Chromtrioxid) für die Berufsbezeichnung, bei der der klinische Befund erstmals auftrat. Die am häufigsten berichteten klinischen Befunde, die bei mehr als 60 % der Kohorte auftraten, waren nasale Reizungen und nasale Ulzerationen. Die durchschnittliche Zeit bis zum ersten Auftreten dieser Befunde betrug weniger als 3 Monate. Die mittlere Exposition gegenüber Chrom(VI) zum Zeitpunkt des Auftretens der meisten Befunde lag bei etwa $20 \mu\text{g CrO}_3/\text{m}^3$ (entsprechend $10,4 \mu\text{g Cr}/\text{m}^3$, jährlicher Median). Die Auswertung ergab weiterhin, dass geschwollene Nasenscheidewände, Hautreizungen und Trommelfellperforationen signifikant mit der Exposition gegenüber Chrom(VI) in der Luft assoziiert waren.

Die ATSDR sieht die genannten Wirkungen auf die oberen Atemwege (Nasenreizung, Ulzeration, Schleimhautatrophie und Rhinorrhoe) bei Konzentrationen ab $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in der Studie von Lindberg und Hedenstierna (1983) als niedrigste bekannte Effektkonzentration (LOAEC: Lowest Observed Effect Concentration) beim Menschen für inhalative Chrom(VI)-Exposition an (ATSDR, 2012).

Die ATSDR hat auf Basis dieses LOAEC für gelöste Chrom(VI)-Verbindungen in Aerosolen und Nebeln zum Schutz vor nicht-kanzerogenen Wirkungen einen MRL (minimal risk level) für intermediäre Expositionsdauer (15 – 364 Tage) in Höhe von $5 \times 10^{-6} \text{ mg Chrom(VI)}/\text{m}^3$ abgeleitet ($0,005 \mu\text{g}/\text{m}^3$ oder $5 \text{ ng}/\text{m}^3$). Dazu wurde die LOAEC von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ auf kontinuierliche Exposition umgerechnet (8 h/24 h, 5 d/7 d) und jeweils ein Faktor („uncertainty factor“) von 10 zur Extrapolation auf eine NOAEC und von 10 für Intraspeziesvariabilität herangezogen (ATSDR, 2012). Auf Basis derselben Daten und mit denselben Faktoren wurde ein MRL für chronische Exposition ($\geq 365 \text{ d}$) in identischer Höhe ($5 \text{ ng Cr(VI)}/\text{m}^3$) abgeleitet (ATSDR, 2012).

Die US-amerikanische Umweltbehörde EPA gelangt in ihrem aktuellen Entwurf zu einer sehr ähnlichen Bewertung und kommt hinsichtlich der Schäden im nasalen Epithel nach inhalativer Exposition mit Chrom(VI)-Verbindungen auf Basis der epidemiologischen Befunde von Gibb et al. (2000a) zu einer adjustierten LOAEC von $3,4 \times 10^{-3} \text{ mg}/\text{m}^3$ ($3,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$)¹. Mit einem Gesamtfaktor von 300 (Intraspezies, Zeit- und Unsicherheiten bezüglich des Umfangs der Datenbasis von je 3 sowie 10 für Extrapolation auf eine NOAEC) wurde eine osRfC (organ specific Reference Concentration) für chronische Exposition von $1 \times 10^{-5} \text{ mg Cr(VI)}/\text{m}^3$ ($10^{-2} \mu\text{g}/\text{m}^3 = 10 \text{ ng}/\text{m}^3$) vorgeschlagen (US EPA, 2022a).

¹ $\text{LOAEC}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC} (\mu\text{g}/\text{m}^3) \times (\text{VE}_{\text{ho}}/\text{VE}_{\text{h}}) \times 240 \text{ d}/365 \text{ d}$ mit $\text{LOAEL}_{\text{HEC}} = \text{LOAEC}$, die dosimetrisch an eine humanäquivalente Umgebungskonzentration angepasst wurde:

VE_{ho} = Standardminutenvolumen am Arbeitsplatz ($10 \text{ m}^3/8 \text{ h}$); und

VE_{h} = Standardminutenvolumen für die Allgemeinbevölkerung ($20 \text{ m}^3/24 \text{ h}$) (Seite 4-40 US EPA, 2022a)

3.1.1.2 Daten aus Tierversuchen

Auch im Tierversuch verursacht Chrom(VI) bei inhalativer Exposition ähnlich wie beim Menschen lokale Effekte in den Atemwegen. Weiterhin wurden Veränderungen des Blutbilds beschrieben, die möglicherweise mit den durch Chromatexposition hervorgerufenen Entzündungsreaktionen in Zusammenhang stehen.

Bei Ratten führte die nahezu kontinuierliche Inhalation von 0,025, 0,05, 0,1, 0,2 und 0,4 mg Cr(VI)/m³ (als Natriumdichromat) für 22 h/d, 7 d/Woche über 30 bis 90 Tage konzentrationsabhängig ab 0,025 mg Cr/m³ zu erhöhtem relativen Milz- und Lungengewicht (signifikant ab 0,05 mg Cr/m³), ab 0,2 mg Cr/m³ war die Körpergewichtszunahme verzögert, und bei 0,4 mg Cr/m³ litten die Tiere unter Atemnot (ATSDR, 2012; DFG, 2010; Glaser et al., 1985; 1986; 1990).

Die Histologie der oberen Atemwege zeigte eine fokale Entzündung. Die Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage (BAL)-Analyse lieferten weitere Informationen zur Reaktion infolge der Atemwegreizung. Das Gesamtprotein in der BAL-Flüssigkeit war in allen exponierten Gruppen signifikant erhöht, nahm aber in der Erholungsphase wieder ab. Albumin in der BAL-Flüssigkeit stieg bei allen Konzentrationen in der 30-Tage-Gruppe dosisabhängig an, aber die Erholung begann während der 90-Tage-Exposition und setzte sich während des 30-Tage-Beobachtungszeitraums fort. Die Aktivitäten der Laktatdehydrogenase (LDH) und der β -Glucuronidase als Indikatoren für Zytotoxizität waren bei 0,2 und 0,4 mg Cr(VI)/m³ für 30 und 90 Tage erhöht, kehrten aber während der Erholungsphase auf Kontrollwerte zurück. Die Anzahl der Makrophagen in der BAL-Flüssigkeit war nach 30 und 90 Tagen deutlich erhöht, normalisierte sich jedoch während der Erholungsphase. Die Makrophagen befanden sich in der Zellteilung oder waren vielkernig und größer. Diese Aktivierung der Makrophagen wurde bei den genesenen Ratten nicht beobachtet (ATSDR, 2012).

Nach chronischer Exposition für 18 Monate traten konzentrationsabhängig vermehrt pigmentbeladene Makrophagen auf. Bei 0,1 mg Cr/m³ war das relative Lungengewicht erhöht und es kam zur Bildung von Atemwegstumoren (siehe Kapitel 3.3.2) (ATSDR, 2012; DFG, 2012; Glaser et al., 1985).

Bei Kaninchen führten 0,9 mg Cr/m³ (ebenfalls als Natriumdichromat) nach sechs Wochen ebenfalls zu Anzeichen entzündlicher Reaktionen in der Lunge (DFG, 2012; IARC, 1990).

Das leicht in Wasser lösliche und als starke Säure reagierende Chrom(VI)oxid führte bei Ratten nach 13 Wochen inhalativer Exposition ab 0,23 mg Cr/m³ zu verminderter Erythrozytenzahl und vermindertem Hämatokrit, ab 0,49 mg Cr/m³ zeigten sich Entzündungsreaktionen in der Lunge (DFG, 2012).

Das (im Unterschied zum leicht wasserlöslichen Natriumchromat und Chrom(VI)oxid) schwer lösliche Bariumchromat führte bei 0,36 mg Cr/m³ nach zwei bis vier Wochen Inhalation bei Ratten zu Veränderungen der bronchoalveolären Lavage (BAL: verringerter Spiegel von TNF- α und verminderte Bildung von Superoxidanionen und Wasserstoffperoxid sowie erhöhte NO-Bildung) (DFG, 2012).

Die ATSDR sieht Auswirkungen auf die Atemwege als empfindlichsten Endpunkt der Exposition gegenüber partikelförmigen Chrom(VI)-Verbindungen bei mittlerer Expositionsdauer („intermediate exposure“) an. Auf Basis der Befunde an Ratten aus der Studie von Glaser et al. (1990) wurde eine Benchmarkmodellierung durchgeführt (Malsch et al., 1994). Nach

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Adjustieren auf kontinuierliche Exposition (22 h/24 h) ergab sich für den Parameter „LDH in der bronchoalveolären Lavage“ (als Indikator für Entzündungsreaktionen) eine $BMCL_{10}$ (unteres Konfidenzintervall der berechneten Konzentration, die mit 10 %igen Veränderung im Vergleich zur Kontrolle einhergeht) von $0,016 \text{ mg Cr(VI)/m}^3$, umgerechnet in eine HEC (Human equivalent concentration) entsprechend $0,010 \text{ mg Cr(VI)/m}^3$. Mit einem Faktor („uncertainty factor“) von 3 für Inter- und von 10 für Intraspeziesvariabilität schätzte ATSDR (2012) damit einen „intermediate MRL“ für intermediäre Expositionsdauer (15 – 364 Tage) von $0,0003 \text{ mg/m}^3$ ($0,3 \text{ } \mu\text{g/gm}^3$, 300 ng/m^3) für eine Exposition mit partikelförmigen Chrom(VI)-Verbindungen ab (ATSDR, 2012).

Für chronische Exposition ($\geq 365 \text{ d}$) wurde von ATSDR (2012) kein MRL abgeleitet, da die ATSDR keine Zeitextrapolation vornimmt. Bei Berücksichtigung des üblichen Faktors (ECHA, 2012) von drei zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Extrapolation ergäbe sich ein Wert von $100 \text{ ng Cr(VI)/m}^3$.

3.1.2 Wirkungen in anderen Organen

Im Entwurf ihrer aktuellen Bewertung der gesundheitlichen Effekte von Chrom(VI)-Verbindungen fasst die US-EPA die Datenlage dahingehend zusammen, dass es hinsichtlich nicht-karzinogener Effekte (neben den oben beschriebenen auf die Atemwege) Hinweise darauf gibt, dass Cr(VI) beim Menschen wahrscheinlich toxische Wirkungen im Magen-Darm-Trakt, auf die Leber und die embryonale Entwicklung verursacht. Weiterhin gibt es Hinweise darauf, dass Cr(VI) beim Menschen hämatologische Veränderungen sowie Auswirkungen auf die männliche Fortpflanzung und das Immunsystem haben könnte. Hingegen liegen keine ausreichenden Erkenntnisse vor, um zu beurteilen, ob Cr(VI) beim Menschen reproduktionstoxische Effekte im weiblichen Geschlecht verursacht (US EPA, 2022a).

Aufgrund der möglichen Beeinträchtigung der Entwicklung ist eine Reihe von Chromaten als reproduktionstoxisch eingestuft (siehe Tabelle 1).

Die US-EPA hat organ- bzw. organsystem-spezifische Referenzwerte (inhalativ: RfC, Reference Concentration, oral: RfD, Reference Dose) für Auswirkungen auf den Magen-Darm-Trakt, die Leber, die Entwicklung, die Hämatologie, die unteren Atemwege und die Nase abgeleitet. Die allgemeine chronische (overall chronic) RfC unter Berücksichtigung aller Effekte beträgt $1 \times 10^{-5} \text{ mg/m}^3$ (10 ng/m^3), die allgemeine chronische RfD $9 \times 10^{-4} \text{ mg/kg KG} \times \text{d}$ ($0,9 \text{ } \mu\text{g/kg KG} \times \text{d}$) (US EPA, 2022a).

Die chronische RfC basiert auf der LOAEC für nasale Reizungen und nasale Ulzerationen nach inhalativer Exposition gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen aus der Studie von Gibb et al. (2000a) (siehe Kapitel 3.1.1.1) und bestätigt, wie auch die Ableitung der MRL durch die ATSDR (2012), dass die lokalen Wirkungen im (oberen) Atemtrakt die kritischen nicht-karzinogenen Wirkungen darstellen, die bei der niedrigsten inhalativen Exposition gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen zu erwarten sind.

3.1.2.1 Toxizität im Gastrointestinaltrakt

Epidemiologische Untersuchungen über chronische, nicht-neoplastische Wirkungen im Magen-Darm-Trakt beim Menschen liegen nicht vor. Insgesamt deuten die Erkenntnisse nach Einschätzung der US-EPA darauf hin, dass eine orale Exposition gegenüber Cr(VI)

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

wahrscheinlich zu toxischen Wirkungen im Magen-Darm-Trakt des Menschen führen kann. Diese Schlussfolgerung stützt sich auf Untersuchungsbefunde an Ratten und Mäusen (siehe Kapitel 3.2.2.4 in US EPA, 2022a).

Die Verabreichung von Natriumdichromat-Dihydrat mit dem Trinkwasser führte bei Ratten ab 3,5 und bei Mäusen ab 3,1 mg Cr/kg KG x d zu einer mikrozytären Anämie. Bei Mäusen zeigten sich ab 5,2 mg Cr/kg KG x d Histiozyteninfiltrationen und Epithelhyperplasien im Zwölffingerdarm (Duodenum), eine sekretorische Entleerung der Bauchspeicheldrüse, Glykogenmangel in der Leber sowie eine Infiltration von Histiozyten in mesenterialen Milzknoten. Bei Ratten konnten ab 20,9 mg Cr/kg KG x d Ulzerationen, Hyperplasien und Plattenepithel-metaplasien im Drüsenmagen nachgewiesen werden (DFG, 2012).

Bei je zwei Hunden, die vier Jahre lang bis zu 11,2 mg Kaliumchromat/L Trinkwasser erhalten hatten, wurden keine Auffälligkeiten bei den makroskopischen und mikroskopischen Organuntersuchungen, bei der Urinanalyse und dem Gewicht von Milz, Leber und Nieren beobachtet (DFG, 2012).

3.1.2.2 Hepatotoxizität

Die Evidenz von epidemiologischen Studien zu Cr(VI)-induzierten Wirkungen auf die Leber ist im Hinblick auf die Anzahl und die Aussagekraft der Studien begrenzt. Zwei (je eine Arbeitsplatzstudie mit inhalativer Exposition und eine allgemeine Bevölkerungsstudie ohne nähere Expositionscharakterisierung) der drei verfügbaren Studien liefern jedoch mögliche Hinweise auf expositionsbedingte Veränderungen von klinisch-chemischen Parametern, die auf Auswirkungen auf die Leber weisen.

Die Datenlage zu Wirkungen nach inhalativer Exposition außerhalb der Atemwege ist nach aktueller Auswertung der US-EPA begrenzt. Die einzigen Inhalationsstudien an Tieren, die über Wirkungen außerhalb der Atemwege berichteten, wurden für diese Endpunkte mit „low confidence“ bewertet. In Studien, die mit „medium confidence“ für Effekte außerhalb des Atemtrakts eingestuft wurden (Kim et al. (2004) zu Lebergewicht und klinisch-chemischen Befunden sowie Glaser et al. (1985) zu Leberhistopathologie), wurden keine Auswirkungen beobachtet. Infolgedessen wurden von der US-EPA keine tolerablen Werte für Wirkungen außerhalb des Atemtrakts abgeleitet (US EPA, 2022a).

Die Einschätzung, dass die verfügbaren Beweise darauf hindeuten, dass Cr(VI) bei ausreichender Exposition wahrscheinlich eine hepatische Toxizität beim Menschen verursacht, basiert auf Studien an Versuchstieren mit oraler Exposition. In mehreren Studien an Ratten und Mäusen wurden nach Exposition mit Chromaten im Trinkwasser histologische Läsionen in der Leber festgestellt, darunter Entzündung und Infiltration von Immunzellen, Fettansammlung und Vakuolisierung, Anzeichen von Apoptose und Nekrose sowie ein vermehrtes Auftreten von veränderten Leberfoci. In der Studie des NTP (2008) wurde die chronische Entzündung in den meisten Dosisgruppen als "minimal bis leicht", in den höheren Dosisgruppen als "leicht bis mäßig" beschrieben. Diese Daten wurden von der US-EPA für die Bewertung der oralen Toxizität von Chrom(VI)-Verbindungen herangezogen. Beschrieben wurden außerdem in mehreren Studien mit subchronischer bis chronischer oraler Exposition von Ratten und Mäusen Veränderungen klinisch-chemischer Parameter, insbesondere Enzymwerte die Hinweise auf hepatotoxische Effekte liefern (siehe Kapitel 3.3.2.3 in US EPA, 2022a).

3.1.2.3 Neurotoxizität

Eine Übersicht über neurotoxische Effekte oder neurologische Veränderungen, die mit Cr(VI)-Verbindungen in Zusammenhang gebracht werden, haben Wise et al. (2022) vorgelegt. Genannt werden Studien zu Hirntumoren, neurologischen Effekten nach fehlgeschlagenen Hüftoperationen, Verbindungen zu Autismus, Schizophrenie oder Geruchsverlust. Über den Aufnahmepfad liegen dabei keine Informationen vor. Insgesamt ist die Datenbasis jedoch schmal und die Diskussion eher als Arbeitshypothesen generierend anzusehen, aus der deutlich wird, dass weitere Forschungsarbeiten in diesem Bereich erforderlich sind.

Nach Einschätzung der US-EPA mangelt es vielen dieser Studien an Daten zur Exposition (z. B. nur Angaben über nicht spezialisiertes Chrom in Organen und Geweben). Darüber hinaus wären einige Endpunkte nur schwer von anderen Wirkungen zu trennen (z. B. eine Beeinträchtigung des Geruchssinns von den gut bekannten Schädigungen nasaler Gewebe bei Chrom(VI)-Inhalation) (US EPA, 2022a).

3.1.2.4 Immuntoxizität

Die Datenlage weist darauf hin, dass Cr(VI) beim Menschen immunologische Wirkungen hervorrufen und das Immunsystem sowohl durch stimulierende als auch durch unterdrückende Wirkungen modulieren kann. Diese Schlussfolgerung stützt sich in erster Linie auf übereinstimmende Befunde zu Auswirkungen auf die Ex-vivo-Funktion weißer Blutkörperchen (WBK) in Studien an Menschen und Tieren, auf Antikörperreaktionen auf T-Zellen-abhängige Antigene, die bei Tieren gemessen wurden, und auf die in Tierstudien berichtete Verringerung der Wirtsresistenz gegenüber bakteriellen Infektionen nach inhalativer Exposition. Die Evidenz wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass einige der Studien als „low confidence“ bewertet wurden sowie dadurch, dass die berichteten Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien oftmals voneinander abweichen.

Es liegen zahlreiche Untersuchungen und Belege dazu vor, dass die dermale Exposition gegenüber Cr(VI) beim Menschen allergische Überempfindlichkeitsreaktionen (allergisches Kontaktekzem) auslösen kann. Chrom(VI)-Verbindungen können außerdem asthmatische Reaktionen auslösen, und es liegen aus Untersuchungen an beruflich inhalativ gegenüber Chromaten exponierten Personen Fallberichte zu spezifischen Atemwegspätreaktionen vor (DFG, 2012).

Die Belege für einen Zusammenhang zwischen Cr(VI)-Exposition und immuntoxikologischen Wirkungen beim Menschen sind im Übrigen jedoch gering und die verfügbaren Studien von geringer Aussagekraft. Den Daten aus den unterstützenden Studien zum Immunsystem fehlt es an Konsistenz zwischen den Studien und zwischen den Endpunkten innerhalb der Studien. Die aussagekräftigsten Studien (d. h. die Ex-vivo-WBK-Funktion) deuten jedoch darauf hin, dass Cr(VI) das Potenzial hat, zumindest einige Aspekte der Immunfunktion zu stimulieren (siehe Kapitel 3.3.6.4 in US EPA, 2022a).

Tierexperimentelle und unterstützende mechanistische Daten aus In-vivo- und In-vitro-Studien liefern mögliche Hinweise darauf, dass Cr(VI) sowohl stimulierende als auch unterdrückende Auswirkungen auf das Immunsystem hat. Eine Cr(VI)-Exposition erhöhte die Antikörperreaktionen auf T-Zell-abhängige Antigene, Auswirkungen auf diese kritische Funktion des Immunsystems wurden bei oral gegenüber Chrom(VI) exponierten Mäusen und

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

bei oral oder durch Inhalation exponierten Ratten beobachtet (Glaser et al., 1985; Shipkowski et al., 2017). Ergebnisse aus einigen Studien über einen Anstieg der Ex-vivo-Funktion sowie der Anzahl der weißen Blutkörperchen und des Gesamtimoglobulinspiegels nach Cr(VI)-Exposition in vivo stützen diese Befunde.

Es gibt auch Hinweise auf eine Auswirkung auf die Wirtsresistenz, wobei eine kurzzeitige Inhalationsexposition die In-situ-Clearance von Bakterien aus der Lunge von Cr(VI)-exponierten Ratten verringert. In einer anderen Untersuchung war Lungenclearance von inhaliertem Eisenoxid bei Ratten, die Cr(VI) auf dem Inhalationsweg ausgesetzt waren, reduziert (Glaser et al., 1985). Auch bei gegenüber Chrom(VI) exponierten Beschäftigten war eine verringerte phagozytische Aktivität von PMN (polymorphkernigen Neutrophilen) feststellbar (Mignini et al., 2009). Zusammengenommen deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass Cr(VI) Schlüsselfunktionen von Zellen des angeborenen Immunsystems verändern kann (siehe Kapitel 3.3.6.4 in US EPA, 2022a).

3.1.2.5 Reproduktionstoxizität

Männliche Fertilität

Die Befunde weisen darauf hin, dass Cr(VI)-Exposition beim Menschen reproduktionstoxische Wirkungen bei Männern verursachen kann. Diese Schlussfolgerung stützt sich auf kohärente Belege für Wirkungen in Studien an Menschen und an Versuchstieren.

Sowohl in Human- als auch in Tierstudien wurden reduzierte Testosteronwerte sowie verminderte Spermienquantität und -qualität beobachtet. Die Bewertung dieser Befunde wird jedoch dadurch eingeschränkt, dass die meisten Studien, in denen diese Wirkungen beobachtet wurden, als „low confident“ eingestuft wurden und es Widersprüche zu Studien mit höherer Konfidenzbewertung gab.

Beim Menschen ergeben sich mögliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen inhalativer Cr(VI)-Exposition und Auswirkungen auf die männliche Fortpflanzung in erster Linie aus einer Studie („medium confidence“) an Schweißern, in der eine inverse Korrelation zwischen beruflicher inhalativer Cr(VI)-Exposition und mehreren Spermienparametern (Konzentration, Morphologie und Motilität) sowie Serumtestosteronkonzentrationen beschrieben wurde. Mehrere „low confidence“ Studien, in denen ähnliche Zusammenhänge beschrieben wurden, werden als Stütze dieser Hypothese gesehen. In der einzigen Humanstudie, die ein quantitatives Maß für die Cr(VI)-Exposition lieferte (Bonde, 1990), wurden Wirkungen bei mittleren Konzentrationen von 3,6 µg Cr/m³ beobachtet; diese angegebenen Konzentrationen unterschätzen möglicherweise die Exposition in dieser Studienpopulation aufgrund der Verwendung eines Zellulosefaserfilters bei der Probenahme, der zur Reduktion von Cr(VI) zu Cr(III) beitragen kann (siehe Kapitel 3.2.7.4 in US EPA, 2022a).

Belege aus tierexperimentellen Studien und unterstützende mechanistische Daten aus In-vivo- und In-vitro-Studien liefern ebenfalls mögliche Hinweise darauf, dass Cr(VI) die männliche Fortpflanzung beeinträchtigen könnte. Allerdings weisen die Ergebnisse der mit „high confidence“ bewerteten NTP-Studien mit oraler Exposition von adulten Ratten und Mäusen (NTP, 2008) oder einer Exposition über mehrere Generationen unter Verwendung eines RACB-Designs (NTP, 1997a; NTP, 1997b; NTP, 1997c) gegenüber Chromat im Trinkwasser oder im Futter darauf hin, dass das männliche Reproduktionssystem nicht auf Cr(VI)-

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

induzierte Toxizität reagiert, da in diesen Studien keine Auswirkungen auf Spermienparameter, histopathologische Ergebnisse oder die männliche Fruchtbarkeit oder Fertilität beobachtet wurden. Im Gegensatz dazu wurden in einer Studie zur Exposition mit Schlundsondeapplikation von Chromat während der Trächtigkeit Veränderungen des Testosterons und der Größe und Verteilung der Leydig-Zellen bei den Nachkommen festgestellt. Ebenfalls nach Schlundsondenapplikation von Chromat an erwachsene männliche Ratten wurden verringerte Testosteronwerte, negative Auswirkungen auf Spermienparameter und die Hodenhistopathologie sowie verringerte Gewichte der Fortpflanzungsorgane verzeichnet.

In drei Tierstudien mit inhalativer Exposition wurden keine spezifischen Untersuchungen der männlichen Reproduktionsgewebe oder -funktion durchgeführt. Es liegen daher keine ausreichenden Informationen vor, um quantitative Vergleiche zwischen inhalativer und oraler Exposition durchzuführen (siehe Kapitel 3.2.7.4 in US EPA, 2022a).

