

# Kanzerogene Wirkung von Chrom (VI)-Verbindungen

## Wissenschaftliche Datenlage zur BK-Nr. 1103

Thomas Brüning, Beate Pesch, Wolfgang Zschiesche, Peter Welge, Olaf Hagemeyer, Tobias Weiß, Gerhard Schlüter, Eberhard Nies, Frank Bochmann, Roger Stamm, Stefanie Palfner, Dirk Pallapies

Im Folgenden wird der Beitrag „Wissenschaftliche Datenlage zur BK-Nr. 1103 im Hinblick auf die kanzerogene Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen“ von Brüning et al. (2015) aus der Zeitschrift *Arbeitsmedizin Sozialmedizin und Umweltmedizin (ASU)* zusammengefasst. In der Publikation werden für Chrom(VI)-Verbindungen die Erkenntnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen, epidemiologischen Studien und Überlegungen zum toxikologischen Wirkmechanismus dargestellt. Es wird versucht zu klären, inwiefern sich die Studien, die den vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) veröffentlichten spezifischen Krebsrisiko-Berechnungen zugrunde liegen, zur Ableitung eines Orientierungsmaßes im Rahmen der Beurteilung einer Lungenkrebserkrankung nach Chrom-Exposition am Arbeitsplatz im Hinblick auf die BK-Nr. 1103 nutzen lassen.

International besteht Konsens, dass eine Exposition gegenüber hexavalentem Chrom (Cr(VI)) beim Menschen Krebs erzeugen kann. Epidemiologische Studien haben ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach inhalativen Chromexpositionen an Arbeitsplätzen in der Chromaterzeugung gezeigt (siehe z. B. Gibb et al. 2000, Mundt et al. 2002, Luippold et al. 2003). Während die krebserzeugende Wirkung der Exposition gegenüber Cr(VI) qualitativ belegt ist, bereitet die Ableitung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung (in diesem Fall eine Beziehung zwischen Exposition und kanzerogenem Risiko) erhebliche Probleme. Wegen der häufig gleichzeitigen Expositionen der Versicherten gegenüber verschiedenen weiteren Formen von Chrom - insbesondere dem stabileren dreiwertigen Chrom (Cr(III)) - ist die eindeutige Zuordnung von spezieller Ursache und Wirkung allein anhand der epidemiologischen Daten nur schwer möglich.

Der vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) berufene Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) leitet seit 2005 Exposition-Risiko-Beziehungen (ERB) für krebserzeugende Arbeitsstoffe als Präventionsinstrument ab.

Sie dienen dazu, die Lebensarbeitszeitkonzentrationen abzuleiten, die einem zusätzlichen arbeitsbedingten „tolerablen“ beziehungsweise „akzeptablen“ Lebenszeit-Erkrankungsrisiko von 4 : 1.000 beziehungsweise 4 : 10.000 (künftig 4 : 100.000) entsprechen. Während die tierexperimentellen Daten zu Chrom(VI) vom AGS als unzureichend für eine quantitative Risikoabschätzung betrachtet wurden, wurde aufgrund der Unsicherheiten in den vorliegenden epidemiologischen Studien vom AGS keine ERB mit entsprechender Akzeptanz- oder Toleranzkonzentration für Chrom(VI) aufgestellt, sondern ein Wert von  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  als Beurteilungsmaßstab (Schichtmittel, Überschreitungsfaktor 8) festgelegt, der in einer Schutzmaßnahmen-Technische Regel für Gefahrstoffe verankert werden wird. Dieser Wert entspricht näherungsweise einem Risiko von 4 : 1000, ist jedoch aus einer Extrapolation mit relativ hohen Unsicherheiten gewonnen worden.

### Betrachtung von epidemiologischen Studien

Im ASU-Beitrag werden diejenigen epidemiologischen Studien detaillierter betrachtet, in denen Informationen zur Frage der Beziehung zwischen quantitativen Daten zur Cr(VI)-Exposition am Arbeitsplatz und einem Krebsrisiko publiziert wurden; dies sind die „Baltimore-Kohorte“ (Gibb et al. 2000) und die „Painesville-

Kohorte“ (Luippold et al. 2003) sowie eine deutsche Kohorte mit Biomonitoringdaten (Birk et al. 2006):

### „Baltimore-Kohorte“

Die sogenannte „Baltimore-Kohorte“ (Gibb et al. 2000) betrachtet mehr als 4.200 Beschäftigte in der Chromatproduktion aus den Jahren 1945 bis 1974, von denen etwa die Hälfte wiederholt für Risikoschätzungen analysiert wurden. Die Gesamtsterblichkeit der Kohorte im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung der USA war nur leicht und nicht signifikant erhöht. Das Lungenkrebsrisiko (SMR) betrug 1,80 (95% CI 1,49-2,14), basierend auf 122 Fällen. Aufgrund der extrem kurzen Beschäftigungsdauer vieler Beschäftigter in Verbindung mit erheblichen Schwächen in der Abschätzung der Exposition gegenüber Cr(VI) sowie unzureichender quantitativer Informationen über das Rauchverhalten in Kombination mit der Tatsache, dass fast nur Raucher Lungenkrebs entwickelten, ist diese Kohorte für quantitative Expositions-Wirkungs-Abschätzungen nicht geeignet.