Weibliche Fertilität

Insgesamt sind die vorliegenden Erkenntnisse unzureichend, um zu beurteilen, ob Cr(VI)-Exposition Auswirkungen auf die weibliche Fortpflanzung haben kann. Ein Zusammenhang mit der weiblichen Reproduktion wurde in einer einzigen epidemiologischen Studie beschrieben, die ebenso wie mehrere tierexperimentelle Studien mit „low confidence“ bewertet wurde. In Studien mit „medium“ oder „high confidence“ wurden, abgesehen von einer mäßigen Abnahme des mütterlichen Körpergewichts, keine Auswirkungen beobachtet. Die Hypothese von Cr(VI)-induzierten Auswirkungen auf die weibliche Fortpflanzung wird durch mechanistische Daten gestützt, die eine veränderte Expression von Steroidhormon-Signalwegen in weiblichen Ratten und Rattenzellen in vitro sowie oxidativen Stress und Apoptose in Ovarial- und Uterusgeweben und -zellen von Nagetieren zeigen. Tierstudien, in denen Auswirkungen auf die weibliche Fortpflanzung nach inhalativer Exposition untersucht wurden, liegen nicht vor (siehe Kapitel 3.2.8.4 in US EPA, 2022a).

Entwicklungstoxizität

Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Cr(VI)-Exposition und Entwicklungseffekten aus epidemiologischen Studien wird als „gering“ bewertet, wobei sich mögliche Hinweise auf höhere Raten von Spontanaborten bei höheren Expositionsniveaus in zwei von vier Studien zur beruflichen Exposition von Vätern und einer ökologischen Studie ergeben. Die Ergebnisse für andere Auswirkungen einschließlich Frühgeburt, fötales Wachstum, Tod von Säuglingen und angeborene Fehlbildungen, zeigen keinen klaren Zusammenhang (siehe Kapitel 3.2.9.4 US EPA, 2022a).

Die Einschätzung, dass Cr(VI) bei entsprechend hoher Exposition wahrscheinlich entwicklungstoxische Wirkungen beim Menschen entfaltet, basiert auf Befunden von Tierversuchen, in denen nach Cr(VI)-Exposition während der Gestation Effekte bei den Nachkommen (verringertes Wachstum mit verringertem fötalem oder postnatalem Körpergewicht, verringerte Skelettverknöcherung) verzeichnet wurden. In den Tierstudien wurden statistisch signifikante Auswirkungen auf die fötale Entwicklung bei Dosen beobachtet, die gleich oder niedriger waren als diejenigen, die zu einem verringerten Körpergewicht der Mutter führten. Gemäß den EPA-Richtlinien sollen Entwicklungseffekte bei Dosen, die nur eine minimale maternale Toxizität verursachen, immer noch als Entwicklungstoxizität betrachtet und nicht wegen maternale Toxizität unberücksichtigt

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

bleiben. Die einzigen Daten, die für eine Dosis-Wirkungs-Analyse geeignet waren, betrafen das fötale und postnatale Wachstum aus der RACB-Studie des NTP an Mäusen (NTP, 1997a) (mit „high confidence“ bewertet, alle anderen Studien waren von geringer Konfidenz und wurden für die Dosis-Wirkungs-Bewertung nicht berücksichtigt). In dieser Studie war das postnatale Wachstum bei F1-Tieren bei Dosen von 16,1 - 37,1 mg/(kg KG x d) und das Geburtsgewicht von F2-Weibchen bei 37,1 mg/(kg bw x d) vermindert (siehe Kapitel 3.2.9.4 und 3.3.2.4 in US EPA, 2022a).

Zusammenfassung

Bei inhalativer Exposition gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen stellt die lokale Toxizität in den Atemwegen die kritische Toxizität dar. Die Datenlage stützt sich dabei in erster Linie auf epidemiologische Untersuchungen mit inhalativer Chrom(VI)-Exposition am Arbeitsplatz, wobei Tierversuche mit inhalativer Exposition gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen die Wirkungszusammenhänge bestätigen.

Ähnlich steht bei oraler Exposition die lokale Wirkung auf die Schleimhäute des Gastrointestinaltrakts im Vordergrund, wobei sich hier die Erkenntnisse in erster Linie auf Tierversuche mit oraler, insbesondere Trinkwasser-Exposition gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen stützen.

3.2 Genotoxizität

In vitro

Wasserlösliche Chrom(VI)-Verbindungen sind in Bakterien, Hefen und Säugetierzellen direkt mutagen (Punkt-Mutationen und DNA-Schädigungen in Bakterien; Punkt-Mutationen, mitotisches crossing-over, Gen-Konversionen in Hefen; Gen-Mutationen, DNA-Schädigung, Chromosomen-Aberrationen, Schwester-Chromatid-Austausch und Beeinträchtigung der DNA-Synthese in Säugerzellen) (ECB, 2005).

Auch weniger gut oder schwer lösliche Chrom(VI)-Verbindungen wie Strontium-, Barium-, Zink- und Bleichromat induzieren genotoxische Wirkungen in Bakterien und Säugetierzellen. Beschrieben wurden klastogene Effekte und Chromatiden- sowie Chromosomentyp-Läsionen in menschlichen Lungenzellen (Barium- und Bleichromat). In anderen Untersuchungen induzierte Bleichromat in menschlichen Lungenzellen Zentromeranomalien, Aneuploidie und DNA-Doppelstrangbrüche und Bariumchromat eine Zunahme von Deletionen im gpt-Gen in einer von V79-Hamsterzellen abgeleiteten Zelllinie (Hartwig et al., 2017).

Die In-vitro-Genotoxizität von Chrom(VI) wird durch die Anwesenheit von Reduktionsmitteln in Form von S9-Gewebefractionen, Magensaft oder Reduktionsmitteln wie Glutathion, Ascorbat oder Sulfit erheblich vermindert. Diese Reduktionsmittel reduzieren Chrom(VI) außerhalb der Zelle zu Chrom(III) und führen damit zu einer stark verminderten Aufnahme von Chrom in die Zelle (ECB, 2005).

In vivo

Die Informationen zu genotoxischen Effekten nach Inhalation von Cr-Verbindungen sind begrenzt und z. T. nicht einheitlich (Hartwig et al., 2017).

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

In ihrem aktuellen Entwurf zur Bewertung der Toxizität hexavalenter Chromverbindungen hat die US-amerikanische Umweltbehörde EPA 23 epidemiologische Studien (durchweg Querschnittstudien) identifiziert, die für die Frage nach der Genotoxizität dieser Stoffe beim Menschen als relevant erachtet wurden. Untersucht wurde in diesen Studien das Auftreten von Mikronuklei oder Chromosomenaberrationen bei am Arbeitsplatz inhalativ gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen exponierten Kollektiven (Galvanotechnik, Chromatproduktion und Schweißen) (US EPA, 2022a).

Hinsichtlich der Induktion von Mikronuklei zeigten vier Studien, die in ihrer Qualität mit „medium confidence“ bewertet wurden, Zusammenhänge zwischen Chromexposition und einer erhöhten Zahl an Mikronuklei in Lymphozyten und abgeschilferten Epithelzellen (der Mundhöhle). Diese Ergebnisse werden von der großen Mehrheit der übrigen verfügbaren Studien gestützt, die als „low confidence“ bewertet wurden (US EPA, 2022a).

Was die Induktion von Chromosomenaberrationen betrifft, so sieht die US EPA die Evidenz für einen Zusammenhang mit Chrom(VI)-exposition bei einer Vielzahl von Expositionsszenarien, Biomarkern und geografischen Regionen zwar als weitgehend konsistent, doch liegen diese Beobachtungen nur aus Studien vor, deren Aussagekraft mit einer Ausnahme lediglich als „low confidence“ eingestuft wurde, mit Ausnahme einer einzelnen „medium confidence“ Studie mit nicht einheitlichen Ergebnissen. Die US EPA sieht es daher als schwierig an, aus überwiegend mit „low confidence“ bewerteten Untersuchungen hinsichtlich der Evidenz zu Chromosomenaberrationen eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen (US EPA, 2022a).

Tierversuche haben prinzipiell gezeigt, dass lösliche Chrom(VI)-Verbindungen in vivo (ähnlich wie in vitro) genotoxische Wirkungen hervorrufen. Beschrieben wurden Induktion von DNA-Reparatur, Schwesterchromatidaustauschen und Mikrokernen in somatischen Zellen von Ratten und Mäusen. In einigen wenigen Studien, in denen mäßig bis schlecht lösliche Chrom(VI)-Verbindungen verabreicht wurden, wurde in somatischen Zellen von Ratten und Mäusen ebenfalls eine erhöhte Inzidenz von Schwesterchromatidaustauschen, Mikrokernen und Chromosomenaberrationen festgestellt. Schwer lösliche Chrom(VI)-Verbindungen wie Zinkkaliumchromat und Bleikaliumchromat induzierten nach intraperitonealer Injektion ebenfalls Mikronuklei in Erythrozyten von Mäusen (DFG, 2012; Hartwig et al., 2017).

In Keimzellen von Mäusen wurden in Dominant-Letal-Tests nach intraperitonealer Injektion von Kaliumdichromat Postimplantationsverluste als Anzeichen für vererbare genetische Schäden festgestellt, nicht jedoch bei Ratten nach Verabreichung der Substanz mit dem Trinkwasser über 12 Wochen (Hartwig et al., 2017). Auch im Fellfleckentest an trächtigen Mäusen zeigten sich nach intraperitonealer Gabe von Kaliumdichromat vererbare genetische Veränderungen (DFG, 2012).

Da toxikokinetische Daten für wasserlösliche Chrom(VI)-Verbindungen darauf hindeuten, dass Chrom nach inhalativer Exposition die Keimzellen erreicht (d. h. auf einem für den Menschen relevanten Expositionsweg), kann der Schluss gezogen werden, dass wasserlösliche Chrom(VI)-Verbindungen über das Potenzial verfügen, genotoxische Schäden in Keimzellen zu erzeugen (ECB, 2005).

Verabreichung von Chrom(VI)-Verbindungen mit dem Trinkwasser erbrachte keine eindeutigen Ergebnisse. In einigen Studien wurde ein signifikanter und konzentrationsabhängiger Anstieg der Mikronuklei von Knochenmarkzellen festgestellt, in anderen nicht (Hartwig et al., 2017). Als eine Ursache für fehlende genotoxische Effekte bei

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme oraler Verabreichung von Chrom(VI)-Verbindungen wird die geringe Absorptionsrate im Magen-Darm-Trakt genannt (ECB, 2005).

Hinsichtlich der komplexen Mechanismen, über die Chrom(VI)-Verbindungen in der Zelle gentoxische Wirkungen auslösen, und deren Bedeutung für die kanzerogene Wirkung wird auf das Kapitel 3.4 und die Zusammenfassung am Ende des Kapitels verwiesen.

3.3 Kanzerogene Effekte

3.3.1 Epidemiologische Befunde

Epidemiologische Studien haben übereinstimmend über ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Arbeitnehmern berichtet, die in der Chromatproduktion, der Herstellung von Chromatpigmenten oder der Verchromung (bei der Chrom(VI)-Verbindungen eingesetzt werden) tätig sind. Untersuchungen an Beschäftigten in der Ferrochromproduktion waren nicht schlüssig. Die Exposition gegenüber bestimmten Chromverbindungen ist je nach Branche unterschiedlich. Arbeiter in der Chromatproduktion sind einer Vielzahl von Chromverbindungen ausgesetzt, neben Chrom(VI)- auch Chrom(III)-Verbindungen. Beim Umgang mit Pigmenten erfolgt eine Exposition gegenüber (schwer löslichen) Chromaten in den Pigmenten sowie löslichen Chrom(VI)-Verbindungen, die zur Herstellung der Pigmente verwendet werden. Beim Verchromen besteht eine Exposition gegenüber löslichen Chrom(VI)-Verbindungen und möglicherweise zusätzlich (bei Inhalation kanzerogenen) Nickelverbindungen. Ferrochromarbeiter sind hingegen hauptsächlich Chrom(III)-Verbindungen ausgesetzt, möglicherweise zusätzlich auch Chrom(VI)-Verbindungen. Epidemiologische Studien an Schweißern von rostfreiem Stahl, die Chrom(VI)-Verbindungen ausgesetzt waren, ergaben ebenfalls ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko; diese Studien können jedoch für die Bewertung der Karzinogenität von Chrom nur bedingt herangezogen werden, da Schweißer bei dieser Tätigkeit auch anderen potenziellen oder bekannten Karzinogenen ausgesetzt waren, insbesondere Nickel. Neben einem erhöhten Risiko für Lungenkrebs wurden in epidemiologischen Studien an Arbeitnehmern in der Chromatproduktion, der Herstellung von Chrompigmenten und in der Verchromung auch ein erhöhtes Risiko für seltene Tumoren der Nasennebenhöhlen festgestellt. Für andere Tumorlokalisationen lässt die Datenlage keine Rückschlüsse zu (NTP, 2021).

Im Jahr 1990 hat die IARC (International Agency for Research on Cancer) die berufliche Exposition gegen Chrom(VI)-Verbindungen als krebserzeugend beim Menschen in Gruppe 1 eingestuft. Diese Einstufung basierte auf den oben zusammengefassten Befunden zu einem übereinstimmend erhöhten Lungenkrebsrisiko in der Chromat(pigment)produktion und Betrieben der galvanischen Verchromung. Auch das Nasenepithel und die Nasennebenhöhlen wurden ebenfalls als mögliche Zielorgane für die krebserzeugende Chrom(VI)-Wirkung nach einer inhalativen Exposition angesehen. Metallisches Chrom und Chrom(III) wurden als nicht klassifizierbar in Gruppe 3 eingestuft, während Schweißrauch von der IARC als „possibly carcinogenic to humans“ (Gruppe 2B) bewertet wurde (DFG, 2012; IARC, 1990).

Die IARC hat im Jahr 2012 die Bewertung hinsichtlich der Lungenkrebsrisiken bestätigt. Die epidemiologische Evidenz liefert hinsichtlich der Entstehung von Tumoren in der Nase und den Nasennebenhöhlenkrebs infolge der Einwirkung von Chrom(VI) Hinweise, wird aber

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermalen Aufnahme weiterhin nicht als schlüssig angesehen. Hingegen sieht die IARC kaum eine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Chrom(VI)-Exposition und Magenkrebs (IARC, 2012).

In der Europäischen Union sind Chrom(VI)-Verbindungen hinsichtlich ihrer kanzerogenen oder mutagenen Wirkungen wie in Tabelle 1 (siehe Seite 5) zusammengestellt eingestuft.

Im Folgenden werden die wesentlichen epidemiologischen Befunde, die zur genannten Bewertung von Chrom(VI) als Humankarzinogen geführt haben, zusammengefasst anhand von Übersichtsarbeiten (AGS, 2014a; DFG, 2012) referiert.

Chromat(pigment)produktion und galvanische Verchromung

An chrom(VI)-exponierten Arbeitern in unterschiedlichen Bereichen wurde eine große Zahl an retrospektiven Kohortenstudien durchgeführt. Als aussagekräftigste Meta-Analysen werden in der Zusammenfassung der MAK-Kommission die Studien von Cole und Rodu (2005) sowie Steenland et al. (1996) angeführt.

Die Meta-Analyse von Cole und Rodu (2005) beinhaltet ab 1950 publizierte epidemiologische Studien, in denen Zusammenhängen zwischen Chromexposition und der Sterblichkeit insgesamt sowie der Mortalität durch Krebserkrankungen (in der Regel Lungenkrebs, weiterhin auch Magenkrebs, Krebs des zentralen Nervensystems, der Nieren- und Prostatakrebs sowie Leukämie, Lymphome und andere Neoplasien des lymphohämatopoetischen Systems) nachgegangen wurde. Die 114 ausgewählten Publikationen wurden anhand bestimmter Qualitätskriterien geprüft. Studien mit Daten zu Lungen- oder Magenkrebs wurden danach beurteilt, ob Daten zum Zigarettenrauchen und zum ökonomischen Status berücksichtigt worden waren, und 49 als geeignet bewertete epidemiologische Studien in die Meta-Analysen einbezogen. Die meisten Studien lagen mit für das Lungenkrebsrisiko vor, die wenigsten mit sechs Hodgkin-Lymphome.

Die Meta-Analyse ergab für chromatexponierte Beschäftigte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, an Lungenkrebs zu sterben (Standardmortalitätsrate SMR: 1,41; 95 %-Konfidenzintervall KI: 1,35 – 1,47). Wurde der Einfluss des Rauchens berücksichtigt, so war das Risiko deutlich geringer als in Studien, die dies nicht taten (SMR 1,81; 95 %- KI: 1,71 – 1,92), blieb jedoch signifikant mit einer SMR von 1,18 (95 %- KI: 1,12 – 1,25) signifikant erhöht (wurden nur die qualitativ höherwertigen Studien berücksichtigt, so verringerte sich die SMR nochmal geringfügig auf 1,12 (95 %-KI: 1,04 – 1,19). Die statistisch signifikant erhöhte SMR für die Gesamt-Krebssterblichkeit (SMR 1,12; 95 %-KI: 1,09–1,15) wurde von den Autoren hauptsächlich auf den Lungenkrebs zurückgeführt. Für andere Krebsarten konnten keine gesicherten Hinweise auf ein Chrom(VI)-assoziiertes Krebsrisiko festgestellt werden; hinsichtlich Magenkrebs ergaben sich unter Berücksichtigung von Confoundern (sozioökonomischer Status) widersprüchliche Befunde (Cole und Rodu, 2005; DFG, 2012).

Da zahlreiche der in der Meta-Analyse von Cole und Rodu (2005) herangezogenen Studien einen möglichen „Healthy Worker Effect“ nicht berücksichtigen, dürfte im Endeffekt das Mortalitätsrisiko durch Chromatexposition eher unter- als überschätzt worden sein. Als weitere Einschränkungen dieser Meta-Analysen werden fehlende Expositionsbeschreibungen sowie fehlende Kriterien zum Ausschluss von Studien mit „keiner oder geringer Exposition“ bzw. mit „nicht verwertbaren Daten“ genannt. Eine Gliederung nach Industriezweig oder Löslichkeit der Chrom(VI)- Verbindung wurde nicht vorgenommen (DFG, 2012).

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Die Meta-Analyse von Steenland et al. (1996) hat das Risiko für Lungenkrebs in Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Schadstoffen am Arbeitsplatz, darunter Chrom, untersucht. Ausgewählt wurden die zehn nach Aussage der Autoren größten epidemiologischen Studien mit dem besten Studiendesign, die Beschäftigte der Chrom- und Chromat(pigment)produktion sowie aus Betrieben der galvanischen Verchromung untersucht hatten. Aus diesen zehn Studien ergab sich ein relatives Risiko (RR) für Lungenkrebs von 2,78 (95 %-KI: 2,47 – 3,52). Allerdings wurde Rauchen als Störgröße (confounder) in den in dieser Meta-Analyse berücksichtigten Studien dieser Meta-Analyse nur unzureichend berücksichtigt, so dass das relative Risiko das tatsächlich mit einer Chrom(VI)-Exposition verbundene Lungenkrebsrisiko überschätzen dürfte. Zwei ältere Studien mit geringerer Datenqualität, die sehr hohe standardisierte Mortalitätsraten (SMR) von 9,23 bzw. 9,43 ergaben, hatten einen starken Einfluss auf das Ergebnis dieser Meta-Analyse. Die übrigen acht Studien berichteten SMR im Bereich von 1,43 bis 2,42 und umfassten damit auch das in der Meta-Analyse von Cole und Rodu (2005) berichtete SMR von 1,81 (Studien ohne Adjustieren für Rauchen) (DFG, 2012).

Bei Beschäftigten in der Chromatproduktion, gibt es zwei Kohorten, für die quantitative Angaben zur Chromexposition erhoben wurden: die Kohorten von Baltimore und Painesville.

Baltimore-Kohorte

Die sogenannte Baltimore-Kohorte umfasst über 4200 Beschäftigte aus der Chromatproduktion in den Jahren 1945 bis 1974, von denen etwa die Hälfte mehrfach für Risikoschätzungen analysiert worden ist (DFG, 2012). Die Exposition erfolgte gegenüber einatembaren alveolengängigen Stäuben („respirable-sized particles“, mittlerer aerodynamischer Äquivalentdurchmesser AED 1,7 µm) (ECHA, 2013b). Eine eingehende statistische Auswertung der Mortalität erfolgte für 2357 Personen, die in dem Chromatwerk zwischen 1950 und 1974 erstmals beschäftigt waren. Dabei ergab sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung der USA kein signifikant erhöhtes Risiko für die Sterblichkeit insgesamt (SMR 1,06; 95 %-KI: 0,99 – 1,13). Signifikant erhöht war jedoch das entsprechende Risiko für Lungenkrebs (SMR 1,80, 95 %-KI: 1,49 – 2,14). Für die Ermittlung der kumulativen Exposition wurden etwa 70 000 Luftmessungen herangezogen. Die verschiedenen historischen Messdaten erstreckten sich über mehrere Jahrzehnte und betrafen Gesamtchrom oder Chrom(VI). Die Chromwerte wurden dabei in mg Chromtrioxid/m³ konvertiert und in eine Job-Exposure-Matrix zur Bewertung von 114 Tätigkeiten überführt. Messdaten zu Chrom(III)-Verbindungen lagen nicht vor. Die Chrom(III)-Exposition wurde daher hilfsweise unter der Annahme von tätigkeitsbezogenen Chrom(III)/Chrom(VI)-Relationen abgeschätzt, sodass eine klare Auftrennung der Effekte gegenüber Chrom(III) und Chrom(VI) praktisch nicht möglich ist (DFG, 2012; Gibb et al., 2000b).

Weitere Analysen ergaben, dass etwa 60 % der Beschäftigten Schädigungen des Nasenepithels aufwiesen, die auf hohe Chrom(VI)-Belastungen schließen lassen [*Anmerkung: Diese spiegelten sich jedoch in einem eindeutig erhöhten Risiko für (sino)nasale Tumoren wider, siehe oben*]. Mehr als 80 % der Beschäftigten waren Raucher, jedoch fehlen genauere Angaben wie etwa zur Höhe des Zigarettenkonsums pro Tag oder zum Zeitraum des Rauchens. Fast alle Lungenkrebsfälle (116 von 122) traten bei den Rauchern auf. Das relative Risiko für Rauchen betrug etwa 6 und lag damit unter dem üblichen Lungenkrebsrisiko von Rauchern. Von den Autoren wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen kumulativer Chrom(VI)-

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Exposition und Lungenkrebsrisiko gefunden. Eine zehnfache Erhöhung der kumulativen Chrom(VI) Belastung war mit einem 1,3- bis 1,7-fachen Anstieg des relativen Risikos verbunden (DFG, 2012).

In einem Follow-Up dieser Kohorte (an 2354 Personen) mit einer Beschäftigungsdauer von 91186 Personenjahren wurden 217 Todesfälle infolge von Lungenkrebs ermittelt. Dabei zeigte sich, dass die kumulative Chrom(VI)-Belastung ein Risikofaktor für den Tod durch Lungenkrebs darstellt. Eine Assoziation bestand außerdem zwischen Lungenkrebsfällen und den Endpunkten Nasenreizung, -perforation und -geschwüre sowie anderen Formen der Reizung (z. B. Hautreizung). Die Reizung könnte nach Auffassung der Autoren daher für die Entstehung des chrom(VI)-induzierten Lungenkrebs ein Faktor sein. Die Zahl anderer Krebstodesfälle war in diesem Follow-Up wiederum nicht signifikant erhöht (Gibb et al., 2015b).

Eine weitere Analyse derselben Arbeitsgruppe hat das Risiko für Lungenkrebs bei Chromatexposition in Abhängigkeit vom Alter der Beschäftigten während des Zeitraums der Exposition betrachtet. Die Analyse stützt die Beobachtung, dass jüngere Arbeitnehmer in der Chromatproduktion ein höheres Lungenkrebsrisiko haben als ältere Arbeitnehmer (Gibb et al., 2020).

Der AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) weist darauf hin, dass die Aussagekraft von Analysen in dieser Kohorte dadurch stark eingeschränkt wird, dass die Beschäftigungsdauer im Median mit 0,39 Jahren sehr kurz war (AGS, 2014a).

Painesville-Kohorte

Die in dem Chromatwerk von Painesville untersuchte Kohorte ist mit 482 Beschäftigten eine relativ kleine Kohorte (DFG, 2012). Auch hier bestand eine Exposition gegenüber alveolengängigen Stäuben (AED 1,0 µm) (ECHA, 2013b). Die bereits durch die geringe Größe der Kohorte eingeschränkte Aussagekraft der Analysen wird zusätzlich dadurch limitiert, dass belastbare Daten zum Rauchen fehlen. Andererseits konnte das Lungenkrebsrisiko nach Expositionsperioden differenziert werden, da in diesem Chromatwerk zwei Produktionsphasen zu unterscheiden sind: Ab 1960 erfolgte eine Umstellung der Produktion mit Reduktion des Kalkzusatzes, wodurch die Expositionen ebenso wie durch einen verbesserten Arbeitsschutz reduziert wurden. Das Lungenkrebsrisiko war in dieser Kohorte wiederum signifikant erhöht, im Zeitraum von 1940 bis 1997 traten 51 Lungenkrebsfälle auf (SMR 2,68; 95 %-KI: 2,00 – 3,52). Für die beiden anhand einer Job-Exposure-Matrix abgeschätzten höchsten Expositions-kategorien von 1,05 – < 2,70 bzw. 2,70 – 23 mg/m³ × Jahre ergaben sich signifikant erhöhte SMR von 3,65 (95 %-KI: 2,08 – 5,92) bzw. 4,63 (95 %-KI: 2,83 – 7,16). Unter den später in den Jahren 1960 bis 1971 eingestellten Beschäftigten traten nur noch sechs Lungenkrebsfälle auf (SMR 0,92; 95 %-KI: 0,34 – 2,01) (DFG, 2012; Luippold et al., 2003).

Der AGS weist auf zahlreiche Aspekte hin, die – neben der geringen Kohortengröße und des Fehlens von Daten zum Rauchverhalten – eine Analyse erschweren, so etwa Peak-Expositionen, bei denen kurzfristig die Aufnahme von Chrom(VI) in die Lunge die extrazelluläre Reduktionskapazität des Gewebes überschritten haben könnte (zur Bedeutung dieses Parameters siehe Kapitel 3.4 „Wirkungsmechanismen“) (AGS, 2014a).

Multi-plant study, deutsche Kohorte

Der AGS gibt im Rahmen der Ableitung seiner Exposition-Risiko-Bewertung (ERB) eine Zusammenfassung der Studien zum Lungenkrebsrisiko bei Beschäftigten zweier deutscher Chromatbetriebe (AGS, 2014a). Betrachtet wurde in diesen Untersuchungen nur das Risiko nach Umstellung der Produktion (Reduktion der Kalkzugabe bei der Chromatherstellung und damit verbunden Verringerung der Chromatexposition) (Birk et al., 2006). Die Chromexposition im betrachteten Kollektiv (739 Personen) wurde anhand der Chromausscheidung im Urin ($\mu\text{g/L}$) erfasst. Es zeigte sich, dass die Sterblichkeit infolge von Lungenkrebs (22 Fälle) im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung insgesamt erhöht war (SMR 1,48, 95 % KI 0,93 – 2,25), allerdings nur in der höchsten Belastungskategorie (mehr als 200 $\mu\text{g/L} \times \text{Jahre}$). Im Vergleich zum Erwartungswert aus der lokalen Bevölkerung ergab sich eine SMR von 2,09, (95 % KI 1,08 – 3,65), basierend auf 12 Fällen und bei einer Lagperiode von null Jahren. Rauchen wurde bei einigen Analysen berücksichtigt (für etwa 90 % der Gruppe war das Rauchverhalten bekannt, etwa 65 % der Beschäftigten waren Raucher) und scheint die Ergebnisse nicht wesentlich beeinflusst zu haben (AGS, 2014a).

Die Cr(VI)-Exposition wurde nicht durch Messungen der Cr(VI)-Exposition am Arbeitsplatz ermittelt, sondern indirekt über Messungen des Chromgehalts mittels Biomonitoring im Urin. Cr(VI) wird in den Atemwegen und im Blut zu Cr(III) reduziert, im Urin wird jedoch nur Gesamt-Chrom bestimmt. Somit spiegeln die Chrom-Konzentrationen im Urin die Expositionen sowohl gegenüber Cr(VI) als auch gegenüber Cr(III) wider. Da es sich bei beiden Betrieben, die in der Studie betrachtet wurden, um Chromatproduktionsbetriebe mit überwiegender Exposition gegenüber Cr(VI) gehandelt hat, die Resorption vom Cr(III) deutlich schlechter ist als von Cr(VI) und die Werte zumindest in den höheren Expositionsgruppen um ein Vielfaches über dem 95. Perzentil der deutschen Allgemeinbevölkerung liegen, ist nach Einschätzung des AGS davon auszugehen, dass die in dieser Studie im Urin gemessenen Chromkonzentrationen die Cr(VI)-Exposition am Arbeitsplatz widerspiegeln (AGS, 2014a). Diese Einschätzung wird durch eine neuere Untersuchung an Beschäftigten in der Galvanik (Verchromung) gestützt. In den neun untersuchten Betrieben bestand eine inhalative Koexposition von Chromaten mit Chrom(III)-Verbindungen. Die Ausscheidung von Chrom im Urin der Beschäftigten korrelierte mit der Chrom(VI)-Exposition. Unter Berücksichtigung der Cr(VI)-Exposition gab es keinen Hinweis auf eine Auswirkung der Cr(III)-Exposition auf die Chromausscheidung im Urin² (Martin Remy et al., 2021).

Aufgrund der relativ geringen Fallzahl und Erhöhung des Lungenkrebsrisikos nur in der höchsten Expositionsgruppe konnte auf Basis der vom AGS (2014a) herangezogenen Studie eine Aussage zur Dosis-Wirkungs-Kurve nicht getroffen werden. Eine Exposition gegenüber Chrom, abgeschätzt anhand der Ausscheidung von Chrom im Urin (nach den vorherigen Darlegungen als Maß der Chrom(VI)-Exposition) von $\geq 200 \mu\text{g/L} \times \text{Jahre}$ führte demnach in etwa zu einer Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos. Der AGS gibt weiterhin an, dass die maximale kumulative Exposition in dieser Gruppe bei ca. 600 $\mu\text{g/L} \times \text{Jahre}$ lag, und geht in seinen Abschätzungen vom Mittelwert in dieser Gruppe (400 $\mu\text{g/L} \times \text{Jahre}$) aus. Demnach geht

² Anmerkung: Diese Schlussfolgerung gilt nur für Beschäftigte, die am Arbeitsplatz inhalativ gegenüber Chrom(VI)- und Chrom(III) exponiert waren. Es nicht möglich, anhand der Ausscheidung im Urin zwischen der Cr(III)- und Cr(VI)-Belastung der Allgemeinbevölkerung zu differenzieren. Da der größte Teil des bioverfügbaren Chroms über den Urin ausgeschieden wird, ist die Bestimmung des Gesamtchroms im Urin ein akzeptabler Biomarker für die Gesamt-Chrombelastung in der Allgemeinbevölkerung (Vogel et al., 2021).

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

eine mittlere Konzentration von 10 µg Cr/L Urin über das Arbeitsleben mit einer Verdopplung des Lungenkrebsrisikos einher (AGS, 2014a).

Auf Basis einer EKA-Korrelation (EKA: Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe), wie sie von der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe für Alkalichromate und Chromat aus Schweißrauchen aufgestellt wurde, kann von der Konzentration im Urin auf die am Arbeitsplatz vorliegende Konzentration an Chromat in der Luft (unter Vernachlässigung einer dermalen Resorption) rückgeschlossen werden. Der AGS geht unter Berücksichtigung des von der Senats-Kommission aufgestellten Faktors (0,77) sowie der in den beiden Werken ermittelten Faktoren (0,92 und 0,85) von einem Faktor von 0,8 aus und schätzt somit, dass eine dauerhafte Exposition gegenüber 12,5 µg Cr(VI)/m³ am Arbeitsplatz mit einer Risikoverdopplung für Lungenkrebs assoziiert ist (AGS, 2014a).

Schweißen

Chrom(VI) liegt im Schweißrauch partikelgebunden als Chromat in löslicher Form vor. Von daher wäre – analog zur Exposition gegenüber löslichen Chromaten in der Chromatproduktion – ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko zu vermuten. Bisherige Untersuchungen ergaben nach Schweißrauchexposition ein gering erhöhtes Lungenkrebsrisiko ohne klare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Schwierigkeiten bereitet u. A. die Ko-Exposition mit anderen Kanzerogenen wie Asbest und Nickel sowie die Erfassung des Rauchverhaltens (DFG, 2012).

SYNERGY-Studie

In dieser unlängst veröffentlichten (in den Übersichtsarbeiten von AGS und DFG noch nicht erfassten) internationalen multizentrischen Fall-Kontroll-Studie (SYNERGY) wurde der Zusammenhang zwischen dem beruflichen Umgang mit Chrom(VI) und Nickel im Niedrigdosisbereich und dem Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs untersucht (Behrens et al., 2023a; Behrens et al., 2023b). Über die Ergebnisse für eine kleinere Subgruppenanalyse mit Exposition gegenüber Chrom und Nickel aus Schweißrauchen aus zwei früheren, in Deutschland durchgeführten Fall-Kontroll-Studien wurde zuvor bereits von Pesch et al. (2019) berichtet. In dieser Untersuchung an männlichen Beschäftigten ergaben sich erhöhte Risiken für Lungenkrebs in Zusammenhang mit der anhand von Jobmatrices abgeschätzten Belastung durch Schweißrauche (ohne weitere Differenzierung) sowie für Chrom und Nickel. Die odds ratios (OR) für die jeweils höhere Expositions-kategorie lagen für Schweißrauchexposition bei 1,55 (95 % KI 1,17-2,05), für Chrom(VI) bei 1,85 (1,35-2,54) und für Nickel bei 1,60 (1,21-2,12). Als problematisch erwies sich in der Untersuchung die Abgrenzung zwischen der Chrom(VI)- und Nickelexposition, da beide Parameter stark miteinander korreliert sind.

In der SYNERGY-Studie wurden quantitative Expositions-Effekt-Beziehungen über eine große Bandbreite verschiedener Berufe mit einer möglichen Exposition gegenüber Chrom und Nickel abgeleitet. Hierfür konnten Daten aus 14 Ländern mit über 16.000 Lungenkrebsfällen und nahezu 21.000 gesunden Kontrollpersonen herangezogen werden (Behrens et al., 2023b). Die Studie ist in Kapitel 3.5.1.4 näher beschrieben und diskutiert.

Orale Exposition

In China durchgeführte Untersuchungen lassen einen Zusammenhang zwischen Chromatexposition in einem Gebiet, in dem das Wasser (und damit auch das Trinkwasser) mit

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Chromaten belastet war, und einer erhöhten Krebsmortalität (insbesondere durch Magenkrebs) als möglich erscheinen, sind jedoch mit erheblichen Unklarheiten in der Bewertung der Datenlage behaftet. Eine vertiefte Diskussion dieses Themenkomplexes findet sich bei Roller (2012).

3.3.2 Daten aus Tierversuchen

Die Internationale Agentur für Krebsforschung (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sieht eine ausreichende Evidenz („sufficient evidence“) für eine kanzerogene Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen in Versuchstieren (IARC, 2012). In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte sich eine kanzerogene Wirkung bei Ratten, die inhalativ, intrabronchial, intrapleural, intratracheal, intramuskulär oder subkutan gegen Chrom(VI)-Verbindungen exponiert worden waren, sowie bei Mäusen nach inhalativer, intramuskulärer oder intratrachealer Applikation und auch bei Hamstern, Meerschweinchen und Kaninchen nach intratrachealer Instillation (DFG, 2012; IARC, 1990). Hingegen führte die intrabroncheale Applikation von schwerlöslichem Chrom(III)-Oxid oder löslichen Chrom(III)-Salzen (Chlorid und basisches Sulfat) in mehreren Untersuchungen an Ratten nicht zur Entstehung von Tumoren (WHO, 2009).

Die Befunde dieser Untersuchungen belegen zwar zweifelsfrei eine kanzerogene Wirkung von Chrom(VI) im Tierversuch. Sie sind in ihrer Mehrzahl aufgrund der „unphysiologischen“ Applikation (intrabronchial, intrapleural, intratracheal, intramuskulär oder subkutan) nicht für quantitative Expositions-Risiko-Bewertungen geeignet (AGS, 2014a).

In älteren Untersuchungen an Mäusen traten nach inhalativer Exposition (30 min oder 2 h/d, 2 d/Woche, bis zu 12 Monate) mit 1,81 oder 3,63 mg/m³ Chrom(VI)-Oxid in Form von wässrigen Chromsäurenebeln neben Schädigungen des Nasenepithels und Papillomen in der Nase Lungentumoren (Adenome und Karzinome) auf. Auch die inhalative Exposition von Mäusen mit 13 mg/m³ Calciumchromat-Staub (5 h/d, 45 d/Woche, lebenslang) führte zu Lungentumoren (Adenomen) (AGS, 2014a).

Es liegt jedoch bislang nur ein einziger Tierversuch mit nahezu chronischer inhalativer Exposition vor, in dem mehrere Expositionskonzentrationen eingesetzt wurden (Glaser et al., 1986). In dieser Untersuchung wurden Wistar-Ratten (je 20 Männchen/Gruppe, Kontrolle: 40 Tiere) nahezu kontinuierlich (22 – 23 h/d, 7 d/Woche) 18 Monate gegenüber einem Aerosol (mittlerer Tröpfchendurchmesser 0,36 µm), das aus wässriger Lösung von Natriumdichromat erzeugt wurde, gegenüber nominalen Konzentrationen von 0, 25, 50 oder 100 µg Cr/m³ exponiert (analytisch bestimmte Konzentrationen: 25,5, 50,4 bzw. 102,4 µg Cr/m³). Die Tiere wurden danach weitere 12 Monate bis zum Ende der Studie ohne Exposition weiter gehalten. Die Überlebensrate lag nach 24 Monaten bei etwa 90 %; bei Beendigung der Studie nach 30 Monaten betrug die Überlebensrate 65, 55, 75 % in den chromexponierten Gruppen und 57,5 % in der Kontrollgruppe. Bei der höchsten Konzentration von 102,4 µg Cr/m³ wurden Lungentumoren (zwei Adenome, ein Karzinom) sowie ein Pharynxkarzinom verzeichnet. Bei niedrigeren Expositionskonzentrationen und in der Kontrolle traten keine Tumoren auf. In anderen Organen war die Inzidenz von Tumoren nicht erhöht (Glaser et al., 1986).

In einem parallel durchgeführten Versuch wurden Ratten (Tierzahl und Expositionsprotokoll wie oben) gegenüber einem 2:3-Gemisch von Chrom(III)- und Chromoxid(VI)-Oxid exponiert. Die Gesamtkonzentration an Chrom betrug (analytisch) 100,8 µg/m³, die Konzentration an

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Chrom(VI) $63,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Bei dieser Exposition wurde ein primärer Lungentumor verzeichnet (Glaser et al., 1986).

Auf der Webseite³ des National Toxicology Programms (NTP) wird angeführt, dass eine Kanzerogenitätsstudie mit lebenslanger Exposition („lifetime“, „whole body“) von Sprague-Dawley-Ratten und Syrischen Goldhamstern (je 10 – 240 Tiere/Gruppe) gegenüber Calciumchromat als inhalierbare Partikel (Konzentrationen: 0, 2, 5, 10, 15,4, 18,6 und $20 \text{ mg}/\text{m}^3$) abgeschlossen wurde. Bis auf unvollständige tabellarische Zusammenstellungen histologischer Untersuchungsergebnisse für männliche Tiere (NTP, 2022) sind keine weiteren Daten oder Auswertungen veröffentlicht. Nach Auskunft des NTP³ handelt es sich um eine vom National Cancer Institute (NCI) Ende der 1960er Jahre durchgeführte Studie, zu der keine weiteren Informationen vorliegen.

Orale Exposition

Ergänzend ist anzuführen, dass auch nach oraler Exposition gegenüber im Trinkwasser gelöstem Natriumdichromat-Dihydrat bei Ratten und Mäusen lokale Tumoren im Verdauungstrakt festgestellt wurden. Dabei zeigten sich hinsichtlich der Lokalisation der Tumoren Unterschiede zwischen Ratten und Mäusen, innerhalb einer Spezies stimmte die Tumorlokalisation bei männlichen und weiblichen Tieren überein (NTP, 2008).

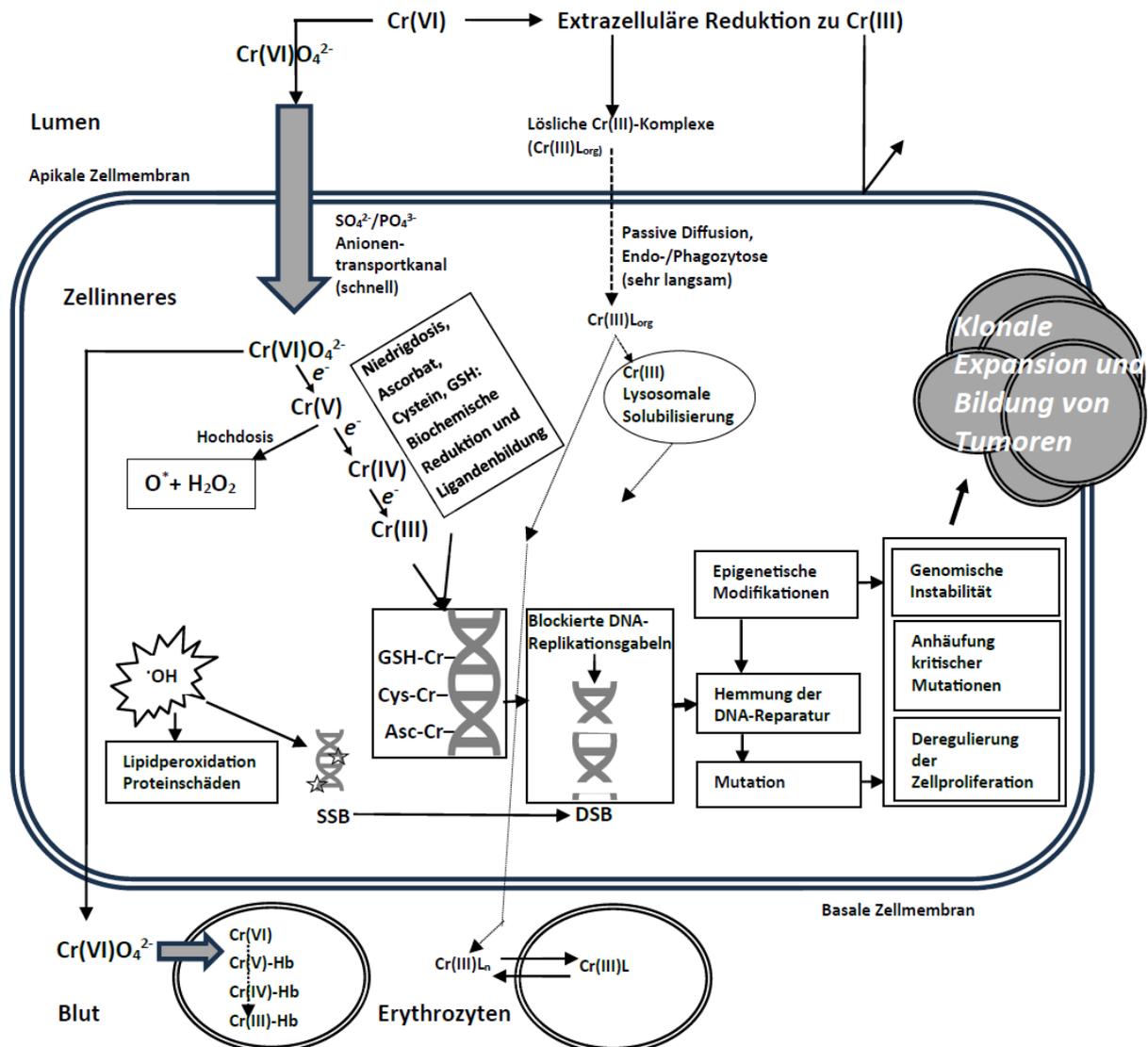
Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden bei der höchsten Konzentration im Trinkwasser (516 mg Na-chromat-Dihydrat, entsprechend 180 mg Cr/L, Dosis 5,9 bzw. 7,0 mg Cr/kg KG x d) signifikant erhöhte Inzidenzen von Plattenepithelpapillomen oder -karzinomen in der Mundschleimhaut festgestellt (NTP, 2008).

In der entsprechenden Untersuchung an männlichen und weiblichen Mäusen wurden ab der zweithöchsten Konzentration im Trinkwasser (Männchen: 85,7 mg Na-chromat-Dihydrat, entsprechend 30 mg Cr/L, Dosis 2,4 mg Cr/kg KG x d, Weibchen: 172 mg Na-chromat-Dihydrat, entsprechend 60 mg Cr/L, Dosis 3,1 mg Cr/kg KG x d) signifikant erhöhte Inzidenzen von Adenomen oder Karzinomen im Dünndarm festgestellt (NTP, 2008). Die Daten wurden zur Abschätzung eines expositionsbedingten Lebenszeit-Krebsrisikos durch orale Aufnahme von Chromat im Trinkwasser herangezogen (Roller, 2012).

3.4 Wirkungsmechanismen der Kanzerogenese

Der Abschnitt fasst den Kenntnisstand auf Basis mehrerer Übersichtsarbeiten zusammen. Für den Mechanismus der gentoxischen und zellschädigenden Wirkung wird dem Zusammenwirken von Aufnahme und Reduktion von Chromat in Zellen wesentliche Bedeutung zugemessen („uptake-reduction model“). Abbildung 1 gibt einen Überblick über die vielfältigen Prozesse, die mit der gentoxischen Wirkung von Chrom(VI) in Verbindung gebracht werden.

³ Testing Status of Calcium chromate 10827-V: Long-Term Carcinogenicity, lifetime (Inhalation) (C00691), completed. Online: <https://ntp.niehs.nih.gov/whatwestudy/testpgm/status/ts-10827-v.html> (Web page last updated on November 01, 2022) (Zugriff 2. Nov. 2022). E-Mail-Antwort des NTP vom 9. Nov. 2022.



SSB: Single-strand brakes (Einzelstrangbrüche); DSB: double-strand brakes (Doppelstrangbrüche), Asc: Ascorbinsäure, GSH: Glutathion, Cys: Cystein, Hb: Hämoglobin

Abbildung 1 Zelluläre Prozesse, die an der mutagenen Wirkungsweise von Cr(VI) beteiligt sind (in Anlehnung an US EPA (2022a))

Chrom(VI)-Verbindungen liegen unter physiologischen Bedingungen in gelöster Form als Anionen in Form von Chromaten (CrO_4^{2-}) und Hydrogenchromaten (HCrO_4^-) vor⁴. Aufgrund ihres hohen Oxidationspotentials werden diese Chrom(VI)-Verbindungen bei oraler Aufnahme bereits im Magen und bei inhalativer Aufnahme in der Lunge zu Chrom(III)-Verbindungen reduziert. Da Chrom nur im sechswertigen Oxidationszustand in die Zellen transportiert

⁴ In wässrigen Lösungen besteht ein pH- und konzentrationsabhängiges Gleichgewicht zwischen Dichromat-, Hydrogenchromat- und Chromationen. Bei pH-Werten über 8 liegt praktisch ausschließlich Chromat vor, im Bereich pH 6 bis 2 mit sinkendem pH-Wert zunehmend bis schließlich überwiegend Hydrogenchromat, das mit weiter sinkendem pH-Wert zunehmend in Dichromat übergeht. Nur in noch stärker sauren und konzentrierten Lösungen führt die weitere Kondensation über Polychromate schließlich bis zur Bildung von Chromtrioxid (Holleman und Wiberg, 2017).

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

werden kann, limitiert eine extrazelluläre Reduktion die intrazelluläre Aufnahme von Chrom (Hartwig et al., 2017).

Das Redoxpotential bzw. die Reduktion von Chrom(VI)- zu Chrom(III)-Verbindungen ist stark vom pH-Wert abhängig. Bei niedrigen pH-Werten, also im sauren Milieu, kann Chrom(VI) rasch und weitgehend zu Chrom(III) reduziert werden, während diese Reaktion im Bereich um pH 7 nur langsam verläuft. Diese Reduktion zu Chrom(III) erfolgt bei oraler Aufnahme im sauren Milieu des Magens. Hingegen ist bei inhalativer Exposition im Vergleich zu oraler Aufnahme wegen des fehlenden sauren Milieus von einer geringeren Reduktion von Chrom(VI) zu Chrom(III) und damit geringeren Inaktivierung auszugehen.

Zusätzlich ist zu berücksichtigen, dass die Epithelflüssigkeit der Atemwege einen dünnen, heterogenen Film darstellt und nicht wie der Magensaft im Magen eine kontinuierliche Flüssigkeit. Eingeatmetes Chrom(VI) vermischt sich nicht gleichmäßig mit allen verfügbaren extrazellulären Komponenten der Lunge, die in der Lage sind, Chrom(VI) zu Chrom(III) zu reduzieren. Extrazelluläre Bestandteile der Epithelauskleidung, die Chrom(VI) reduzieren können, können daher in lokalen Regionen der Atemwege, in denen eine hohe Ablagerung von chrom(VI)-haltigen Partikeln erfolgt ist, unabhängig von der gesamten Reduktionskapazität der Komponenten in der Lunge lokal überfordert sein, sodass es dort infolge einer verminderten extrazellulären Reduktion von Chrom(VI) zu einer vermehrten Aufnahme in die Zelle kommt (US EPA, 2022a).

Der Anteil an Chrom(VI), der extrazellulär zu Chrom(III) reduziert werden kann, ist jedoch derzeit nicht quantifizierbar (Hartwig et al., 2017).

Nicht reduziertes Chromat kann in gelöster Form leicht über Anionenkanäle wie den Sulfattransporter von Zellen aufgenommen werden. Schwer lösliche Chromate wie Blei- und Bariumchromat können nach Inhalation und Deposition im Atemtrakt durch Phagozytose in die Zelle gelangen und dort langsam intrazellulär Chromationen freisetzen (DFG, 2012; Hartwig et al., 2017). Dabei ist von einer unterschiedlichen Kinetik auszugehen: Gut lösliche Chromate (wie Alkali- und Ammoniumchromat und -dichromate) können schnell von den Zellen aufgenommen werden, was zu hohen lokalen Chrom(VI)-Konzentrationen im Lungengewebe führt, die wegen der raschen Aufnahme im zeitlichen Verlauf aber auch schnell wieder abfallen. Gering lösliche Chrom(VI)-Verbindungen (wie etwa Zink-, Blei- und Bariumchromat) können hingegen nach ihrer Deposition längere Zeit in der Lunge verbleiben und in engen Kontakt mit der Oberfläche der bronchoalveolären Epithelzellen kommen. Während die Aufnahme also langsamer erfolgt als bei löslichen Chromaten, kann die im Laufe der Zeit resultierende Exposition der Epithelzellen höher sein (US EPA, 2022a).

Intrazellulär reagieren Chromate, bedingt durch ihre negative Ladung, nicht mit der DNA. Eine Reaktion ist erst möglich, nachdem eine Reduktion (und damit „Aktivierung“) zu niederen Oxidationsstufen, letztlich zu kationischem Chrom(III) stattgefunden hat. An diesen Reduktionsvorgängen, die über reaktive Zwischenformen mit den Oxidationsstufen Chrom(V) und Chrom(IV) erfolgen und radikalische Sauerstoff- und Schwefelverbindungen entstehen lassen, ist eine Vielzahl zytoplasmatischer Elektronendonatoren und zytosolischer, mikrosomaler und mitochondrialer Enzyme beteiligt (DFG, 2012).

Als physiologische Reduktionsmittel dienen Ascorbinsäure (Vitamin C) sowie Glutathion (GSH) und andere Sulfhydrylverbindungen. Welche reaktiven Zwischenprodukte bei der Chromatreduktion gebildet werden, hängt von der Art des Reduktionsmittels ab. Bei der

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Reaktion von Chrom(VI) mit Ascorbinsäure (Vitamin C) werden im ersten Schritt zwei Elektronen übertragen, wobei zunächst Chrom(IV) entsteht. Bei der Reduktion von Chrom(VI) durch GSH wird nur ein Elektron übertragen und reaktives Chrom(V) gebildet, das in Folgereaktionen Hydroxylradikale produziert. Als Endprodukt entsteht in allen Fällen die stabile Oxidationsstufe Chrom(III) (DFG, 2012; Pavesi und Moreira, 2020).

Aus diesen unterschiedlichen Reduktionsvorgängen ergeben sich Unterschiede hinsichtlich des Mechanismus genotoxischer Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen. In Zellkulturen, also *in vitro*, liegt Ascorbinsäure nur in geringer Konzentration vor und die Reduktion erfolgt vorwiegend durch GSH und andere Sulfhydrylverbindungen. Dabei treten bedingt durch oxidativen Stress oxidative DNA-Schäden auf, in deren Folge oxidierte DNA-Basen wie 8-Oxoguanin nachgewiesen werden können (DFG, 2012). Was die Bildung von ROS (reactive oxygen species) und infolgedessen oxidativ geschädigter DNA durch Chrom(VI) betrifft, so scheint dieser Mechanismus auf hohe Expositionskonzentrationen beschränkt zu sein, und die Relevanz für physiologische Bedingungen *in vivo* wurde in Frage gestellt (DFG, 2012).

Demgegenüber wird *in vivo* ein zweiter Mechanismus als vorherrschend angesehen, bei dem im Zellkern durch Reduktion gebildetes Chrom(III) DNA-Addukte bildet, die außerdem weitere, niedermolekulare Bestandteile wie Ascorbat, GSH, Cystein und Histidin enthalten und vermutlich aus der Redoxreaktion stammen. In geringerem Maße werden auch DNA-Protein- und DNA-DNA-Quervernetzungen nachgewiesen. Es wird davon ausgegangen, dass Chrom-DNA-Addukte die Genauigkeit der Basenpaarung bei der DNA-Replikation herabsetzen und Genmutationen verursachen, DNA-Doppelstrangbrüche initiieren und in der Folge zu Chromosomenbrüchen und zur Bildung von Mikronuklei führen. Die Bildung von DNA-Doppelstrangbrüchen kann auf fehlerhafte Mismatch-Reparatur (MMR) von Chrom-DNA-Addukten zurückgeführt werden (DFG, 2012). Bei chronischer Exposition gegenüber toxischen Dosen von Chrom(VI) wurde das selektive Wachstum von MMR-defizienten Klonen postuliert, die ein hohes Maß an genomischer Instabilität aufweisen (Hartwig et al., 2017).

Somit scheint – im Unterschied zu vielen anderen Metallverbindungen – im Falle von Chrom(VI) die Bildung von DNA-Addukten eine wichtige Rolle bei der Erzeugung genomischer Instabilität und damit letztlich der Tumorbildung zu spielen. Es wird demnach von einer direkten genotoxischen Wirkung von Chrom(VI) ausgegangen, indem dieses spezifische DNA-Läsionen hervorruft, die nicht leicht repariert werden können; die genomische Instabilität wird durch Zellklone mit Mismatch-Reparaturdefiziten erhöht, die auf Kosten der Hypermutabilität überleben (Hartwig et al., 2017).

Neuere Studien deuten darauf hin, dass auch epigenetische Veränderungen eine kritische Rolle für den karzinogenen Mechanismus von Chrom(VI)-Verbindungen spielen (Browning et al., 2017). Diskutiert wird eine Deregulierung der Zellteilung durch Chrom(VI): *In vitro* bewirken niedrige Chrom(VI)-Konzentrationen eine anhaltende Aktivierung bestimmter Proteinkinasen und die Phosphorylierung mitogener Transkriptionsfaktoren, die wichtige Mediatoren bei Entzündungsprozessen und Tumorwachstum darstellen. Somit ist bei Chrom(VI) neben direkt genotoxischen Mechanismen auch mit Wirkungen auf die zelluläre Signaltransduktion zu rechnen, die das Zellwachstum deregulieren. Eine transformierende Wirkung von Chrom(VI) wurde in verschiedenen Zellen nachgewiesen. Als weiterer epigenetischer Mechanismus wird eine durch Chrom(VI) induzierte Aneuploidie vermutet, die

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

auf eine Störung der Spindelbildung zurückgeführt wird und damit letztlich zu einer Fehlverteilung der Chromosomen führen soll (DFG, 2012).

TERA (2012) diskutierten tier- und humanexperimentelle Daten zur zytotoxischen oder gewebsschädigenden Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen bei oraler oder inhalativer Exposition im Hinblick auf deren mögliche Rolle bei der kanzerogenen Wirkung von Cr(VI)-Verbindungen. Die Autoren sehen Hinweise für eine nicht-mutagene „MOA“ (Mode of action) für Cr(VI)-induzierte Tumore, die Gewebereizung und Entzündung beinhaltet. Zwar wäre allgemein anerkannt, dass Cr(VI) genotoxisch wirke, die Daten, aus denen diese Schlussfolgerung abgeleitet wird, stammten jedoch in erster Linie aus In-vitro-Studien bei zytotoxischen Konzentrationen oder aus In-vivo-Studien mit Verabreichungswegen, die die reale Exposition des Menschen nicht widerspiegeln. Nach Auffassung der Autoren gibt es Hinweise, dass Cr(VI) in vivo nur schwach mutagen wirke und andere Faktoren, insbesondere Gewebeentzündungen, eine wichtige Rolle bei der Tumorbildung spielen könnten.

Hinsichtlich toxikokinetischer Aspekte weisen die Autoren auf die Bedeutung von Partikelgröße und Löslichkeit bzw. Bioverfügbarkeit von Chrom(VI)-Verbindungen hin. Demnach könnte die Größe chrom(VI)-haltiger Partikel an bestimmten Arbeitsplätzen wie in der Luftfahrtindustrie und damit ihre geringe inhalative Aufnahme zumindest mit ein Grund für die (bislang) nicht festgestellte kanzerogene Wirkung an diesen Arbeitsplätzen sein. Was die Löslichkeit betrifft, so zeigte im Tierversuch an Ratten schwer lösliches Strontiumchromat, nicht aber leicht lösliches Natriumchromat im selben Versuch eine kanzerogene Wirkung (Levy et al., 1986; Levy und Venitt, 1986). Allerdings wird die Aussagekraft dieser Befunde dadurch eingeschränkt, dass die Stoffe als intrabronchiale Pellets appliziert wurden und somit, insbesondere beim schwer löslichen Strontiumchromat, hohe lokale Bolusdosen vorlagen (TERA, 2012).

Die Möglichkeit, dass Cr(VI) bereits extrazellulär zu Chrom(III) reduziert werden könne, und der Beitrag von Reizungen und Entzündungen zum kanzerogenen Prozess würden nach Auffassung von TERA (2012) eine Nichtlinearität oder sogar eine Dosischwelle für Krebs im unteren Bereich der Dosis-Wirkungs-Kurve für nicht-kanzerogene Effekte plausibel erscheinen lassen. Die Autoren weisen jedoch abschließend darauf hin, dass die verfügbaren epidemiologischen und tierexperimentellen Daten im Bereich niedriger Konzentrationen unzureichend sind, um mit hinreichender Verlässlichkeit die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung in diesem Bereich beschreiben zu können (*„However, the currently available epidemiologic data do not provide sufficient statistical power in the low dose range to distinguish non-linearities, if they exist“*).

In ähnlicher Weise wurden von Haney (2015) zur Bewertung der Karzinogenität von Chrom(VI) für den oralen Pfad nichtlineare ERB ohne Schwellenwert sowie ERB mit Schwellenwert diskutiert, wobei hinsichtlich der MoA (Gewebereizung und Entzündungen) grundsätzlich ähnliche Überlegungen wie bei TERA (2012) angeführt werden.

Proctor et al. (2021) diskutieren in einer aktuellen Übersicht die Frage nach den Wirkungsmechanismen, die der Entstehung von Tumoren nach inhalativer Chrom(VI)-Exposition zugrunde liegen, vor dem Hintergrund genotoxischer sowie nicht-genotoxischer Mechanismen und diskutieren ebenfalls nicht-lineare ERB und Hinweise auf einen möglichen Schwellenwert. Im Vordergrund stehen dabei die Betrachtungen zum Risiko im Bereich umweltrelevanter Chrom(VI)-Konzentrationen in Luft. Zusammengefasst sehen die Autoren aus Untersuchungen

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermalen Aufnahme

zur Genotoxizität nur begrenzte Hinweise auf einen Wirkungsmechanismus, der primär auf mutagenen Effekten von Chrom(VI) beruht. Als ein Hinweis wird angeführt, dass neuere, den entsprechenden Anforderungen der OECD-Richtlinien genügende Untersuchungen an Versuchstieren keine mutagene Wirkung im Magen-Darm-Trakt nach oraler Aufnahme erkennen ließen. Obwohl diese Studien in anderen Zielgeweben erfolgten als im Atemtrakt, tragen sie nach Auffassung von Proctor et al. (2021) zur Gesamtevidenz bei, wonach nicht-mutagene epigenetische Veränderungen bei Cr(VI)-induzierten Lungentumoren beteiligt sind.

Die genannten Autoren weisen jedoch wiederum darauf hin, dass die derzeitigen mechanistischen, epidemiologischen und tierexperimentellen Daten aus ihrer Sicht zwar für einen Schwellenwert sprechen, die verfügbaren Befunde zur Quantifizierung des Lungenkrebsrisikos im niedrigen Expositionsbereich jedoch derzeit nicht ausreichen:

Für einen nicht-linearen Ansatz unter Verwendung der Tierdaten liegen nur begrenzt Daten vor, da es nur eine chronische Inhalationsstudie gibt (Glaser et al., 1986) und nur wenige Daten über Expositions-Wirkungsbeziehungen von Vorläufer-Schlüsselereignissen aus chronischen und verwandten Studien vorliegen (Glaser et al., 1985) vorliegen, die zur Festlegung eines Schwellenwertes verwendet werden könnten. Auch wenn dosimetrische Daten zwischen verschiedenen Spezies extrapoliert werden können, fehlen quantitative Daten zur Toxikokinetik, wie z. B. extrazelluläre Reduktionsraten in der Lunge von Nagetieren und Menschen (Proctor et al., 2021).

Der hier und in ähnlicher Weise in anderen Arbeiten (Haney, 2015; TERA, 2012) dargelegten Auffassung eines Schwellenwerts wird vom SCOEL ausdrücklich widersprochen. Nach Auffassung des SCOEL sprechen die Befunde zur Wirkungsweise in ihrer Gesamtheit gegen die Schlussfolgerung, dass es eine Expositionsschwelle gibt. Weiterhin führt das SCOEL aus, dass zwar in der epidemiologischen Literatur zum Teil die Auffassung vertreten wird, dass das erhöhte Risiko nur für einige der höher exponierten Expositionskategorien statistisch signifikant ist. Diese Beobachtung wird als Beweis für eine Expositionsschwelle interpretiert. Das SCOEL stimmt jedoch mit dieser Interpretation nicht überein, da sie sich nur auf einen Teil der Expositions-Wirkungs-Kurve konzentriert, nicht auf allen Expositions-Wirkungs-Informationen basiert und die statistisch signifikante Gesamt-Assoziation zwischen Exposition und Wirkung ignoriert (Hartwig et al., 2017).

Vielmehr wird vom SCOEL aufgrund der oben beschriebenen direkten genotoxischen Wirkungsweise von Chromaten eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung angenommen (Hartwig et al., 2017). In einem Kurzbericht hat der Qualitätsausschuss für berufsbedingte Exposition der dänischen Behörde für Arbeitsumwelt sich dieser Auffassung angeschlossen und weist unter Annahme einer linearen ERB ohne Schwellenwert Krebsrisiken im Niedrigdosisbereich bis hinab zu Exzess-Risiken für Lungenkrebs von 1:100.000 aus (Saber et al., 2019).

Auch die US-EPA kommt im Entwurf ihres aktuellen Berichts zu Chrom(VI)-Verbindungen zu dem Ergebnis, dass ein mutagener „MOA“ (Mode of action) für die krebserzeugende Wirkung von Cr(VI) bei Tieren "hinreichend belegt" ist und sowohl für die inhalative als auch für die orale Exposition "relevant für den Menschen" ist. Die US-EPA verwendet eine lineare Extrapolation in den Bereich niedriger Konzentrationen (US EPA, 2022a).

Ergänzt sei an dieser Stelle, dass die Frage einer möglichen sublinearen Dosis-Wirkungs-Beziehung oder eines Schwellenwerts für kanzerogene Effekte auch im Zusammenhang mit dem Krebsrisiko bei oraler Exposition gegenüber Chromaten im Trinkwasser diskutiert wird.

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Ein im Auftrag des Umweltbundesamts erstellter Bericht geht ausführlicher auf das Thema Wirkungsmechanismen in Zusammenhang mit der Problematik wissenschaftlicher Unsicherheiten im bewertungsrelevanten Bereich (umweltrelevanter Konzentrationen) ein. „Aufgrund der vorliegenden Informationen aus epidemiologischen Studien und Langzeit-Kanzerogenitätsversuchen sowie der Bewertung der Wirkungsmechanismen“ bestand Konsens, „eine lineare Extrapolation zur regulatorischen Bewertung von Cr(VI)-Konzentrationen im Trinkwasser zu verwenden“ (Roller, 2012).

Zusammengefasst ist hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der Kanzerogenese somit davon auszugehen, dass über aktive Transportmechanismen in die Zelle aufgenommene lösliche Cr(VI)-Verbindungen oder phagozytierte schwerlösliche Cr(VI)-haltige Partikel intrazellulär über reaktive Zwischenstufen zu Cr(III)-Verbindungen reduziert werden und daraufhin an die DNA binden. Neben DNA-Addukten wurden auch DNA-Protein- und DNA-DNA-Quervernetzungen nachgewiesen. Zwar können Cr(VI)-Verbindungen bereits extrazellulär zu Cr(III)-Verbindungen reduziert, die kaum in die Zelle aufgenommen werden und nach bestehendem Kenntnissstand nicht genotoxisch oder kanzerogen wirken, doch kann – abhängig von der Bioverfügbarkeit – zumindest ein Teil des Cr(VI) in der beschriebenen Weise intrazellulär wirksam werden. Der Anteil an Chrom(VI), der extrazellulär zu Chrom(III) reduziert werden kann, ist jedoch derzeit nicht quantifizierbar.

Im Unterschied zu vielen anderen Metallen ist im Falle von Chrom(VI) somit der Bildung von DNA-Addukten eine wichtige Rolle bei der Erzeugung genomischer Instabilität und damit letztlich der Tumorbildung zuzuschreiben. Es wird demnach von einer direkten genotoxischen Wirkung von Chrom(VI) ausgegangen. Neuere Studien deuten darauf hin, dass auch epigenetische Veränderungen eine Rolle für den karzinogenen Mechanismus von Chrom(VI)-Verbindungen spielen. Darüber hinaus spielen vermutlich bei höheren Konzentrationen weitere Faktoren wie zytotoxische bzw. gewebeschädigende Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen im Atemtrakt eine Rolle bei der Entstehung von Tumoren. Die verfügbaren epidemiologischen und tierexperimentellen Daten im Bereich niedriger Konzentrationen werden jedoch als unzureichend angesehen, um mit hinreichender Verlässlichkeit die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung in diesem Bereich beschreiben zu können.

3.5 Expositions-Risiko-Beziehungen für kanzerogene Effekte

3.5.1 Übersicht quantitativer Krebsrisikoschätzungen

Die Festsetzung von „akzeptablen“ Risiken für kanzerogene Wirkungen sind nicht Bestandteil dieser Arbeiten. Orientierend soll analog LAI (2004) ein als hinnehmbar erachtetes Risiko von $4,5 \times 10^{-5}$ für die Allgemeinbevölkerung veranschlagt werden⁵. Der LAI (2004) sieht allerdings keinen Bedarf, den Beurteilungsmaßstab für Chrom zu ändern, sofern die entsprechende Konzentration in der Risikokategorie 2 - 9×10^{-5} zu liegen kommt.

Vorliegende Krebsrisikoschätzungen basieren nahezu ausnahmslos auf beruflich exponierten Kollektiven. Ein Großteil der Schätzungen bezieht sich auf epidemiologische Untersuchungen an zwei Standorten in den USA (Baltimore und Painesville). Die Kohorten an diesen Standorten

⁵ Gesprächsvermerk vom 16.8.22 zur Besprechung vom 9.8.2022 (online).

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

wurden in mehreren Studien (mit unterschiedlichem Aktualisierungsgrad) analysiert. Diese Analysen wurden wiederum mehrfach von verschiedener Seite berichtet, teilweise zusammengefasst und hieraus beispielsweise auch Bereichsangaben mit gerundeten Werten abgeleitet. Teilweise leiten Quellen, die Krebsrisikoschätzungen berichten, diese auch summarisch aus allen ausgewerteten Originalstudien und/oder summarischen Schätzungen anderer Quellen ab. Daher berichten wir im Folgenden die wesentlichen (relevanten) Krebsrisikoschätzungen. Es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass innerhalb der hier genannten Bereiche der berichteten Krebsrisikoschätzungen (s. zusammenfassende Tabelle 6) es noch Schätzungen anderer gibt, die – bei gleicher Grundlage – zu geringfügig anderen Ergebnissen kommen.

Im Folgenden unterscheiden wir (a) Krebsrisikoschätzungen, die für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden, und (b) Krebsrisikoschätzungen, die für den Arbeitsplatz abgeleitet wurden und die für diesen Bericht auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet wurden. Es ist zudem hilfreich, zwischen berichteten Punktwerten und Bereichsangaben zu unterscheiden, da Bereichsangaben eine Vielzahl qualitativ unterschiedlicher Schätzungen reflektieren können, während Punktwerte oftmals eine Bewertung der vorliegenden Studien beinhalten.

3.5.1.1 Krebsrisikoschätzungen, die für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden

Wir berichten in den folgenden Übersichten „Unit Risk“-Werte, die dem Risiko der Allgemeinbevölkerung bei einer Exposition gegenüber $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ Luft entsprechen. Zudem wird – soweit sinnvoll – die Konzentration (in $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ Luft) genannt, die einem Risiko von $4,5 \times 10^{-5}$ entspricht.

Tabelle 2 fasst die in verschiedenen Quellen⁶ abgeleiteten Punktwerte für die Allgemeinbevölkerung zusammen. Gleich hohe Schätzungen anderer Autoren sind nicht separat berichtet, sondern in Fußnoten erwähnt. Proctor et al. (2021) berichten zahlreiche Schätzungen verschiedener Autoren.

⁶ Die Originalstudien, die den hier berichteten Schätzungen zu Grunde liegen, sind in dieser Darstellung nicht enthalten; sie werden im Folgenden – sofern relevant – genannt.

Tabelle 2 Übersicht zu Krebsrisikoschätzungen (Punktwerte), die für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden

| ID* | Kohorte | Quelle | Unit Risk (pro $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) | Konzentration $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ bei Risiko $4,5 \times 10^{-05}$ |
|-----|--|----------------------------|---|---|
| 21 | Diverse | WHO (2000) | $4,0 \times 10^{-02}$ | 0,0011 |
| 1 | Painesville, Baltimore | ECHA (2013a), ECHA (2013b) | $2,9 \times 10^{-02}$ | 0,0016 |
| 24 | Baltimore | (US EPA, 2022a)*** | 2×10^{-02} | 0,0023 |
| 10 | Painesville | US EPA (1998)**** | $1,2 \times 10^{-02}$ | 0,0038 |
| 12 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $9,8 \times 10^{-03}$ | 0,0046 |
| 11 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $8,3 \times 10^{-03}$ | 0,0054 |
| 14 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $7,3 \times 10^{-03}$ | 0,0062 |
| 20 | Diverse** | Proctor et al. (2021) | $4,3 \times 10^{-03}$ | 0,010 |
| 18 | Baltimore | Proctor et al. (2021) | $2,6 \times 10^{-03}$ | 0,017 |
| 22 | Diverse | FoBiG (2015) | $2,2 \times 10^{-03}$ | 0,020 |
| 25 | Painesville, Baltimore | Haney et al. (2014) | $2,3 \times 10^{-03}$ | 0,020 |
| 13 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $1,9 \times 10^{-03}$ | 0,024 |
| 23 | Entfällt/tier- experimentelle Daten [§] | Proctor et al. (2021) | $5,0 \times 10^{-04}$ | 0,090 |

* Interne Studien-ID. ** Basierend auf mehreren Kohorten mit niedriger Exposition. *** Entwurfsfassung vom Oktober 2022. **** Identischer Wert auf Basis US EPA in LAI (2004) und Proctor et al. (2021). § Schätzung basiert auf Tierversuch; alle anderen basieren auf Epidemiologie.

Die folgende Tabelle stellt zusätzlich eine Qualitätsbewertung der in Tabelle 2 berichteten „Unit Risk“-Werte dar. Der Begriff Qualität beinhaltet hierbei nicht nur die Qualität einzelner Studien, sondern berücksichtigt zudem, ob beispielsweise eine Gesamtschau der vorliegenden Daten vorgenommen wurde, wie ausführlich die Datenlage geschildert wurde, ob ein eigenes Bewertungssystem angewendet wurde oder auch, wie aktuell die Risikoschätzungen sind.

Die Qualität wird anhand der folgenden drei Kategorien bewertet:

- Niedrige Qualität: ältere Schätzungen, die weitestgehend durch neuere Schätzungen abgelöst wurden, sowie isolierte Risikoschätzungen, die von den Autoren in ihrer Qualität nicht bewertet wurden.
- Mittlere Qualität: Neuere, in der Regel isolierte Schätzungen, die von den Autoren in ihrer Qualität nicht bewertet wurden.
- Hohe Qualität: Neuere Schätzungen, die auf umfassenden Auswertungen einer Vielzahl von Risikoschätzungen basieren und definierte Qualitätsstandards angewendet haben.

Tabelle 3 Krebsrisikoschätzungen (Punktwerte), die für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden mit qualitativer Bewertung

| ID* | Kohorte | Quelle | Unit Risk (pro $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) | Zusätzliche Informationen und Bewertung | Qualität | Begründung |
|-----|------------------------|-------------------------------|--|--|----------|---|
| 21 | Diverse | WHO (2000) | $4,0 \times 10^{-02}$ | Baltimore-Kohorte: (Hayes et al., 1979) (Braver et al., 1985) Eine Kohorte mehrere Auswertungen: (Langard et al., 1980; Langard et al., 1990) Arbeiter in norwegischem Eisenerzwerk Der Risikowert ist der geometrische Mittelwert aus den drei Einzelwerten dieser Studien. | Niedrig | Alte Auswertungen zu der Baltimore-Kohorte, für die aktuellere Auswertungen vorliegen. Auswertung zu der norwegischen Kohorte werden in keiner relevanten aktuellen Bewertung herangezogen (weder bei US EPA (2022a) noch bei ECHA (2013a) und ECHA (2013b)). Sehr kurze Schilderung bei WHO (2000). |
| 1 | Painesville, Baltimore | ECHA (2013a) und ECHA (2013b) | $2,9 \times 10^{-02}$ | Basis: (Seidler et al., 2013) Baltimore-Kohorte: (Gibb et al., 2000b) (Park et al., 2004) (Park und Stayner, 2006) Painesville-Kohorte: (Crump et al., 2003) (Luippold et al., 2003) | Hoch | Neuere Schätzung, die auf umfassenden Auswertungen einer Vielzahl von Risikoschätzungen basiert; systematischer Review (1947-2010); definierte Qualitätsstandards (SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)) angewendet. Beide relevanten Kohorten (Baltimore und Painesville) finden Eingang in die Risikoberechnung. |
| 24 | Baltimore | US EPA (2022a) | $2,0 \times 10^{-02}$ | Baltimore-Kohorte: "High confidence": (Gibb et al., 2020), (Gibb et al., 2015a), (Gibb et al., 2000b) | Hoch | Neuere Schätzung, die auf umfassenden Auswertungen einer Vielzahl von Risikoschätzungen basiert; Bewertung der Studien („high“, „medium“ und „low confidence“); verschiedene Kohorten ausführlich diskutiert, Risiko wird anhand der Auswertungen von Gibb et al. berechnet. |

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermalen Aufnahme

| ID* | Kohorte | Quelle | Unit Risk (pro $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) | Zusätzliche Informationen und Bewertung | Qualität | Begründung |
|-----|-------------|-----------------------|--|--|----------|--|
| 10 | Painesville | US EPA (1998) | $1,2 \times 10^{-02}$ | Painesville-Kohorte: (Mancuso, 1975; Mancuso, 1997) | Niedrig | Alte Auswertungen zu der Baltimore-Kohorte, für die aktuellere Auswertungen vorliegen; abgelöst durch die neue Bewertung der US EPA (2022a), die ihre Bewertung von 1998 als mit höherer Unsicherheit behaftet identifiziert. |
| 12 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $9,8 \times 10^{-03}$ | Painesville-Kohorte: (Crump et al., 2003) (Luippold et al., 2003) | Mittel | Neuere isolierte Schätzung, die von Proctor et al. nicht in ihrer Qualität nicht bewertet wurde. Studienbasis als relevant im systematischen Review von Seidler et al. (2013) identifiziert, daher mittlere Qualität. |
| 11 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $8,3 \times 10^{-03}$ | Painesville-Kohorte: (Proctor et al., 2016) | Mittel | Neuere isolierte Schätzung, die von Proctor et al. nicht in ihrer Qualität bewertet wurde. Studienbasis mit mittlerer Verlässlichkeit („medium confidence“) von US EPA (2022a) bewertet, daher mittlere Qualität. |
| 14 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $7,3 \times 10^{-03}$ | Painesville-Kohorte: berichtet in California Department of Health Services (CDHS) 1985 basierend auf älterer Auswertung (Mancuso, 1975) | Niedrig | Alte Auswertung zur Painesville-Kohorte, für die aktuellere Auswertungen vorliegen. |
| 20 | Diverse** | Proctor et al. (2021) | $4,3 \times 10^{-03}$ | Kohorten aus Deutschland, Texas and North Carolina: (Haney et al., 2014) | Niedrig | Neuere isolierte Schätzung, die von Proctor et al. nicht in ihrer Qualität bewertet wurde. Von den Autoren der Originalstudie (Haney et al., 2014) wurde dieser Wert nicht in die abschließende „Unit Risk“-Ableitung übernommen; daher niedrige Qualität. |
| 18 | Baltimore | Proctor et al. (2021) | $2,6 \times 10^{-03}$ | Baltimore-Kohorte: (Haney et al., 2014) (Gibb et al., 2000b) | Mittel | Neuere isolierte Schätzung, die von Proctor et al. nicht in ihrer Qualität bewertet wurde. Von den Autoren der Originalstudie (Haney et al., 2014) wurde dieser Wert in die abschließende „Unit Risk“-Ableitung übernommen; daher mittlere Qualität. |
| 22 | Diverse | FoBiG (2015) | $2,2 \times 10^{-03}$ | Kohorten aus Deutschland, Baltimore und Painesville-Kohorte: | Mittel | Einzige Abschätzung in der vorliegenden Auswertung unter Annahme einer Knickfunktion. Beruht auf Auswertungen, die für den Arbeitsplatz gemacht wurden; daher und unter |

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermalen Aufnahme

| ID* | Kohorte | Quelle | Unit Risk (pro $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) | Zusätzliche Informationen und Bewertung | Qualität | Begründung |
|-----|------------------------------------|-----------------------|--|--|----------|--|
| | | | | Analog zu AGS 2014, jedoch unter Annahme einer Knickfunktion (Knick bei $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) | | Berücksichtigung der Unsicherheit der Knickfunktion (s.u.) nur mittlere Qualität. |
| 25 | Painesville, Baltimore | Haney et al. (2014) | $2,3 \times 10^{-03}$ | Painesville-Kohorte: (Crump et al., 2003) Und Kohorten aus Deutschland, Texas and North Carolina ⁷ | Mittel | Studienbasis relevant, allerdings Baltimore Kohorte nicht in der finalen Auswertung berücksichtigt, daher nur mittlere Qualität |
| 13 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $1,9 \times 10^{-03}$ | Painesville-Kohorte: (Haney et al., 2014) (Luippold et al., 2003) | Mittel | Neuere isolierte Schätzung, die von Proctor et al. nicht in ihrer Qualität bewertet wurde. Von den Autoren der Originalstudie (Haney et al., 2014) wurde dieser Wert in die abschließende „Unit Risk“-Ableitung übernommen; daher mittlere Qualität. |
| 23 | Entfällt/tier experimentelle Daten | Proctor et al. (2021) | $5,0 \times 10^{-04}$ | Tierexperimentelle Daten: (Glaser et al., 1986) | Niedrig | Tierexperimentellen Daten wird aufgrund der Fülle vorliegender epidemiologischer Daten eine niedrigere Verlässlichkeit im Hinblick auf Krebsrisikoschätzungen für den Menschen zugewiesen. |

* Interne Studien-ID

⁷ <https://www.osha.gov/laws-regs/federalregister/2006-02-28-0>

Nach ECHA (2013a) und ECHA (2013b) ist der systematische Review von Seidler et al. (2013) als der relevanteste für die von ECHA vorgenommene Bewertung zu betrachten. Diese Schlussfolgerung wird in der Quelle im Einzelnen näher begründet. Die Autoren führen des Weiteren aus, dass bei Expositionen unterhalb von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine lineare Risikoabschätzung zu einer signifikanten Überschätzung des Krebsrisikos führen könnte. Bei Cr(VI)-Konzentrationen unter etwa $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ könnte nach Ansicht dieser Autoren das Krebsrisiko vernachlässigbar sein (ECHA, 2013a; ECHA, 2013b).

Die vorliegenden 13 Schätzungen umfassen einen Bereich $5,0 \times 10^{-04}$ bis $4,0 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Ohne das niedrige Risiko, welches aus Tierversuchsdaten abgeleitet wurde (ID 23), liegt der Bereich bei $1,9 \times 10^{-03}$ bis $4,0 \times 10^{-02}$. Der höchste Wert stellt den "best estimate" der WHO dar (WHO, 2000), der wiederum das geometrische Mittel der von diesen Autoren ausgewerteten Schätzungen im Bereich von $1,1 \times 10^{-02}$ bis $1,3 \times 10^{-01}$ darstellt, wobei sich alle Auswertungen auf Daten zur Baltimore-Kohorte beziehen. Der Maximalwert dieses Bereichs basiert auf älteren Studien (Langard und Norseth, 1975; Langard und Vigander, 1983). Angesichts dessen, dass mittlerweile deutlich neuere Bewertungen der Baltimore-Kohorte verfügbar sind (z.B. Gibb et al., 2000b; Park et al., 2004) wird die Relevanz der WHO-Auswertungen aus heutiger Sicht als gering eingestuft.

Unter Berücksichtigung aller „Unit Risk“-Schätzungen, die für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden und denen ein mittlere bis hohe Verlässlichkeit zugewiesen wurde, ergibt sich eine Spanne von $1,9 \times 10^{-03}$ bis $2,9 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ohne Tierdaten, s. Tabelle 6).

3.5.1.2 Krebsrisikoschätzungen, die für den Arbeitsplatz abgeleitet wurden

Es liegen Risikoschätzungen für den Arbeitsplatz vor, die auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet werden können. Hierfür werden nur die Ableitungen berücksichtigt, die nicht auf der gleichen Studienbasis wie die oben angegebenen Werte für die Allgemeinbevölkerung basieren. Beispielsweise leitete die ECHA (2013a; 2013b) sowohl „Unit Risk“-Werte für den Arbeitsplatz als auch für die Allgemeinbevölkerung ab. Da beide aber auf der gleichen Studienbasis fußen, wurden in diesem Fall die Angaben für den Arbeitsplatz nicht auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet.

Es liegt eine Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) aus dem Jahr 2014 vor (AGS, 2014b). In dieser Bewertung wird ein Risiko von 4:1000 mit einer Exposition gegenüber $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ am Arbeitsplatz korreliert. Grundlage der Berechnung ist eine Studie von Birk et al. aus dem Jahr 2006, in der das Lungenkrebsrisiko in zwei deutschen Chromatbetrieben untersucht wurde (Birk et al., 2006). Auch weitere epidemiologische Studien wurden berücksichtigt. AGS leitet mit folgender Begründung kein Akzeptanzrisiko (4:10 000 bzw. 4:100 000) ab: *„(E)in erhöhtes Krebsrisiko bei niedrigeren Expositionen kann zwar nicht ausgeschlossen werden, wird aber durch epidemiologische Daten nicht belegt. Aufgrund der insgesamt schwachen Datenlage ist eine weitere Extrapolation und damit eine nähere Charakterisierung noch geringerer Risiken [d.h. unterhalb 4:1000] nicht möglich.“* (AGS, 2014b). Insgesamt wird von zahlreichen Autoren die lineare Extrapolation in den Niedrigdosisbereich in Frage gestellt und – falls diese dennoch durchgeführt wird – eine Überschätzung des daraus resultierenden Risikos angenommen. Die Erstellung einer „Knickfunktion“ wird diskutiert (siehe Kapitel 3.5.1.3).

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Für die Umrechnung von „Unit Risk“-Werten für den Arbeitsplatz auf die Allgemeinbevölkerung wurden erstere mit 7,35 multipliziert. Dieser Faktor basiert auf dem Produkt der folgenden Einzelfaktoren, die von ECHA (2013a; 2013b) verwendet wurden:

- Lebenszeit: 70 Jahre statt 40 Jahre ($70/40 = 1,75$)
- Tage/Woche: 7 Tage statt 5 Tagen ($7/5 = 1,40$)
- Expositionsdauer pro Tag: 24 Stunden statt 8 Stunden ($24/8 = 3,00$)

Die folgende Tabelle fasst die in verschiedenen Quellen abgeleiteten Punktwerte nach Umrechnung auf die Allgemeinbevölkerung zusammen. Alle Schätzungen basieren auf epidemiologischen Studien.

Tabelle 4 Übersicht zu Krebsrisikoschätzungen, die aus Angaben für den Arbeitsplatz auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet wurden

| ID* | Kohorte | Quelle | Unit Risk (pro $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$) | Konzentration $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ bei Risiko $4,5 \times 10^{-5}$ |
|-----|-------------|-----------------------|---|--|
| 4 | Diverse | Roller et al. (2006) | $1,5 \times 10^{-02}$ | 0,0031 |
| 9 | Painesville | Crump et al. (2003) | $1,5 \times 10^{-02}$ | 0,0031 |
| 8 | Painesville | Proctor et al. (2021) | $1,6 \times 10^{-02}$ | 0,0028 |
| 17 | Baltimore | Proctor et al. (2021) | $2,2 \times 10^{-02}$ | 0,0020 |
| 2 | Diverse | AGS (2014a) | $2,9 \times 10^{-02}$ | 0,0015 |
| 16 | Baltimore | Park et al. (2004) | $3,2 \times 10^{-02}$ | 0,0014 |
| 15 | Baltimore | Proctor et al. (2021) | $6,7 \times 10^{-02}$ | 0,00067 |

* Interne Studien-ID.

Es ist darauf hinzuweisen, dass ein Teil der oben berichteten Werte nicht explizit als „Unit Risk“ ausgewiesen wird. Vielmehr geben verschiedene Autoren, z.B. AGS (2014a), die Konzentration an, die einem bestimmten Risiko entspricht. Diese Werte wurden für die obige Darstellung in „Unit Risk“-Werte transformiert und anschließend wie oben beschrieben auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet.

Die Daten in obiger Tabelle weisen einen relativ engen Bereich von $1,5 \times 10^{-02}$ bis $6,7 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ aus. Der vom AGS für den Arbeitsplatz abgeleitete Wert ($4,0 \times 10^{-03}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) wird auch von DECOS (2016) und Hartwig et al. (2017) auf ähnlicher Datenbasis angegeben. Zudem kommt ECHA (2013a; 2013b) auf Basis des systematischen Reviews von Seidler et al. (2013) ebenfalls zu einem identischen Wert. Auf eine Darstellung des auf die Allgemeinbevölkerung umgerechneten Wertes ($2,9 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) in obiger Tabelle für diese anderen Quellen wird verzichtet.

Diese auf die Allgemeinbevölkerung umgerechneten Werten sind als unsicherer zu bewerten als die für die Allgemeinbevölkerung direkt abgeleiteten „Unit Risk“-Werte. Auf eine detaillierte Qualitätsbewertung wird daher verzichtet, zumal der Bereich der Werte – wie oben dargestellt – sehr eng ist. Zusammenfassend ist allerdings festzuhalten, dass aufgrund der Unsicherheit der Umrechnung keiner der Schätzungen (im oben ausgeführten Sinne) eine hohe Verlässlichkeit für die hier untersuchte Fragestellung (Exposition der Allgemeinbevölkerung über die Außenluft) zugeordnet wird. Wie oben bereits erwähnt bedeutet dies nicht, dass die Qualität dieser Schätzungen für den Arbeitsplatz gering wäre. Keiner der sieben

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Schätzungen wird eine niedrige Qualität zugeordnet, so dass diese in die nachfolgenden Betrachtungen einbezogen werden.

Die auf die Allgemeinbevölkerung umgerechneten sieben Schätzungen liegen in der Regel etwas höher als die meisten der direkt für die Allgemeinbevölkerung abgeleiteten Punktwerte (s. auch Abbildung 3).

3.5.1.3 Diskussion einer Knickfunktion

Abgesehen von der Bewertung von FoBiG aus dem Jahr 2015 (Risiko $2,2 \times 10^{-03}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) wurde zur Risikoberechnung in obigen Tabellen immer von einem linearen Expositions-Risiko-Verlauf ausgegangen. FoBiG diskutierte 2015 mechanistische Hinweise auf Nichtlinearität. Da neben der direkten Genotoxizität auch andere Wirkprinzipien eine bedeutsame Rolle bei der Krebsentstehung spielen, wurde damals ein sublinearer Verlauf der Krebsrisikobeziehung als möglich angenommen.

Wie bereits in Kapitel 3.4 diskutiert, gibt es in der wissenschaftlichen Literatur unterschiedliche Sichtweisen darauf, ob für Chrom(VI) von einem linearen oder einem sublinearen Expositions-Risiko-Verlauf auszugehen ist. Mehrere Autoren argumentieren mittlerweile für einen sublinearen Verlauf der ERB (s. Abschnitt 3.5.2 für eine ausführliche Diskussion):

- AGS: *„...ein erhöhtes Krebsrisiko bei niedrigeren Expositionen kann zwar nicht ausgeschlossen werden, wird aber durch epidemiologische Daten nicht belegt. Aufgrund der insgesamt schwachen Datenlage ist eine weitere Extrapolation und damit eine nähere Charakterisierung noch geringerer Risiken nicht möglich.“* (AGS, 2014b).
- ECHA: *„Dose-response relationships were derived by linear extrapolation. Extrapolating outside the range of observation inevitably introduces uncertainties. As the mechanistic evidence is suggestive of non-linearity, it is acknowledged that the excess risks in the low exposure range might be an overestimate.“* (ECHA, 2013a).
- Proctor et al.: *„Although most risk assessments developed to date have applied linear models, both extra-cellular reduction of Cr(VI) and the potential non-mutagenic MOAs for Cr(VI)-induced lung cancer could be considered to support a non-linear, low-dose extrapolation.“* (Proctor et al., 2021)
- Haney et al.: *„A cancer-based chronic inhalation ReV [reference value] has been developed based on preventing excess lung cancer risk. The chronic ReV was derived using a nonlinear-threshold carcinogenic assessment which considered effectively overwhelming lung CrVI reductive capacity as a possible biologically-plausible key event in the carcinogenic MOA for CrVI-induced carcinogenesis.“* (Haney et al., 2012)

In der letztgenannten Arbeit (Haney et al., 2012) wird das Vorhandensein einer Schwelle für kanzerogene Effekte diskutiert und ein Referenzwert für die inhalative Exposition abgeleitet. Als POD für die Berechnung einer Schwelle dienen die Daten aus der Studie von Birk et al. (2006). In dieser Studie wurde die Chromexposition anhand der Gesamt-Chromausscheidung im Urin ($\mu\text{g}/\text{L}$) erfasst. In der höchsten Belastungskategorie (mehr als $200 \mu\text{g Cr}/\text{L} \times \text{Jahre}$) war die Sterblichkeit infolge von Lungenkrebs im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung insgesamt erhöht. Als POD für ihre Schwellenwertberechnung wählten Haney et al. somit die

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

nächstniedrigere Belastungskategorie (100 – 199,9 $\mu\text{g}/\text{L} \times \text{Jahre}$) mit einem Mittelwert von 150 $\mu\text{g Cr}/\text{L} \times \text{Jahre}$ (NOAEL). Diese Urinkonzentration kann mit Hilfe der "EKA" (Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe) der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (DFG, 2013) auf eine äquivalente Konzentration in der Luft umgerechnet werden. Nach dieser EKA entsprechen 10 $\mu\text{g Cr}/\text{L}$ Urin einer Konzentration in der Luft von 13 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$. Es resultiert also ein POD in Höhe von 195 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$. Haney et al. transformierten diesen kumulativen Wert, indem sie die Expositionsdauer der Arbeiter heranzogen und eine Anpassung für die Allgemeinbevölkerung durchführten. Anschließend wendeten sie Standard-Extrapolationsfaktoren an (Intraspeziesfaktor 10, Faktor 3 für Datenunsicherheiten) und berechneten einen Referenzwert (Schwellenwert) in Höhe von 0,24 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$.

Einen anderen Ansatz wählte der AGS, der jedoch ebenfalls die Studie von Birk et al. (2006) als Grundlage für die Ableitung einer ERB heranzog. Wie vom AGS (2014b) berichtet, liegt die maximale kumulative Exposition in der höchsten Belastungskategorie bei ca. 600 $\mu\text{g}/\text{L} \times \text{Jahre}$. Als Mittel für diese Gruppe wurde für weitere Berechnungen 400 $\mu\text{g}/\text{L} \times \text{Jahre}$ angenommen. Unter Annahme von 40 Jahren Arbeitsleben ergeben sich demnach 10 $\mu\text{g}/\text{L}$. Mit einem Umrechnungsfaktor von 0,8 von Luft zu Urin (aus der Studie selbst erhoben) können daraus 12,5 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ berechnet werden⁸. Diese Umrechnung stimmt mit der anhand EKA (s.o.) weitgehend überein (10 $\mu\text{g}/\text{L}$ entsprechen 13 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$). Aus der Studie von Birk et al. (2006) folgert AGS eine Risikoverdopplung für Lungenkrebs bei 12,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Unter Annahme eines Lungenkrebsrisikos von 5 % in der Allgemeinbevölkerung kann eine zusätzliche Exposition gegenüber 12,5 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ am Arbeitsplatz mit einem Risiko von 0,05 assoziiert werden. Bei einem Risiko von 4:1000 ergibt sich somit eine Konzentration von 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

Nach dem ERB-Leitfaden (AGS, 2022) gibt es zwei Möglichkeiten einer sublinearen Extrapolation, falls das Wirkprinzip der Substanz dies zulässt: (a) der Verstärkereffekt der Kanzerogenität ist bekannt und (b) die Daten für die Quantifizierung einer Knickstelle sind nicht ausreichend. Im Fall (A) wird die Schwelle des Verstärkereffekts als „Knickstelle“ des Verlaufs der ERB definiert. An dieser „Knickstelle“ wird das Risiko um den Faktor 10 reduziert und von diesem Punkt zum Ursprung extrapoliert. Im Fall (B) wird vom POD ausgehend zunächst eine lineare Extrapolation zum Ursprung vorgenommen und dann die Expositionshöhe die mit dem 4:100 000-Risiko bei linearer Extrapolation verknüpft ist, um den Faktor 3 erhöht, woraus sich die Knickstelle für den sublinearen Verlauf ergibt. Beide Vorgehensweisen sind ausführlich im ERB-Leitfaden (AGS, 2022) beschrieben.

In der folgenden Abbildung 2 ist schematisch der Verlauf der Knickfunktion im Vergleich zu einem linearen Verlauf der Expositions-Risiko-Beziehung dargestellt. Vom SRE (Startpunkt der Risikoextrapolation) ausgehend, wird für die lineare Funktion eine Gerade zum Ursprung gelegt. Die Knickfunktion hingegen besteht aus zwei Teilen, die sich durch Festlegung der Knickstelle definieren. Von der Knickstelle ausgehend wird sowohl eine Gerade zum SRE und eine zweite Gerade zum Ursprung gezogen. Detaillierte Erklärungen hierzu finden sich im ERB Leitfaden (AGS, 2022). Zur Berechnung des unit risk auf Basis einer Knickfunktion werden als SRE jeweils die linearen Expositions-Risiko-Beziehungen der EPA, der ECHA und des AGS bzw.

⁸ Der Faktor 0,8 bezieht sich auf die Umrechnung der Konzentration von Cr in Luft zu Cr in Urin. Im Fall der vorliegenden Untersuchung muss von Urin zu Luft umgerechnet werden, also der Kehrwert von 0,8 (1,25) mit 10 multipliziert werden. Das Ergebnis dieser Umrechnung sind 12,5 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$.

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

das auf $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bezogene korrespondierende Risiko verwendet. Als Knickstelle wurde eine Konzentration von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gewählt. Diese Konzentration an der Knickstelle basiert auf Erkenntnissen aus epidemiologischen Daten (siehe unten) und ist nicht zu verwechseln mit den $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$, auf welches das unit risk normiert ist.

Es ist zu beachten, dass sich die Knickfunktion (wie auch die lineare Funktion) je nach ausgewählter Bewertung, auf deren Grundlage sie erstellt wurde (EPA, ECHA, AGS), ändert. In Abbildung 2 ist allerdings nur eine schematische Darstellung gezeigt.

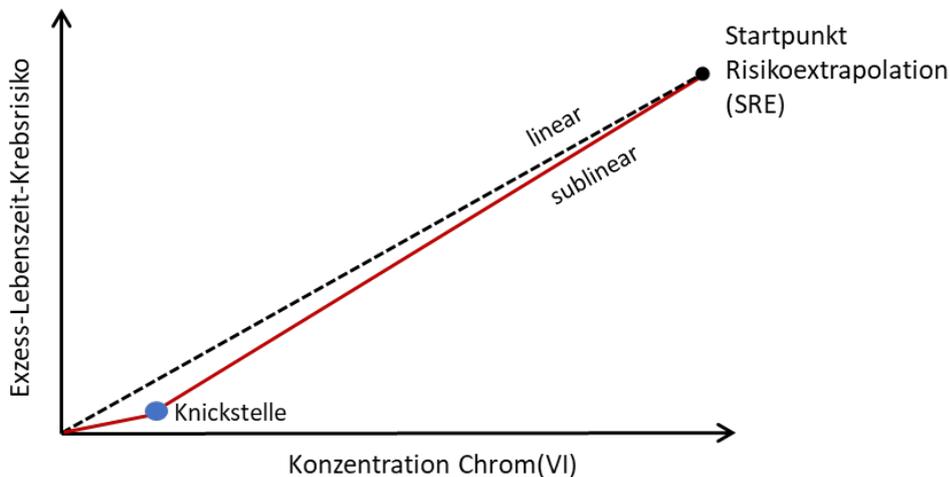


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Knickfunktion (sublinear, roter Verlauf) und der linearen Funktion (schwarz gestrichelt) im Vergleich. Die Knickstelle ist als blauer Punkt eingezeichnet. Unterschiedliche Startpunkte der Risikoextrapolation (SRE) führen zu unterschiedlichen linearen und sublinearen Verläufen.

Ableitung einer Knickfunktion nach Fall (A)

Es wird davon ausgegangen, dass im Fall der durch chrom(VI)-induzierten Lungentumore der Schwellenwert für nicht kanzerogene, verstärkende Effekte die Konzentration ist, die keine Entzündung in den unteren Atemwegen auslöst. Für die Festlegung einer Knickstelle können die epidemiologischen Daten von Lindberg und Hedenstierna (1983), Huvinen et al. (2002), Huvinen et al. (1996) und Caglieri et al. (2006) diskutiert werden. Eine mögliche Knickstelle könnte nach diesen Daten bei $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ liegen.

Nach den neuesten Ausarbeitungen der US EPA (2022a) gibt es keine relevante neuere Studie, die als Grundlage für die Ableitung einer Knickstelle herangezogen werden kann. Die US EPA basiert die Ableitung einer „Reference Concentration“ (RfC) auf Effekten im oberen Atemtrakt, die in epidemiologischen Studien beobachtet wurden.

Bezüglich der Effekte im unteren Atemtrakt bewertet die US EPA die Datenlage aus epidemiologischen Studien als schlecht und zieht Tierdaten heran (Glaser et al., 1990). Basierend auf diesen Tierdaten wird ein $\text{LOAEL}_{(\text{human})}$ in Höhe von $133 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Histiozytose bestimmt, der jedoch – wie bereits erwähnt – nicht die Grundlage für die RfC Ableitung darstellt. Würde der

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

LOAEL_(human) aus der Tierstudie zur Bestimmung des Knickpunktes herangezogen werden, müsste zunächst auf einen NAEL („No adverse effect level“) extrapoliert werden. Unter Anwendung eines Faktors von 10 läge der Knickpunkt bei 13,3 µg/m³ und somit deutlich höher als die Knickstelle die aus epidemiologischen Daten abgeschätzt wurde. In Anbetracht der großen Unsicherheit, die mit der Verwendung von Tierdaten einhergeht, wird für die theoretische Ableitung einer ERB nach Fall (A) eine Knickstelle bei 1 µg/m³ gewählt. Insgesamt jedoch ist auch das Festlegen einer Knickstelle bei 1 µg/m³ mit erheblichen Unsicherheiten behaftet.

Ableitung einer Knickfunktion nach Fall (B)

Auch die Ableitung einer Knickfunktion für den Fall, dass die Knickstelle nicht bekannt ist, ist nach dem aktualisierten ERB-Leitfaden möglich (AGS, 2014b). Wie oben beschrieben wird hierzu vom POD ausgehend zunächst eine lineare Extrapolation zum Ursprung vorgenommen und dann die Expositionskonzentration, die mit dem 4:100 000-Risiko bei linearer Extrapolation verknüpft ist, um einen Faktor 3 erhöht, woraus sich die Knickstelle für den sublinearen Verlauf ergibt.

In der folgenden Tabelle 5 wird die Annahme einer Knickstelle auf die beiden aktuellen und umfassenden Auswertungen für die Allgemeinbevölkerung von ECHA und der US EPA angewendet. Neben den errechneten Risiken bei einer Exposition gegenüber 1 µg Cr(VI)/m³ sind die Cr(VI)-Konzentrationen bei einem Risiko von 4,5 x 10⁻⁵ nach Fall (A) und Fall (B) nach ERB-Leitfaden (AGS, 2014b) dargestellt. Dabei ist zu berücksichtigen, dass im Fall (B) die Knickstelle unterhalb der Konzentration von 1 µg/m³ liegt, und somit die „Unit Risk“-Werte gleich hoch bleiben wie bei der linearen Extrapolation.

Tabelle 5 Übersicht zu Krebsrisikoschätzungen zu ausgewählten Bewertungen unter Anwendung einer Knickfunktion

| ID* | Kohorte | Quelle | Fall A | | Fall B | |
|-----|------------------------|----------------------------|-----------------|--------------------------------------|-----------------|--|
| | | | Konzentration** | Unit Risk (bei 1 µg/m ³) | Konzentration** | Unit Risk (bei 1 µg/m ³) |
| 1 | Painesville, Baltimore | ECHA (2013a), ECHA (2013b) | 0,0155 | 2,9 x 10 ⁻⁰³ | 0,0046 | Nicht anzuwenden, da Knick unter 1 µg/m ³ (0,0041 µg/m ³) |
| 24 | Baltimore | US EPA (2022a) | 0,0225 | 2,0 x 10 ⁻⁰³ | 0,0067 | Nicht anzuwenden, da Knick unter 1 µg/m ³ (0,006 µg/m ³) |
| 2 | Diverse | AGS (2014a) | 0,0155 | 2,9 x 10 ⁻⁰³ | 0,0046 | Nicht anzuwenden, da Knick unter 1 µg/m ³ (0,0041 µg/m ³) |

* Interne Studien-ID. ** Konzentration bei Risiko 4,5 x 10⁻⁰⁵ in µg Cr(VI)/m³.

Insgesamt liefert die Risikoschätzung bei Annahme einer Knickfunktion unter Anwendung von Fall (A) (Knickstelle bekannt) ein ca. 10-fach niedrigeres Risiko als im Fall (B) und daher höhere Konzentrationen bei einem Risiko von 4,5 x 10⁻⁰⁵.

Die Ableitung des Krebsrisikos unter Anwendung einer Knickstelle wurde lediglich auf die Auswertungen der ECHA und der US EPA sowie die Ableitung des AGS (2014, basierend auf Arbeitsplatzbetrachtungen) beschränkt. Die Auswertungen der ECHA und der US EPA werden als die aktuell relevantesten und ausführlichsten Arbeiten zum Thema betrachtet. Den

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

abgeleiteten Risiken dieser Auswertungen wurde für die hier interessierende Fragestellung eine hohe Qualität zugewiesen (s. Abschnitt 3.5.1.1). Die Ausarbeitungen des AGS wurden zusätzlich berücksichtigt, da sie die Grundlage des in der TRGS 561 gelisteten Beurteilungsmaßstabs von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Chrom(VI) darstellen.

3.5.1.4 Diskussion neuer epidemiologischer Daten

In einer neuen Publikation (Behrens et al., 2023a) wurde in einer internationalen, multizentrischen Fall-Kontroll-Studie (SYNERGY) der berufliche Umgang mit Chrom(VI) und Nickel im Niedrigdosisbereich und der Zusammenhang mit dem Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs untersucht. Insgesamt wurden in dieser Untersuchung Daten von über 16 000 Lungenkrebsfällen und mehr als 21 000 gesunde Kontrollpersonen aus 14 Ländern ausgewertet. Hierzu wurden Job-Expositions-Matrices erstellt, und die individuelle lebenslange kumulative Exposition abgeschätzt. Rauchen wurde als Risikofaktor für Lungenkrebs in der Auswertung berücksichtigt. Die odds ratio (OR) für die höchste Expositions-kategorie ($>99,5 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$) lag bei Männern bei 1,32 (95 % KI 1,19 – 1,47). Auch in den Kategorien mit niedriger Exposition wurden signifikante Effekte beobachtet, ein nahezu monotoner Trend konnte insgesamt beobachtet werden. Bei Frauen waren die Ergebnisse weniger konsistent, zeigten jedoch in dieselbe Richtung. Insgesamt lagen deutlich weniger Daten von beruflich exponierten Frauen als von Männern vor.

Für die Ableitung einer ERB für Chrom(VI) ist diese Studie nur eingeschränkt geeignet. Die beiden Metalle Chrom und Nickel „korrelierten in SYNERGY so stark, dass eine statistisch verlässliche Trennung der Exposition nicht durchgeführt werden konnte“ (Aussage der Autoren in Behrens et al., 2023b). Eine direkte Zuordnung des zusätzlichen Krebsrisikos zu einer Chrom(VI)-Exposition ist somit nicht möglich. Zudem werden in der Studie kumulative Expositionsmessgrößen (in $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahren}$) berichtet. Ein Rückrechnen auf Konzentrationsangaben (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ist somit nur unter Annahme einer bestimmten Expositionsdauer in Jahren möglich. Die Annahme dieser Expositionsdauer hat maßgeblichen Einfluss auf weitere Berechnungen. Für eine exemplarische Auswertung der Studie in Bezug auf die Ableitung einer ERB wurden für die hier vorliegende Auswertung 40 Jahre Expositionsdauer angenommen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dies zu einer Überschätzung des Risikos führt.

Bereits in der niedrigsten kumulativen Expositionsgruppe ($0 - 15,3 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$) wurden bei Arbeitern erhöhte Lungenkrebsrisiken festgestellt (OR 1,12, 95 % KI 1,01 – 1,25). Die Hintergrundrate in der Bevölkerung für Lungenkrebs wurde der Veröffentlichung „Krebs in Deutschland⁹“ entnommen und liegt demnach bei Männern aktuell bei 6,5 %. Das Exzess-Lebenszeitkrebsrisiko in der niedrigsten Expositionsgruppe kann anhand dieser Angaben zu $7,8 \times 10^{-03}$ berechnet werden. Dieser Wert bezieht sich auf das Risiko für Arbeiter und muss noch nach den oben angegebenen Faktoren auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet werden. Unter Annahme dieses Punktes als POD für eine lineare Extrapolation zum Ursprung ergibt sich ein „Unit Risk“ von 3×10^{-01} pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ beziehungsweise eine Konzentration von $0,00015 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei einem Risiko von $4,5 \times 10^{-05}$ für die Allgemeinbevölkerung.

In der SYNERGY-Studie wurden ausschließlich Arbeiter und Arbeiterinnen mit typischen Berufen im Niedrigdosisbereich berücksichtigt. Verglichen mit anderen epidemiologischen

⁹ <https://www.gekid.de/download/1904/>

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Untersuchungen zu Lungenkrebsrisiken durch Chrom(VI)-Exposition am Arbeitsplatz wurden hier Expositionskonzentrationen beleuchtet, für die bisher keine verlässliche Datenbasis zur Verfügung stand. Allerdings muss nochmals darauf hingewiesen werden, dass Cr(VI) und Nickel in der SYNERGY-Studie so stark korrelierten, dass eine statistisch verlässliche Trennung der Exposition nicht vorgenommen werden konnte (Behrens et al., 2023b).

Die im vorangehenden Kapitel beschriebene Ableitung einer Knickstelle bei $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ kann auf Grundlage der neuen Studie von Behrens et al. (2023a) nicht gestützt werden: Unter Annahme von 40 Jahre Exposition können aus den kumulativen Expositionsangaben in Behrens et al. (2023a) Expositionskonzentrationen zwischen 0,19 bis $2,5 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ berechnet werden. Auch wenn eine Expositionsdauer von lediglich 20 Jahren angenommen wird, berechnen sich immer noch Expositionen von 0,38 bis $5 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$. Da in allen Expositionsgruppen ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs festgestellt wurde, ist ein Knickpunkt bei $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als Schwellenwert für nicht-kanzerogene, verstärkende Effekte basierend auf diesen Daten nicht gerechtfertigt.

In Anbetracht der hier dargelegten Erkenntnisse wurde auf die Ableitung einer ERB aus der SYNERGY-Studie unter Berücksichtigung einer Knickfunktion (sowohl Fall (A) als auch Fall (B) siehe oben) verzichtet.

3.5.1.5 Bereiche vorliegender Krebsrisikoschätzungen

Tabelle 6 fasst die oben dargestellten Bereiche ohne die Krebsrisikoschätzung basierend auf Behrens et al. (2023a) zusammen. Letztere wurden aus den genannten Gründen nicht aufgenommen, insbesondere aufgrund der nicht hinreichend differenzierbaren gleichzeitigen Exposition gegenüber Nickel.

Für diese Darstellung wurden nur die Auswertungen berücksichtigt, denen in der Qualitätsbewertung eine mittlere oder hohe Verlässlichkeit zugesprochen wurde.

Die für die Allgemeinbevölkerung abgeleiteten Punktschätzungen von $1,9 \times 10^{-03}$ bis $2,9 \times 10^{-02}$ stimmen gut überein (Differenz Minimum zu Maximum nur etwa eine Größenordnung, Faktor von 15). Die Spanne von $1,5 \times 10^{-02}$ bis $6,7 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ umfasst alle Werte, die aus Punktschätzungen für den Arbeitsplatz auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet wurden. Die Risikowerte liegen etwas höher als die direkt für die Allgemeinbevölkerung abgeleiteten, umfassen aber einen engeren Bereich (Faktor 4,5). Wird eine Knickfunktion basierend auf den Daten der US EPA (2022a) der ECHA (2013a; 2013b) und vom AGS (2014) angenommen, berechnen sich nach Fall (A) Risikowerte zwischen 2,0 und $2,9 \times 10^{-03}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$, die nur gering voneinander abweichen (Faktor 1,45). „Unit Risk“-Werte für den Fall B) können wie oben beschrieben nicht dargestellt werden, da in diesem Fall die Knickstelle unterhalb von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ liegt und das „Unit Risk“ diese Sublinearität nicht abbildet.

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme einer nicht-logarithmischen Skala in „Dot Plots“ aufgetragen. Die größeren blauen Quadrate beschreiben das arithmetische Mittel \pm 1 Standardabweichung (blaue gestrichelte Linien).

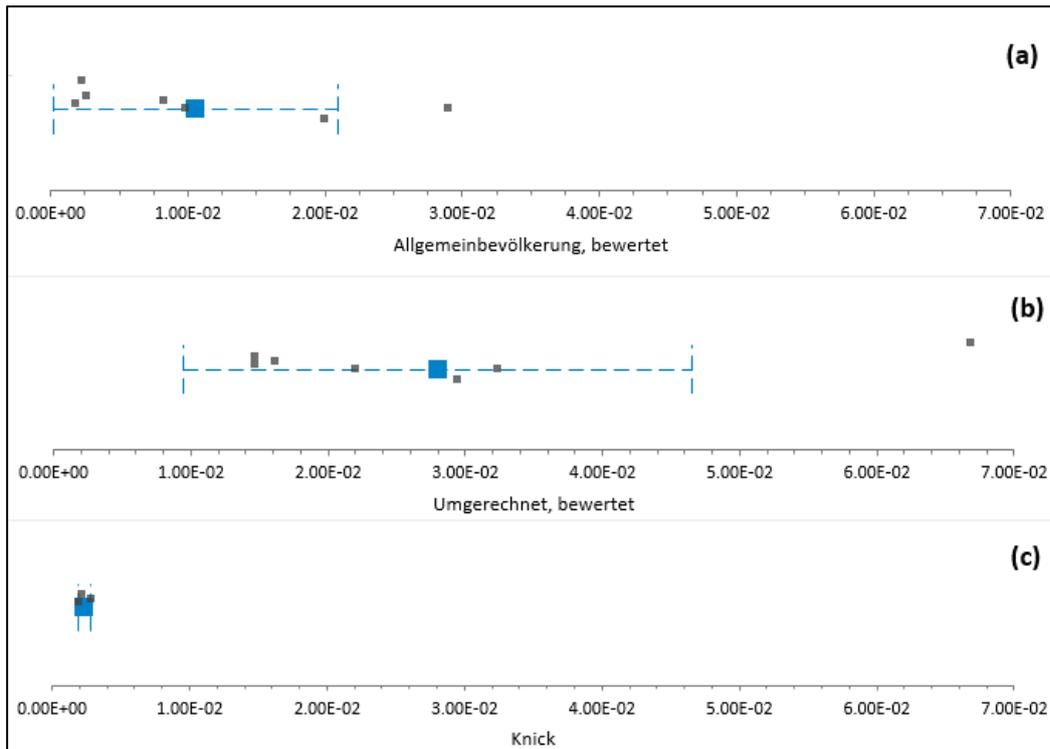


Abbildung 4 Verteilung vorliegender Krebsrisikoschätzungen („Unit Risk“-Werte), die direkt für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden (a), die aus Schätzungen für den Arbeitsplatz umgerechnet (b) und die mittels Knickfunktion (nach Fall (A)) berechnet wurden (c)

Die beiden Abbildungen zeigen, dass

- die unter Anwendung einer Knickfunktion (Fall (A)) abgeleiteten „Unit Risk“-Werte ($2,0 \times 10^{-3}$ bis $2,9 \times 10^{-3}$) innerhalb der Spanne der Werte für die Allgemeinbevölkerung ($1,9 \times 10^{-3}$ bis $2,9 \times 10^{-2}$) liegen, wenngleich am unteren Ende dieses Bereichs;
- das mittlere „Unit Risk“-Werte basierend auf den Abschätzungen für die Allgemeinbevölkerung mit $1,1 \times 10^{-2}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ etwa um den Faktor 2,7 niedriger ist als der mittlere „Unit Risk“ umgerechnet vom Arbeitsplatz ($2,8 \times 10^{-2}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$);
- nahezu alle Risikowerte im Bereich der einfachen Standardabweichungen dieser beiden Mittelwerte liegen ($2,2 \times 10^{-4}$ – $4,7 \times 10^{-2}$).

Die einzigen Ausnahmen stellen folgende „Unit Risk“-Werte dar:

- Bei den Werten, die direkt für die Allgemeinbevölkerung abgeleitet wurden, der Wert in Höhe von $2,9 \times 10^{-2}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ von der ECHA (2013a; 2013b).
- Bei den Werten für die Allgemeinbevölkerung, die aus Schätzungen für den Arbeitsplatz umgerechnet wurden, ein u.a. von Proctor et al. (2021) berichteter Wert in Höhe von $6,7 \times 10^{-2}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (s. Tabelle 4), der von der US-amerikanischen „Occupational Safety

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

and Health Administration“ (OSHA, 2006) auf Basis einer älteren Untersuchung an einer Baltimore-Kohorte (Gibb et al., 2000b) abgeleitet wurde.

Zusammenfassend weist diese Darstellung vorliegender Krebsrisikoschätzungen somit einen relativ engen Bereich der großen Mehrheit der „Unit Risk“-Werte aus.

Insgesamt liegen die Abschätzungen für die Allgemeinbevölkerung etwas niedriger als die Schätzungen, die durch Umrechnung vom Arbeitsplatz erhalten wurden. Da bei der Umrechnung von „Unit Risk“-Werten für den Arbeitsplatz auf die Allgemeinbevölkerung jedoch von einer erheblichen Unsicherheit auszugehen ist, wird den Ableitungen, die direkt für die Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurden, eine größere Relevanz für den hier betrachteten Fall (Exposition der Allgemeinbevölkerung durch die Außenluft) beigemessen. Dies stellt keine Aussage zur Qualität der Risikoschätzungen für den Arbeitsplatz dar.

3.5.2 Schlussfolgerung und Festlegung der ERB

Wie in den vorangehenden Kapiteln dargestellt, liegen zahlreiche ERBs für Chrom(VI)-Exposition und das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, sowohl für die Allgemeinbevölkerung als auch für den Arbeitsplatz vor. Relevante ERBs wurden zusammengestellt. Zunächst wurde in einer qualitativen Betrachtung die Verlässlichkeit der einzelnen Risikoabschätzungen bewertet und lediglich die Risikoabschätzungen weiter betrachtet, für die eine mittlere bis hohe Verlässlichkeit festgestellt wurde.

Nach Umrechnung der Werte vom Arbeitsplatz auf die Allgemeinbevölkerung ergibt sich unter Berücksichtigung aller in den Tabellen 3, 4 und 5 berichteter Werte insgesamt eine Spanne von $1,9 \times 10^{-03}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Wert für die Allgemeinbevölkerung; mittlere und gute Qualität) bis $6,7 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Ableitung für den Arbeitsplatz umgerechnet auf die Allgemeinbevölkerung). Bei diesen beiden Risikowerten handelt es sich um Werte, die auf einzelnen Studien basierend abgeleitet wurden und in der Arbeit von Procter et al. (2021) jeweils im Kontext mit anderen Risikowerten zusammen berichtet wurden, ohne dass Autoren einen Wert präferieren.

Sowohl die neuen Ausarbeitungen der US EPA (2022a) als auch die der ECHA (2013a; 2013b) sind die aktuellsten und umfassendsten Übersichtsarbeiten zu Chrom(VI) und den möglichen Gesundheitsgefahren inklusive der Ableitung einer ERB. Den Ausarbeitungen der ECHA liegt ein systematischer Review (Seidler et al., 2013) zugrunde. Die US EPA führte eine ausführliche Literaturrecherche mit anschließender Bewertung („low“, „medium“ oder „high confidence“) der identifizierten Studien durch. Insgesamt wird die Verlässlichkeit dieser beiden Ausarbeitungen als am höchsten eingeschätzt, wobei die aktuellere von beiden US EPA (2022a) ein „Unit Risk“ von $2,0 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für das Lungenkrebsrisiko nach Chrom(VI)-Exposition in der Allgemeinbevölkerung ausweist.

Dieses „Unit Risk“ der US EPA liegt über dem arithmetischen Mittelwert der Abschätzungen für die Allgemeinbevölkerung, die in der hier vorliegenden Betrachtung berücksichtigt wurden ($1,1 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$; siehe Abbildung 3). Ebenso ergibt sich aus der ERB der ECHA für die Allgemeinbevölkerung ein „Unit Risk“, das über diesem Mittelwert liegt ($2,9 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$). ECHA weist jedoch darauf hin, dass bei Exposition unterhalb von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine lineare Risikoabschätzung zu einer signifikanten Überschätzung des Krebsrisikos führen kann und das

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Krebsrisiko bei Luftkonzentrationen unterhalb von etwa $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ möglicherweise als vernachlässigbar angesehen werden kann (ECHA, 2013a).

Um abzuschätzen, wie groß eine derartige Überschätzung ausfällt, wurde ein sublinearer Verlauf der ERB angenommen. Die Anwendung einer Knickfunktion resultiert hierbei in „Unit Risk“-Werten, die eine Größenordnung niedriger liegen als die „Unit Risk“-Werte nach linearer Extrapolation. Wie in Kapitel 3.5.1.3 und 3.4 dargelegt, gibt es mechanistische, epidemiologische und tierexperimentelle Hinweise darauf, dass für Chrom(VI) ein Schwellenwert für kanzerogenen Effekte bzw. ein sublinearer Verlauf angenommen werden kann. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die einzige Bewertung, die diesen Ansatz unseres Wissens nach aufgreift, die „Bewertungen für die TA Luft Nr.5.2.7.1.1. Krebserzeugende Stoffe“ ist (FoBiG, 2015). In dieser Ausarbeitung wird ein „Unit Risk“ in Höhe von $2,2 \times 10^{-03}$ abgeleitet, welches im Bereich der hier mittels Knickfunktion ermittelten Werte liegt ($2,0 \times 10^{-03}$ bis $2,9 \times 10^{-03}$ pro $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$; Tabelle 6). Im Gegensatz zu den oben zitierten Autoren kommt allerdings die US EPA in ihrer aktuellen Bewertung zu dem Schluss, dass eine lineare Extrapolation vom POD zum Ursprung angebracht ist, *„because a mutagenic MOA for Cr(VI) carcinogenicity [...] is “sufficiently supported in (laboratory) animals” and “relevant to humans”* (US EPA, 2022a). Diese Schlussfolgerung spricht gegen einen sublinearen Verlauf und die Anwendung einer Knickfunktion. Angesichts der Ausarbeitungen der gleichen Autoren zum Thema „nichtkanzerogene Effekte“ im unteren Atemtrakt ist das Festlegen einer Knickstelle bei $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zudem mit erheblichen Unsicherheiten behaftet und somit die Knickableitung nach Fall (B) (Knickstelle unbekannt) vorzunehmen (s. Werte in Tabelle 5).

Insgesamt empfehlen wir, der aktuellen Ausarbeitung der US EPA zu folgen und das „Unit Risk“ von $2,0 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für das Lungenkrebsrisiko nach Chrom(VI) Exposition zu übernehmen, auch wenn insbesondere bei Konzentrationen unterhalb von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ die Möglichkeit einer Überschätzung des Risikos vorliegt.

Zusammenfassend ergeben sich auf Basis der Risikoschätzung der US EPA (2022a) für ein Risiko von $4,5 \times 10^{-05}$ Cr(VI)-Konzentrationen von

- **$2,3 \text{ ng}/\text{m}^3$ bei Annahme einer linearen ERB;**
- $6,7 \text{ ng}/\text{m}^3$ bei Annahme einer sublinearen ERB (Knickfunktion, Fall (B)).

Der Unterschied zwischen beiden Abschätzungen ist gering (Faktor 2,9). Dieser Faktor entspricht weitgehend dem Vorgehen nach Fall (B) (s.o.). Wird eine Knickfunktion nach Fall (B) auf die Risikoabschätzung der ECHA und die des AGS angewendet (s. Tabelle 5), ergibt sich für ein Risiko von $4,5 \times 10^{-05}$ eine Cr(VI)-Konzentration von $4,6 \text{ ng}/\text{m}^3$. Die oben ausgesprochene Empfehlung, der linearen ERB der US EPA zu folgen, sollte somit keine grobe Überschätzung des Risikos darstellen.

Nach LAI (2004) wurde basierend auf dem alten „Unit Risk“ der US EPA ($1,2 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ein Orientierungswert für Chrom (VI) in Höhe von $1,7 \text{ ng}/\text{m}^3$ abgeleitet. Dieser Wert basiert auf dem Berechnungsmodell des LAI zur Berücksichtigung verschiedener krebserzeugender Immissionen bei einem Gesamtrisiko von 1:2500 und entspricht einem Einzelstoffrisiko für Chrom(VI) von $2,1 \times 10^{-05}$ (LAI, 1992; 2004)¹⁰. Bezogen auf das Einzelstoffrisiko ergibt sich auf

¹⁰ Hinsichtlich Grundlagen für veranschlagte Einzelstoff- und Gesamtrisiken im LAI-Berechnungsmodell wird auf diese Quellen verwiesen.

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Basis des alten „Unit Risk“ der US EPA eine Konzentration von 3,75 ng Chrom(VI)/m³ bei einem Risiko von $4,5 \times 10^{-05}$. Wie in folgender Tabelle 7 dargestellt, vermindert sich diese Konzentration auf 2,3 ng Chrom(VI)/m³ allein dadurch, dass die US EPA ihren „Unit Risk“-Wert von $1,2 \times 10^{-02}$ auf $2,0 \times 10^{-02}$ pro µg/m³ erhöht hat.

Wie in der Tabelle dargestellt, beträgt das Einzelstoffrisiko von Chrom(VI) im Berechnungsmodell des LAI $2,1 \times 10^{-05}$. Dieser Wert repräsentiert das Einzelstoffrisiko im Gesamtrisiko für alle betrachteten krebserzeugenden Immissionen von 1:2500 (4×10^{-04}). Die „Unit Risk“-Erhöhung führt für bei diesem Einzelstoffrisiko zu einer Verminderung der damit assoziierten Chrom(VI)-Konzentration von 1,7 auf 1,0 ng/m³.

Unter Annahme eines Anteils von Chrom(VI) an Gesamtchrom von 10 % (Standard wie von LAI verwendet) ergeben sich analog 10-fach höhere Konzentrationen für Gesamtchrom. Der Unterschied zwischen der LAI-Schätzung und der Ableitung in diesem Bericht ist wiederum allein dem höheren „Unit Risk“ der US EPA geschuldet.

Eine Verifizierung der Standard-Annahme von 10 % ist nicht Gegenstand dieses Berichts. Dieser Anteil kann in Abhängigkeit von den konkreten Emissionsquellen eine Variabilität aufweisen. Es liegen allerdings Hinweise darauf vor, dass der Anteil deutlich unter 10 % liegen könnte (Gladtko et al., 2012). Wird ein verminderter Anteil von 5 % veranschlagt, erhöht sich die Gesamtchrom-Konzentration, die einem Risiko von $4,5 \times 10^{-05}$ entspricht, von 23 auf 46 ng/m³. Der Bereich von 23-46 ng/m³ umspannt den LAI-Wert von 37,5 ng/m³. Hinsichtlich der Gesamtchrom-Konzentration bei dem Einzelstoffrisiko im Berechnungsmodell ergibt sich ein analoges Bild: der hier abgeleitete Bereich von 10-20 ng/m³ umfasst den ursprünglichen Wert von 17 ng/m³.

Tabelle 7 Vergleich der Schätzungen des LAI mit den Ableitungen in diesem Bericht

| | LAI | | Dieser Bericht | |
|---|-----------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | Gesamt- risiko | Einzelstoff- risiko | Stan- dard** | Vermin- dert** |
| Basis Unit Risk* | $1,2 \times 10^{-02}$ | $1,2 \times 10^{-02}$ | $2,0 \times 10^{-02}$ | $2,0 \times 10^{-02}$ |
| Konzentration bei Gesamtrisiko 1:2500 für krebs- erzeugende Immissionen – Chrom(VI) (ng/m ³) | 1,7 | Nicht relevant | Nicht relevant | Nicht relevant |
| Konzentration bei Risiko $4,5 \times 10^{-05}$ – Chrom(VI) (ng/m ³) | Nicht relevant | 3,75 | 2,3 | 2,3 |
| Konzentration bei Risiko $2,1 \times 10^{-05}$ – Chrom(VI) (ng/m ³) | Nicht relevant | 1,7 | 1,0 | 1,0 |
| Angenommener Anteil Chrom(VI) an Gesamtchrom | 10 % | 10 % | 10 % | 5 % |
| Konzentration bei Gesamtrisiko 1:2500 für krebs- erzeugende Immissionen – Chrom _{gesamt} (ng/m ³) | 17 | Nicht relevant | Nicht relevant | Nicht relevant |
| Konzentration bei Risiko $4,5 \times 10^{-05}$ – Chrom _{gesamt} (ng/m ³) | Nicht relevant | 37,5 | 23 | 46 |
| Konzentration bei Risiko $2,1 \times 10^{-05}$ – Chrom _{gesamt} (ng/m ³) | Nicht relevant | 17 | 10 | 20 |

* Unit Risk: Risiko pro µg/m³. ** Standardannahme des Anteils Chrom(VI) and Gesamtchrom: 10 %; verminderter Anteil: 5 %.

4 DERMALE EXPOSITION

Zu dermalen Wirkungen von Chromaten liegt eine Reihe von Übersichtsarbeiten: BfR (2007); BLGL (2019); Bocca et al. (2018); Hartwig et al. (2016); IARC (2012); SCHER/SCCP/SCENIHR (2015). Chrom(VI)-Verbindungen stellen eine verbreitete Ursache für ein beruflich oder außerberuflich erworbenes allergisches Kontaktekzem dar (DFG, 2012). Diese Wirkung steht im Fokus von Bewertungen zur Chromatexposition bei Hautkontakt, sind jedoch nicht Gegenstand der hier durchgeführten Literaturstudie zu kanzerogenen Wirkungen.

4.1 Aktueller Kenntnisstand zur Kanzerogenität

Toxikokinetische Untersuchungen am Menschen und an Versuchstieren sowie In-vitro-Studien belegen eine dermale Penetration löslicher Chromate. In-vitro- und In-vivo-Studien weisen nach Angaben der MAK-Kommission außerdem darauf hin, dass die reduktive Kapazität der Haut nicht ausreicht, eine systemische Chromataufnahme durch die Haut vollständig zu verhindern (DFG, 2012).

Auch wenn die dermale Chromatpenetration relativ gering ist, könnte bei dermaler Exposition gegenüber diesen systemisch mutagenen Verbindungen ein Krebsrisiko demnach nicht auszuschließen sein. Nach subkutaner Injektion schwerlöslicher Chromate (Bleichromat, Zinkchromat) wurden bei Ratten lokale Tumoren an der Injektionsstelle beobachtet (IARC, 2012).

In einer Untersuchung an haarlosen weiblichen Mäusen führte die orale Exposition der Tiere mit Kaliumdichromat im Trinkwasser (2,5 oder 5 mg/L) nach 182 Tagen nicht zum Auftreten von Hauttumoren. Nach alleiniger UV-Bestrahlung (1,1 kJ/m²) der Tiere traten in geringem Maße Hauttumoren auf. Die gleichzeitige Behandlung mit Kaliumdichromat im Trinkwasser plus UV-Bestrahlung führte ebenso zur vermehrten Bildung von Hauttumoren wie eine UV-Bestrahlung im Anschluss an eine vorherige orale Exposition mit Kaliumchromat (Davidson et al., 2004). Eine weitere Untersuchung derselben Arbeitsgruppe an weiblichen und männlichen haarlosen Mäusen bestätigte die Befunde der ersten Studie. Außerdem zeigte sich bei den Männchen, dass orale Chromexposition die Zeit bis zum ersten Auftreten von Hauttumoren nach UV-Bestrahlung verkürzte (Uddin et al., 2007). Diese Befunde weisen auf eine mögliche tumorpromovierende oder kokarzinogene Wirkung von Chrom(VI) bei der Entstehung von Hauttumoren unter der Einwirkung von UV-Licht hin.

Eine krebserzeugende Wirkung von Chrom VI nach dermaler Exposition wurde jedoch bislang nicht nachgewiesen. Dementsprechend kam der Ausschuss für Risikobeurteilung (Risk Assessment Committee, RAC) der Europäischen Chemikalienagentur (European Chemicals Agency, ECHA) zu dem Schluss, dass keine Daten vorliegen, die auf ein Krebsrisiko beim Menschen nach dermaler Exposition hinweisen (ECHA (2013a; 2013b)). Auch die US-amerikanische „Agency for Toxic Substances and Disease Registry“ (ATSDR, 2012) kam zu dem Schluss, dass keine Studien am Menschen oder an Tieren vorliegen, die eine krebserzeugende Wirkung nach dermaler Exposition zeigen.

Neuere Studien erbrachten ebenfalls keine Hinweise auf verlässliche Studien, die ein solches Risiko nahelegen, geschweige denn eine Quantifizierung erlauben würden. Beispielweise fand eine neue Bewertung des niederländischen RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Milieu) keine relevanten Hinweise auf ein kanzerogenes Potential an der Haut nach beruflicher Chrom VI-Exposition (den Braver-Sewradj et al., 2021).

4.2 Expositions-Risiko-Beziehungen

Entsprechend der in Kapitel 4.1 beschriebenen Datenlage liegen keine für den dermalen Pfad durchgeführten Krebsrisikoschätzungen vor. Nichtsdestotrotz werden vereinzelt dermale Krebsrisiken berechnet, z.B. in orientierenden Bewertungen von Altlasten und Deponien. Beispielhaft kann hier eine Bewertung des Pennsylvania Department of Health herangezogen werden, die für eine Deponie in diesem US-Bundesstaat durchgeführt wurde¹¹. Im Zuge dieser Bewertung wurden die von der „Agency for Toxic Substances and Disease Registry“ (ATSDR) abgeleiteten „cancer risk evaluation guides“ (CREGs)¹² verwendet, die von der ATSDR aus dem „oral slope factor“ (OSF) berechnet werden¹³. Diese Quelle nennt CREGs nur für den oralen und inhalativen, nicht jedoch für den dermalen Pfad. Gleichwohl wurde der entsprechende Wert bei der Bewertung in Pennsylvania für den dermalen Pfad herangezogen.

Wir halten ein solches Vorgehen für inadäquat, weil

- eine krebserzeugende Wirkung nach dermaler Exposition nicht belegt ist (s.o.) und
- sowohl der alte OSF der kalifornischen EPA (Cal EPA, 2011) als auch der neue OSF der US EPA (2022a) von $0,3 \text{ (mg/kg KG} \times \text{d)}^{-1}$ auf lokalen krebserzeugenden Effekten (Mundraum, Dünndarm) im Tierversuch basieren.

Eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung, wie sie bei einer systemischen, nicht-lokalen Wirkung diskutiert werden könnte, ist auf Basis dieser Daten unseres Erachtens nicht gerechtfertigt.

Zu einer ähnlichen Schlussfolgerung gelangte auch das Scientific Committee Health and Environmental Risks (SCHER) der EU-Kommission in seiner Bewertung von Chromaten in Spielzeug. Nach Einschätzung des Komitees ist zwar zu erwarten, dass die dermale Exposition gegenüber Chrom(VI) aus Spielzeugmaterialien zur systemischen Exposition beiträgt. Da dem Komitee jedoch keine Untersuchungen zu Krebs nach dermaler Anwendung von Chrom(VI)-Verbindungen vorlagen, kann das Krebsrisiko bei dermaler Exposition nicht abgeschätzt werden (SCHER/SCCP/SCENIHR, 2015).

Diese Einschätzung ist dem Ergebnis dieser Literaturstudie nach weiterhin zutreffend.

¹¹ „Health Consultation – Norwood Site“, Pennsylvania Department of Health, September 2022. Verfügbar unter: <https://www.health.pa.gov/topics/Pages/E-Library.aspx>.

¹² Geschätzte Konzentrationen einer Substanz, die zu einem Krebsrisiko von $\leq 1 : 1\,000\,000$ bei einer Exposition über 78 Jahre führen.

¹³ Siehe hierzu das allgemeine Vorgehen der ATSDR: https://www.atsdr.cdc.gov/pha-guidance/conducting_scientific_evaluations/screening_analysis/screening_levels_used_by_ATSDR.html#CancerCVDefinition. Im konkreten Fall wurde der OSF der kalifornischen EPA ($0,5 \text{ (mg/kg KG} \times \text{d)}^{-1}$) von 2011 verwendet (<https://oehha.ca.gov/chemicals/chromium-hexavalent>).

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das chemische Element Chrom (Cr) tritt in der Luft außer in Verbindungen mit der stabilsten Oxidationsstufe +III in Oxo-Verbindungen in der Oxidationsstufe +VI (Cr(VI)) auf. Letztere entstammen in der Umwelt, am Arbeitsplatz und in Cr(VI)-haltigen Produkten weitestgehend anthropogenen Quellen.

Die Konzentration an Gesamt-Chrom (ohne Differenzierung der Oxidationsstufe) in der Atmosphäre liegt in Reinluftgebieten im Bereich von 0,005 bis 2,6 ng/m³, wobei über den Anteil von Chrom(VI) am Gesamtchrom keine Angaben vorliegen. Bei Messungen in Nordrhein-Westfalen wurde bei Gesamt-Chromkonzentrationen im Bereich von etwa 30 bis etwa 260 ng/m³ Cr(VI)-Anteile von unter 5 % ermittelt. An einem verkehrsnahen Standort im österreichischen Wien lag bei Gesamt-Chrom-Konzentrationen im Bereich von etwa 1 bis 60 ng/m³ der Anteil von Cr(VI) am Gesamt-Chrom bei etwa 1 %, wobei im Bereich der niedrigsten Konzentrationen keine Aussage möglich war.

Verbindungen mit Chrom in der Oxidationsstufe +VI haben aus toxikologischer Sicht herausragende Bedeutung, da diese epidemiologischen Untersuchungen an Beschäftigten mit Chromatexposition zufolge nach inhalativer Aufnahme Schädigungen der Atemwege einschließlich Lungentumoren verursachen.

In einer Kohortenstudie an Beschäftigten in der Chromatproduktion wurden bei einer Exposition mit etwa 20 µg CrO₃/m³ (10,4 µg Cr(VI)/m³, Medianwert) nasale Reizungen und Ulzerationen festgestellt. In einer anderen Studie wurden Reizungen und Atrophie der Nasenschleimhaut sowie eine verringerte Lungenfunktion bei Exposition gegenüber Chrom(VI)oxid (CrO₃) am Arbeitsplatz bereits ab Konzentrationen von 2 µg Cr(VI)/m³ verzeichnet. Auf Basis dieser Befunde wurde von der ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US-Behörde zur Registrierung Toxischer Substanzen und Krankheiten) für die chronische Exposition mit gelösten Chrom(VI)-Verbindungen in Aerosolen und Nebeln zum Schutz vor nicht-kanzerogenen Wirkungen eine MRL (Minimal Risk Level) in Höhe von 5 ng Cr(VI)/m³ abgeleitet. Zu einem ähnlichen Ergebnis gelangte auch die US-amerikanische Umweltbehörde EPA, die eine osRfC (organ specific Reference Concentration) für chronische Exposition von 10 ng Cr(VI)/m³ vorgeschlagen hat.

Auch im Tierversuch verursacht Chrom(VI) bei inhalativer Exposition mit chromathaltigen Aerosolen ähnlich wie beim Menschen lokale Effekte in den Atemwegen. Die ATSDR sieht bei inhalativer Exposition gegenüber partikelförmigen Chrom(VI)-Verbindungen Auswirkungen auf die Atemwege als empfindlichsten Endpunkt beim Menschen und hat auf Basis tierexperimenteller Befunde an Ratten eine Benchmarkmodellierung zu diesem Endpunkt durchgeführt. Aus der ermittelten BMCL₁₀ wurde nach Umrechnung in eine HEC (Human equivalent concentration) mit einem Faktor 3 für Inter- und 10 für Intraspeziesvariabilität ein MRL für intermediäre Expositionsdauer (bis ein Jahr) von 300 ng/m³ für eine Exposition mit partikelförmigen Chrom(VI)-Verbindungen abgeleitet. Die ATSDR führt keine Zeitextrapolation durch; bei Berücksichtigung des üblichen Faktors von drei zur Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition ergäbe sich ein Wert von 100 ng Cr(VI)/m³.

Hinsichtlich nicht-kanzeregener Effekte in anderen Organen außerhalb der Atemwege gibt es Hinweise darauf, dass Cr(VI) beim Menschen wahrscheinlich toxische Wirkungen auf andere Organe bzw. Gewebe verursachen kann (Magen-Darm-Trakt, Leber, Blutbild, Immunsystem,

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

männliche Fertilität, Embryonalentwicklung). Allerdings ist mit derartigen Wirkungen erst bei höheren Konzentrationen zu rechnen, so dass die lokalen Wirkungen im (oberen) Atemtrakt die kritischen nicht-karzinogenen Wirkungen darstellen, die bei der inhalativen Exposition gegenüber Chrom(VI)-Verbindungen zu bewerten sind.

Sowohl leicht wasserlösliche als auch schwerlösliche Chrom(VI)-Verbindungen wirken *in vitro* gentoxisch. *In vivo* ist die Datenlage zu gentoxischen Effekten nach Inhalation von Cr(VI)-Verbindungen begrenzt, insgesamt aber nach epidemiologischen und tierexperimentellen Befunden von einer derartigen Wirkung auszugehen.

Epidemiologische Studien haben übereinstimmend über ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Arbeitnehmern berichtet, die in der Chromatproduktion, der Herstellung von Chromatpigmenten oder der Verchromung (bei der Chrom(VI)-Verbindungen eingesetzt werden) tätig sind. Aufgrund dieser Befunde besteht für alle Chrom(VI)-Verbindungen (mit Ausnahme des äußerst schwerlöslichen Bariumchromats) in der EU eine Legaleinstufung als Human-karzinogen. Neuere epidemiologische Untersuchungen erhärten außerdem die Datenlage dahingehend, dass auch die Exposition mit Cr(VI) in Schweißrauchen ein erhöhtes Risiko für Lungenkrebs beinhaltet. Auch im Tierversuch führt die Exposition gegenüber Cr(VI) auf inhalativem Wege zur Entstehung von Lungentumoren.

Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus der Karzinogenese ist davon auszugehen, dass über aktive Transportmechanismen in die Zelle aufgenommene lösliche Cr(VI)-Verbindungen oder phagozytierte schwerlösliche Cr(VI)-haltige Partikel intrazellulär über reaktive Zwischenstufen zu Cr(III)-Verbindungen reduziert werden und daraufhin an die DNA binden. Neben DNA-Addukten wurden auch DNA-Protein- und DNA-DNA-Quervernetzungen nachgewiesen. Im Unterschied zu vielen anderen Metallen scheint im Falle von Chrom(VI) somit die Bildung von DNA-Addukten eine wichtige Rolle bei der Erzeugung genomischer Instabilität und damit letztlich der Tumorbildung zu spielen. Es wird demnach von einer direkten gentoxischen Wirkung von Chrom(VI) ausgegangen. Neuere Studien deuten darauf hin, dass auch epigenetische Veränderungen eine Rolle für den karzinogenen Mechanismus von Chrom(VI)-Verbindungen spielen.

Die US-EPA kommt in ihrer aktuellen Bewertung zu dem Ergebnis, dass ein mutagener „MOA“ (Mode of action) für die krebserzeugende Wirkung von Cr(VI) bei Tieren "hinreichend belegt" und "relevant für den Menschen" ist.

In der Gesamtbewertung der Datenlage lässt sich aus den mechanistischen Daten kein Schwellenwert begründen oder ein solcher aus Dosis-Wirkungs-Beziehungen mit hinreichender Sicherheit identifizieren. Es ist daher hinsichtlich der karzinogenen Wirkung bei Exposition gegenüber Cr(VI)-Verbindungen von einer Expositions-Risiko-Beziehung ohne Schwellenwert auszugehen.

Für eine Quantifizierung des Krebsrisikos nach inhalativer Chrom(VI)-Exposition wurden „Unit Risk“-Werte für die Allgemeinbevölkerung zusammengestellt¹⁴. Die erweiterte Betrachtung basiert auf „Unit Risk“-Werten, denen in der Qualitätsbewertung mindestens eine mittlere

¹⁴ Zusätzliche wurden Krebsrisikoschätzungen für den Arbeitsplatz auf die Allgemeinbevölkerung umgerechnet und in Kapitel 3.5.1 umfassend dargestellt. Aufgrund der Unsicherheit der Umrechnung sind diese, bei gleichzeitigem Vorliegen zahlreicher Schätzungen für die Allgemeinbevölkerung, für die hier interessierende Fragestellung weniger relevant und in dieser Zusammenfassung nicht adressiert.

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Qualität zugewiesen wurde. Hieraus resultiert aus Schätzungen, die mit mittlerer bis hoher Verlässlichkeit bewertet wurden, eine Spanne für das Krebsrisiko von $1,9 \times 10^{-03}$ bis $2,9 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g Chrom(VI)}/\text{m}^3$. Die beiden Schätzungen hoher Qualität ergeben einen engen Bereich mit „Unit Risk“-Werten von $2,0 \times 10^{-02}$ (US EPA) und $2,9 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g Chrom(VI)}/\text{m}^3$ (ECHA). Das „Unit Risk“ der US EPA stellt eine Aktualisierung des 1998 abgeleiteten „Unit Risks“ von $1,2 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g Chrom(VI)}/\text{m}^3$ dar. Ableitungen einer Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) mit einem sublinearen Verlauf anhand der Methodik des ERB-Leitfadens ergeben unter Annahme eines bekannten „Knickpunkts“ 10-fach niedrigere Risiken, sind aber mit erheblichen Unsicherheiten hinsichtlich der Lage des „Knickpunktes“ behaftet. Zusammenfassend wird empfohlen, das „Unit Risk“ der US EPA zu verwenden, welches einer Konzentration von $2,3 \text{ ng Chrom(VI)}/\text{m}^3$ bei einem Risiko von $4,5 \times 10^{-05}$ entspricht. Unter Annahme eines sublinearen Verlaufs mit unbekanntem Knickpunkt ergibt sich für dieses Risiko eine Konzentration von $6,7 \text{ ng Chrom(VI)}/\text{m}^3$. Die Empfehlung, dem linear abgeleiteten Wert der US EPA zu folgen, sollte somit keine grobe Überschätzung des Risikos darstellen.

Im Berechnungsmodell des LAI¹⁵ ergibt sich aufgrund der Erhöhung des „Unit Risks“ der US EPA von $1,2 \times 10^{-02}$ auf $2,0 \times 10^{-02}$ pro $\mu\text{g Chrom(VI)}/\text{m}^3$ eine Verminderung der Chrom(VI)-Konzentration, die mit einem Einzelstoffrisiko von $2,1 \times 10^{-05}$ verbunden ist, von $1,7 \text{ ng}/\text{m}^3$ auf $1,0 \text{ ng}/\text{m}^3$. Unter Annahme eines Anteils von Chrom(VI) am Gesamtchrom von 10 % reduziert sich die Gesamtchrom-Konzentration bei diesem Risikoniveau von $17 \text{ ng}/\text{m}^3$ auf $10 \text{ ng}/\text{m}^3$. Der Anteil von Chrom(VI) am Gesamtchrom dürfte in Abhängigkeit der Emissionsquelle variabel sein. Für die allgemeine Hintergrundbelastung ohne spezifische Emissionsquelle, könnte der Wert von 10 % eine Überschätzung darstellen. Unter Annahme eines Anteils von Chrom(VI) am Gesamtchrom von 5 % liegt die mit einem Einzelstoffrisiko von $2,1 \times 10^{-05}$ assoziierte Konzentration bei $20 \text{ ng Chrom}_{\text{gesamt}}/\text{m}^3$.

Nach übereinstimmender Meinung zahlreicher Gremien und Autoren liegen keine verlässlichen Daten vor, die eine krebserzeugende Wirkung von Chrom VI nach dermaler Exposition nachweisen. Eine ERB für den dermalen Pfad kann daher nicht abgeleitet werden.

¹⁵ Hinsichtlich der Vorgehensweise des LAI, insbesondere auch zur Höhe verschiedener Einzelstoff- und Gesamtrisiken, wird auf Kapitel 3.5 und die dort genannten Quellen verwiesen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- AGS (2014a) Begründung zu Chrom(VI)-Verbindungen. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA). Dortmund. <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/910/910-Chrom-VI.pdf>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014b) Begründung zu Expositions-Risiko-Beziehung für Chrom(VI)-Verbindungen in TRGS 910. Ausgabe: April 2014. Stand: November 2013. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrueendungen-910.html>
- AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2022) Leitfaden zur Quantifizierung von stoffspezifischen Exposition-Risiko-Beziehungen und Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, Stand: 30.09.2022. Arbeitskreis Novellierung des Leitfadens zur ERB-Ableitung im UA III des AGS
- Alvarez CC, Bravo Gómez ME, Hernández Zavala A (2021) Hexavalent chromium: Regulation and health effects. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 65:126729
- Arkema France (2014) Chemical Safety Report, Public Version Chapters 9 + 10. Substance Name: Sodium dichromate. Report No. 2014-08-19 CSR-PI-5.5.2. <https://echa.europa.eu/documents/10162/f0b1af56-4f23-4f97-b187-7f206f4b5031>
- ATSDR (2012) Toxicological profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, Georgia. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp7.pdf>
- Behrens T, Ge C, Vermeulen R, et al. (2023a) Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies (SYNERGY). *International Journal of Cancer* 152:645-660
- Behrens T, Kendzia B, T. B (2023b) Beruflicher Umgang mit den Metallen Chrom und Nickel kann das Erkrankungsrisiko für Lungenkrebs erhöhen. *IPA-Journal* 01:28-30
- BfR (2007) BfR empfiehlt, Allergie auslösendes Chrom (VI) in Lederprodukten streng zu begrenzen. Stellungnahme Nr. 017/2007 des BfR vom 15. September 2006. https://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr_empfiehl_allergie_ausloesendes_chrom_in_lederprodukten_streng_zu_begrenzen.pdf
- Birk T, Mundt KA, Dell LD, et al. (2006) Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 48:426-433
- BLGL (2019) Chrom VI in Bedarfsgegenständen mit Körperkontakt. In: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (BLGL), 2015. https://www.lgl.bayern.de/produkte/bedarfsgegenstaende/bg_koerperkontakt/chrom_bg_koerperkontakt.htm
- Bocca B, Senofonte O, Petrucci F (2018) Hexavalent chromium in tattoo inks: Dermal exposure and systemic risk. *Contact Dermatitis* 79:218-225
- Bonde JP (1990) Semen quality and sex hormones among mild steel and stainless steel welders: a cross sectional study. *Br J Ind Med* 47:508-514
- Braver ER, Infante P, Chu K (1985) An analysis of lung cancer risk from exposure to hexavalent chromium. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 5:365-378
- Browning C, Speer R, Wise J (2017) Molecular Mechanisms of Chromium-Induced Carcinogenesis. In: Mudipalli A, Zelikoff JT (Hrsg) *Essential and Non-essential Metals, Molecular and Integrative Toxicology*. S 143-180.

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

- Caglieri A, Goldoni M, Acampa O, et al. (2006) The effect of inhaled chromium on different exhaled breath condensate biomarkers among chrome-plating workers. *Environmental Health Perspectives* 114:542-546
- Cal EPA, California Environmental Protection Agency (2011) Public Health Goal for Hexavalent Chromium (Cr VI) in Drinking Water. Prepared by Pesticide and Environmental Toxicology Branch; Office of Environmental Health Hazard Assessment; California Environmental Protection Agency; <http://oehha.ca.gov/water/phg/pdf/Cr6PHG072911.pdf>
- Casalegno C, Schifanella O, Zennaro E, Marroncelli S, Briant R (2015) Collate literature data on toxicity of Chromium (Cr) and Nickel (Ni) in experimental animals and humans. *EFSA Supporting Publications* 12:478E
- Cole P, Rodu B (2005) Epidemiologic studies of chrome and cancer mortality: a series of meta-analyses. *Regul Toxicol Pharmacol* 43:225 - 231
- Crump C, Crump K, Hack E, et al. (2003) Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Analysis* 23:1147-1163
- Davidson T, Kluz T, Burns F, et al. (2004) Exposure to chromium (VI) in the drinking water increases susceptibility to UV-induced skin tumors in hairless mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 196:431-437
- DECOS (2016) Hexavalent chromium compounds: Health-based recommendation on occupational exposure limits. Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS) CoUoOEL, , a committee of the Health Council of the Netherlands (HCN). The Hague, The Netherlands. <https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2016/09/30/hexavalent-chromium-compounds/advisory-report-hexavalent-chromium-compounds.pdf>
- den Braver-Sewradj SP, van Benthem J, Staal YCM, Ezendam J, Piersma AH, Hessel EVS (2021) Occupational exposure to hexavalent chromium. Part II. Hazard assessment of carcinogenic effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 126:105045
- Deng Y, Wang M, Tian T, et al. (2019) The Effect of Hexavalent Chromium on the Incidence and Mortality of Human Cancers: A Meta-Analysis Based on Published Epidemiological Cohort Studies. *Frontiers in Oncology* 9
- DesMarias TL, Costa M (2019) Mechanisms of chromium-induced toxicity. *Curr Opin Toxicol* 14:1-7
- DFG (2010) Chrom(VI)-Verbindungen (einatembare Fraktion) (mit Ausnahme von Barium- und Bleichromat). Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 48. Lieferung. Weinheim, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb1854029stad0048>
- DFG (2012) Chrom(VI)-Verbindungen (einatembare Fraktion). Wiley-VCH. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 53. Lieferung. Weinheim, Germany. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/3527600418.mb1854029stad0053>
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2013) MAK- und BAT-Werte-Liste 2013. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 49. WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim
- ECB (2005) European Union Risk Assessment Report. Chromium trioxide, sodium chromate, sodium dichromate, ammonium dichromate, potassium dichromate. Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau,, Office for Official Publications of the

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermalen Aufnahme

- European Communities, Luxembourg.
<https://echa.europa.eu/documents/10162/3be377f2-cb05-455f-b620-af3cbe2d570b>
- ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258
- ECHA (2013a) Application for Authorisation: Establishing a reference dose-response relationship for carcinogenicity of hexavalent chromium. ECHA (European Chemicals Agency), Consortium ETeSS (Expert Team providing scientific support for ECHA). Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13579/rac_carcinogenicity_dose_response_crvi_en.pdf/facc881f-cf3e-40ac-8339-c9d9c1832c32
- ECHA (2013b) Final Report for Hexavalent Chromium. ECHA (European Chemicals Agency), Consortium ETeSS (Expert Team providing scientific support for ECHA). Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland.
https://echa.europa.eu/documents/10162/17233/carcinogenicity_dose_response_cr_vi_report_en.pdf
- ECHA C&L Inventory (2023) Classification and Labelling Inventory: Harmonised Classification - Annex VI of Regulation (EC) No. 1272/2008 (CLP Regulation). In: European Chemicals Agency (ECHA), Annankatu 18, P.O. Box 400, FI-00121 Helsinki, Finland. <http://clp-inventory.echa.europa.eu/>
- EU (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Amtsblatt der Europäischen Union L353/1:1355
- FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (2015) Bewertung für die TA Luft Nr. 5.2.7.1.1 Krebserzeugende Stoffe, 2014-2015. Im Auftrag des Umweltbundesamtes Berlin. Projektnr. Z6-55682/1
- Gibb H, Wang J, O'Leary K, Chen C, Bateson TF, Kopylev L (2020) The effect of age on the relative risk of lung cancer mortality in a cohort of chromium production workers. American Journal of Industrial Medicine 63:774-778
- Gibb HJ, Lees PS, Wang J, Grace O'Leary K (2015a) Extended followup of a cohort of chromium production workers. American Journal of Industrial Medicine 58:905-913
- Gibb HJ, Lees PSJ, Pinsky PF, Rooney BC (2000a) Clinical findings of irritation among chromium chemical production workers. American Journal of Industrial Medicine 38:127-131
- Gibb HJ, Lees PSJ, Pinsky PF, Rooney BC (2000b) Lung cancer among workers in chromium chemical production. American Journal of Industrial Medicine 38:115-126
- Gibb HJ, Lees PSJ, Wang J, Grace O'Leary K (2015b) Extended followup of a cohort of chromium production workers. American Journal of Industrial Medicine 58:905-913
- Gladtko D, Olschewski A, Pfeffer U (2012) Probenahme und Analyse von sechswertigem Chrom in der Außenluft. Gefahrstoffe, Reinhaltung der Luft 72:221-226
- Glaser U, Hochrainer D, Kloppel H, Kuhnen H (1985) Low level chromium (VI) inhalation effects on alveolar macrophages and immune functions in Wistar rats. Arch Toxicol 57:250-256

- Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme
- Glaser U, Hochrainer D, Klöppel H, Oldiges H (1986) Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III)oxide aerosols inhaled by male wistar rats. *Toxicology* 42:219-232
- Glaser U, Hochrainer D, Steinhoff D (1990) Investigation of Irritating Properties of Inhaled CrVI with Possible Influence on Its Carcinogenic Action. In: Seemayer NH, Hadnagy W (Hrsg) *Environmental Hygiene II*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 239-245.
- Hagendorfer H, Uhl M (2007) Chromspeziation in Feinstaub (PM10): Entwicklung eines Routineverfahrens, Einfluss des Verkehrs und toxikologische Relevanz. Umweltbundesamt GmbH, Wien.
<https://www.umweltbundesamt.at/fileadmin/site/publikationen/REP0111.pdf>
- Haney J, Jr. (2015) Consideration of non-linear, non-threshold and threshold approaches for assessing the carcinogenicity of oral exposure to hexavalent chromium. *Regul Toxicol Pharmacol* 73:834-852
- Haney JT, Erraguntla N, Sielken RL, Valdez-Flores C (2012) Development of a cancer-based chronic inhalation reference value for hexavalent chromium based on a nonlinear-threshold carcinogenic assessment. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 64:466-480
- Haney JT, Erraguntla N, Sielken RL, Valdez-Flores C (2014) Development of an inhalation unit risk factor for hexavalent chromium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 68:201-211
- Hartwig A, Heederik D, Kromhout H, et al. (2016) SCOEL/OPIN/2016-086: Chromium(VI) compounds. Opinion from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.
- Hartwig A, Klein C, Kromhout H, Levy L, Papameletiou D, Heederik D (2017) SCOEL/REC/386 Chromium VI compounds : recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. Publications Office.
- Hayes RB, Lilienfeld AM, Snell LM (1979) Mortality in chromium chemical production workers: a prospective study. *International Journal of Epidemiology* 8:365-374
- Health Canada (2016) Guidelines for Canadian Drinking Water Quality (Guideline Technical Document): Chromium. Environment and Climate Change Canada/Health Canada.
<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/publications/healthy-living/chromium/chromium-eng.pdf>
- Hessel EVS, Staal YCM, Piersma AH, den Braver-Sewradj SP, Ezendam J (2021) Occupational exposure to hexavalent chromium. Part I. Hazard assessment of non-cancer health effects. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 126:105048
- Holleman A, Wiberg N (2017) Holleman/Wiberg: Anorganische Chemie. Band 2: Nebengruppenelemente, Lanthanoide, Actinoide, Transactinoide.
- Huvinen M, Uitti J, Oksa P, Palmroos P, Laippala P (2002) Respiratory health effects of long-term exposure to different chromium species in stainless steel production. *Occupational Medicine* 52:203-212
- Huvinen M, Uitti J, Zitting A, et al. (1996) Respiratory health of workers exposed to low levels of chromium in stainlesssteel production. *Occupational and Environmental Medicine* 53:741-747
- IARC (1990) Chromium, Nickel and Welding. IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (World Health Organization). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/mono49.pdf>
- IARC (2012) Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. IARC (International Agency for Research on Cancer), WHO (World Health Organization). IARC Monographs on the Evaluation of

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France.
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C.pdf>

Johanson G, Tinnerberg H (2019) Binding occupational exposure limits for carcinogens in the EU – good or bad? *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*:213-214

Kim H-y, Lee S-b, Jang B-s (2004) Subchronic inhalation toxicity of soluble hexavalent chromium trioxide in rats. *Archives of Toxicology* 78:363-368

LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (1992) Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen. Ministerium für Umwelt Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen

LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (2004) Bericht des Länderausschusses für Immissionsschutz (LAI) „Bewertung von Schadstoffen, für die keine Immissionswerte festgelegt sind - Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung und für die Anlagenüberwachung sowie Zielwerte für die langfristige Luftreinhalteplanung unter besonderer Berücksichtigung der Beurteilung krebserzeugender Luftschadstoffe“. online:
<http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf>

Langard S, Andersen A, Gylseth B (1980) Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. *British Journal of Industrial Medicine* 37:114-120

Langard S, Andersen A, Ravnstad J (1990) Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. An extended observation period. *British Journal of Industrial Medicine* 47:14-19

Langard S, Norseth T (1975) A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments. *British Journal of Industrial Medicine* 32:62-65

Langard S, Vigander T (1983) Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments. *Br J Ind Med* 40:71-74

LANUV (2022) Bericht über die Luftqualität im Jahr 2021. Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz NRW.
https://www.lanuv.nrw.de/fileadmin/lanuv/luft/immissionen/ber_trend/Bericht_ueber_die_Luftqualitaet_im_Jahr_2021.pdf

Levy LS, Martin PA, Bidstrup PL (1986) Investigation of the potential carcinogenicity of a range of chromium containing materials on rat lung. *Br J Ind Med* 43:243 - 256. Cited in TERA (2012)

Levy LS, Venitt S (1986) Carcinogenicity and mutagenicity of chromium compounds: the association between bronchial metaplasia and neoplasia. *Carcinogenesis* 7:831 - 835. Cited in TERA (2012)

Lindberg E, Hedenstierna G (1983) Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function. *Arch Environ Health* 38:367-374

Luippold RS, Mundt KA, Austin RP, et al. (2003) Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup Environ Med* 60:451-457

Malsch PA, Proctor DM, Finley BL (1994) Estimation of a chromium inhalation reference concentration using the benchmark dose method: a case study. *Regul Toxicol Pharmacol* 20:58-82

Mancuso TF (1975) Consideration of chromium as an industrial carcinogen. In: Hutchinson TC (Hrsg) *Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment, Toronto, Canada, 27.-31. October 1975*. Institute for Environmental Studies, S 343-356.

Mancuso TF (1997) Chromium as an industrial carcinogen: Part I. *Am J Ind Med* 31:129-139

Martin Remy A, Robert A, Jacoby N, Wild P (2021) Is Urinary Chromium Specific to Hexavalent Chromium Exposure in the Presence of Co-exposure to Other Chromium Compounds? A

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

Biomonitoring Study in the Electroplating Industry. *Annals of Work Exposures and Health* 65:332-345

Mignini F, Tomassoni D, Traini E, et al. (2009) Immunological pattern alteration in shoe, hide, and leather industry workers exposed to hexavalent chromium. *Environmental Toxicology* 24:594-602

NTP (1997a) Abstract for RACB94014: Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to BALB/c mice (Full study reported in US EPA, 2022). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health. <https://ntp.niehs.nih.gov/publications/abstracts/repro/racb94014/index-99.html>

NTP (1997b) Abstract for RACB94014: Final report on the reproductive toxicity of potassium dichromate (CAS No. 7778-50-9) administered in diet to SD rats (Full study reported in US EPA, 2022). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health. <https://ntp.niehs.nih.gov/publications/abstracts/repro/racb95001/index-102.html>

NTP (1997c) Abstract for RACB95001: Final report on the reproductive Toxicity (Testicular) of Potassium Dichromate (Hexavalent) Administered in Diet to BALB/c Mice (Full study reported in US EPA, 2022). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health. <https://ntp.niehs.nih.gov/publications/abstracts/repro/racb95002/index-103.html>

NTP (2008) Toxicology and Carcinogenesis Studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 Mice (Drinking Water Studies). U.S. Department of Health and Human Services PHS, National Institutes of Health. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr546.pdf

NTP (2021) Report on Carcinogens: Chromium Hexavalent Compounds, CAS No. 18540-29-9. National Toxicology Programm (NTP), Department of Health and Human Services. <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/chromiumhexavalentcompounds.pdf>

NTP (2022) Calcium chromate (13765-19-0). In: Chemical Effects in Biological Systems (CEBS). Research Triangle Park, NC (USA): National Toxicology Program (NTP). Accessed 2022-11-04. https://cebs.niehs.nih.gov/cebs/test_article/13765-19-0

OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2006) Occupational exposure to hexavalent chromium: Final Rule. *Federal Register* February 28 71:10099-10385; https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_id=18599&p_table=federal_register

Park RM, Bena JF, Stayner LT, Smith RJ, Gibb HJ, Lees PS (2004) Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal* 24:1099-1108

Park RM, Stayner LT (2006) A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Analysis* 26:79-88

Pavesi T, Moreira JC (2020) Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans. *Journal of Applied Toxicology* 40:1183-1197

Pesch B, Kendzia B, Pohlabein H, et al. (2019) Exposure to Welding Fumes, Hexavalent Chromium, or Nickel and Risk of Lung Cancer. *American Journal of Epidemiology* 188:1984-1993

Proctor DM, Bhat V, Suh M, Reichert H, Jiang X, Thompson CM (2021) Inhalation cancer risk assessment for environmental exposure to hexavalent chromium: Comparison of margin-of-exposure and linear extrapolation approaches. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 124:104969

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

- Proctor DM, Suh M, Mittal L, et al. (2016) Inhalation cancer risk assessment of hexavalent chromium based on updated mortality for Painesville chromate production workers. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology* 26:224-231
- Roller M (2012) Potentielle Schädlichkeit von Chrom im Trinkwasser: Einordnung der epidemiologischen Befunde zum Krebsrisiko nach Exposition von Populationen gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser und Vorschlag zur Ableitung einer Expositions-Risikobeziehung Umweltbundesamt. Berlin.
https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/gutachten_cr_trinkwasser_2012.pdf
- Roller M, Akkan Z, Hassauer M, Kalberlah F (2006) Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Fb 1078. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund/Berlin/Dresden, Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven
- Saber AT, Jacobsen NR, Hadrup N, Vogel U (2019) Chromium(VI) compounds: Assessment of SCOEL/REC/386. The National Research Centre for the Working Environment (NFA).
<https://at.dk/media/7277/vku-evaluering-chrom.pdf>
- SCHER/SCCP/SCENIHR (2015) Opinion on Chromium VI in toys. Scientific Committee Health and Environmental Risks (SCHER) European Commission.
https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_167.pdf
- Seidler A, Jahnichen S, Hegewald J, et al. (2013) Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 86:943-955
- Shipkowski KA, Sheth CM, Smith MJ, Hooth MJ, White KL, Germolec DR (2017) Assessment of immunotoxicity in female Fischer 344/N and Sprague Dawley rats and female B6C3F1 mice exposed to hexavalent chromium via the drinking water. *Journal of Immunotoxicology* 14:215-227
- Steenland K, Loomis D, Shy C, Simonsen N (1996) Review of occupational lung carcinogens. *Am J Ind Med* 29:474-490
- TCEQ (2014) Hexavalent Chromium (Particulate Compounds). In: Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ), S 1-109.
https://www.tceq.texas.gov/downloads/toxicology/dsd/final/hexavalent_chromium.pdf
- TERA (2012) ITER White Paper - In Support of the Inhalation Cancer Risk Assessment for Hexavalent Chromium. Toxicity Excellence for Risk Assessment (TERA).
<https://tera.org/iter/iterate/chromium.pdf>
- Uddin AN, Burns FJ, Rossman TG, Chen H, Kluz T, Costa M (2007) Dietary chromium and nickel enhance UV-carcinogenesis in skin of hairless mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* 221:329-338
- US EPA (2014a) Preliminary Materials for the Integrated Risk Information System (IRIS), Toxicological Review of Hexavalent Chromium Part 1: Experimental Animal Studies [CASRN 18540-29-9]. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
https://ordspub.epa.gov/ords/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=524795
- US EPA (2014b) Preliminary Materials for the Integrated Risk Information System (IRIS), Toxicological Review of Hexavalent Chromium Part 2: Human, Toxicokinetic, and Mechanistic Studies [CASRN 18540-29-9]. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and

Gesundheitliche Wirkungen von Chrom(VI)-Verbindungen nach inhalativer und dermaler Aufnahme

- Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
https://ordspub.epa.gov/ords/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=524857
- US EPA (2019) Systematic Review Protocol for the Hexavalent Chromium. IRIS Assessment (Preliminary Assessment Materials) [CASRN 18540-29-9]. Integrated Risk Information System, National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
https://ordspub.epa.gov/ords/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=538034
- US EPA (2022a) IRIS Toxicological Review of Hexavalent Chromium [Cr(VI)] [CASRN 18540-29-9]. Integrated Risk Information System, Center for Public Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
https://ordspub.epa.gov/ords/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=545542
- US EPA (2022b) IRIS Toxicological Review of Hexavalent Chromium [Cr(VI)]. Supplemental Information. [CASRN 18540-29-9]. Integrated Risk Information System, Center for Public Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC.
https://ordspub.epa.gov/ords/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=545543
- US EPA, Environmental Protection Agency (1998) Toxicological Review of Hexavalent Chromium. U.S. Environmental Protection Agency, Washington DC
- Vogel N, Murawski A, Schmied-Tobies MIH, et al. (2021) Lead, cadmium, mercury, and chromium in urine and blood of children and adolescents in Germany – Human biomonitoring results of the German Environmental Survey 2014–2017 (GerES V). International journal of hygiene and environmental health 237:113822
- WHO (2009) Inorganic chromium(III) compounds. WHO Press. Concise International Chemical Assessment Document. Geneva, Switzerland.
<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad76.pdf>
- WHO (2013) Inorganic chromium(VI) compounds. WHO Press. Concise International Chemical Assessment Document. Geneva, Switzerland.
<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad78.pdf>
- WHO (2020) Chromium in drinking-water. Background document for development of WHO Guidelines for drinking-water quality. World Health Organization, Geneva, Switzerland.WHO/HEP/ECH/WSH/2020.3.
https://www.who.int/water_sanitation_health/water-quality/guidelines/chemicals/chromium-background-201223.pdf
- WHO, World Health Organization (2000) Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series, No. 91, 2nd ed., Regional Office for Europe, Copenhagen
- Wise JP, Young JL, Cai J, Cai L (2022) Current understanding of hexavalent chromium [Cr(VI)] neurotoxicity and new perspectives. Environment International 158:106877

7 ANHANG 1

Einstufungskriterien für Karzinogene, Keimzell-Mutagene und reproduktionstoxische Stoffe gemäß Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (EU, 2008)

Karzinogene Stoffe:

- **Kategorie 1:**
 - Bekanntermaßen oder wahrscheinlich beim Menschen karzinogen. Ein Stoff wird anhand epidemiologischer und/oder Tierversuchsdaten als karzinogen der Kategorie 1 eingestuft. Die Einstufung eines Stoffes kann weiter wie folgt differenziert werden:
 - Kategorie 1A: Stoffe, die bekanntermaßen beim Menschen karzinogen sind; die Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen beim Menschen;
 - Kategorie 1B: Stoffe, die wahrscheinlich beim Menschen karzinogen sind; die Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen bei Tieren,
 - Kategorie 2: Stoffe mit Verdacht auf karzinogene Wirkung beim Menschen. Die Einstufung erfolgt aufgrund von Nachweisen aus Studien an Mensch und/oder Tier, die jedoch nicht hinreichend genug für eine Einstufung des Stoffes in Kategorie 1A oder 1B sind.

Keimzell-Mutagene:

- **Kategorie 1:**
 - Stoffe, die bekanntermaßen vererbare Mutationen verursachen oder die so angesehen werden sollten, als wenn sie vererbare Mutationen an menschlichen Keimzellen auslösen,
 - Stoffe, die bekanntermaßen vererbare Mutationen in Keimzellen von Menschen verursachen.
- Kategorie 1A:
 - Die Einstufung in die Kategorie 1A beruht auf positiven Befunden aus epidemiologischen Studien an Menschen.
 - Stoffe, die so angesehen werden sollten, als wenn sie vererbare Mutationen an menschlichen Keimzellen auslösen
- Kategorie 1B:
 - positive Befunde von In-vivo-Prüfungen auf vererbare Keimzellmutagenität bei Säugern oder
 - positive Befunde von In-vivo Mutagenitätsprüfungen an Somazellen von Säugern in Verbindung mit Hinweisen darauf, dass der Stoff das Potenzial hat, an Keimzellen Mutationen zu verursachen.
 - positive Befunde von Prüfungen, die mutagene Wirkungen an Keimzellen von Menschen zeigen, allerdings ohne Nachweis der Weitergabe an die Nachkommen.
- Kategorie 2:
 - Stoffe, die für Menschen bedenklich sind, weil sie möglicherweise vererbare Mutationen in Keimzellen von Menschen auslösen können.
 - Einstufungen in Kategorie 2 beruhen auf:
 - positiven Befunden bei Versuchen an Säugern und/oder in manchen Fällen aus In-vitro-Versuchen, die erhalten wurden aus:
 - In-vivo-Mutagenitätsprüfungen an Somazellen von Säugern oder
 - anderen In-vivo-Genotoxizitätsprüfungen an Somazellen, die durch positive Befunde aus In-vitro Mutagenitäts-Prüfungen gestützt werden
 - Hinweis: Stoffe mit positiven Befunden aus In-vitro-Mutagenitäts-Prüfungen bei Säugern, die zudem eine chemische Struktur-Wirkungs-Beziehung zu bekannten Keimzellmutagenen aufweisen, sind auf eine Einstufung als Keimzellmutagen der Kategorie 2 zu prüfen.

Reproduktionstoxische Stoffe:

- **Kategorie 1:**
 - Bekanntermaßen oder wahrscheinlich reproduktionstoxischer Stoffe werden dann als reproduktionstoxisch der Kategorie 1 eingestuft, wenn sie beim Menschen bekanntermaßen die Sexualfunktion und Fruchtbarkeit oder die Entwicklung beeinträchtigen oder wenn Befunde aus Tierstudien, möglichst ergänzt durch weitere Informationen, vorliegen, die die deutliche Annahme erlauben, dass der Stoff die Fähigkeit hat, die menschliche Fortpflanzung beeinträchtigen zu können.
 - Kategorie 1A:
 - Bekanntermaßen reproduktionstoxischer Stoff.
 - Die Einstufung eines Stoffes in die Kategorie 1A beruht weitgehend auf Befunden vom Menschen.
 - Kategorie 1B:
 - Wahrscheinlich reproduktionstoxischer Stoff
 - Die Einstufung eines Stoffes in die Kategorie 1B beruht weitgehend auf Daten aus Tierstudien. Solche Daten müssen deutliche Nachweise für eine Beeinträchtigung der Sexualfunktion und Fruchtbarkeit sowie der Entwicklung bei Fehlen anderer toxischer Wirkungen ergeben; falls sie zusammen mit anderen toxischen Wirkungen auftreten, darf die Beeinträchtigung der Fortpflanzung nicht als sekundäre unspezifische Folge anderer toxischer Wirkungen gelten.
- **Kategorie 2:**
 - Vermutlich reproduktionstoxischer Stoff
 - Stoffe werden dann als reproduktionstoxisch der Kategorie 2 eingestuft, wenn (eventuell durch weitere Informationen ergänzte) Befunde beim Menschen oder bei Versuchstieren vorliegen, die eine Beeinträchtigung der Sexualfunktion und Fruchtbarkeit oder der Entwicklung nachweisen, diese Nachweise aber nicht stichhaltig genug für eine Einstufung des Stoffes in Kategorie 1 sind. Falls Mängel der Studie die Stichhaltigkeit der Nachweise mindern, könnte eine Einstufung in die Kategorie 2 geeigneter sein. Solche Wirkungen müssen bei Fehlen anderer toxischer Wirkungen beobachtet worden sein; treten sie aber zusammen mit anderen toxischen Wirkungen auf, darf die Beeinträchtigung der Fortpflanzung nicht als sekundäre unspezifische Folge anderer toxischer Wirkungen gelten.