### „Painesville-Kohorte“

Die „Painesville-Kohorte“ umfasst 493 Beschäftigte, die in den Jahren 1940-1972 exponiert waren (Luippold et al. 2003). Insgesamt traten 51 Lungenkrebsfälle bis 1997, 25 Jahre nach Schließung der Werke, auf (SMR 2,4, 95% CI 1,8-3,2). Wenngleich in dieser Kohorte eine längere Beschäftigungsdauer als in der „Baltimore-Kohorte“ vorliegt, ist auch die „Painesville-Kohorte“ aufgrund der unpräzisen Cr(VI)-Expositionsabschätzung, der weit überwiegend hohen Cr(VI)-Konzentrationen und insbesondere eines Confoundings durch Rauchen (Adjustierung nicht möglich) sowie durch den Zusatz von Kalk für eine quantitative Exposition-Risiko-Analyse mit Bewertung des Niedrig-Dosis-Bereichs nicht geeignet.

### Studie von Birk et al.

Aufgrund der beschriebenen Probleme der „Baltimore“- und „Painesville“-Kohorten hatte der AGS die einzige Studie mit wiederholten individuellen Expositionsbestimmungen in Form von Biomonitoringdaten, die Studie von Birk et al. (2006), besonders berücksichtigt. Birk et al. (2006) berichten über den deutschen Teil der „multi-plant study“ von Mundt et al. (2002), in den nur Personen eingeschlossen wurden, die ausschließlich nach einer Umstellung zu kalkfreier beziehungsweise kalkarmer Produktion beschäftigt waren. Umfangreiche Biomonitoring-Daten zu Chrom im Urin vor einer Arbeitsschicht wurden zur Ermittlung der lebenslangen Exposition hinzugezogen. In

diesen Betrieben war die Lungenkrebssterblichkeit in der höchsten Belastungskategorie im Vergleich zum Erwartungswert aus der lokalen Bevölkerung mit einer SMR von 2,09 (95% CI 1,08-3,65) erhöht, basierend auf 12 Fällen und ohne Berücksichtigung einer Latenzzeit zwischen Exposition und Diagnose der Krebserkrankung.

Diese Studie weist ebenfalls – neben der geringen Fallzahl – eindeutige Schwachpunkte auf:

Insbesondere gibt es keine spezifische Expositionsabschätzung gegenüber Cr(VI), sondern nur eine Abschätzung der Cr(VI)-Exposition über Chrom-Messungen mittels Biomonitoring im Urin vor und nicht nach einer Arbeitsschicht. Um eine Kontamination zu vermeiden, waren unter der Annahme einer relativ langsamen renalen Chrom-Elimination die Urinproben jeweils zu Schichtbeginn gesammelt worden.

Dennoch kann die Studie von Birk et al. (2006) als die einzige angesehen werden, die einigermaßen verlässliche Angaben zu einer Quantifizierung einer Exposition-Risiko-Beziehung zwischen Cr-Exposition und Lungenkrebs liefert, jedoch nicht präzise zu Cr(VI) selbst.

Nach Auffassung des AGS lässt auch die Studie von Birk et al. (2006) die Ableitung einer belastbaren Dosis-Wirkungs-Beziehung, vor allem im Niedrigdosisbereich, nicht zu. Angesichts der beschriebenen Unsicherheiten lässt sich auch kein exakter Wert angeben, der mit einer Risikoverdoppelung assoziiert ist. Die vorhandene Datenlage liefert für höhere Expositionen, die zu einer Risikoverdopplung führen können, jedoch gewisse Anhaltspunkte für einen korrespondierenden kumulativen Dosiswert.

Betrachtet man die Studie von Birk et al. (2006) näher, lässt sich aber folgende orientierende Berechnung durchführen:

Der Mittelwert in der höchsten Belastungskategorie für Cr(VI) lag bei ca. 400 [ $\mu\text{g}/\text{L} \times \text{Jahre}$ ]. Dividiert man diesen Wert durch 40 Jahre, die Arbeitslebensdauer, so erhält man eine mittlere Urinkonzentration von 10  $\mu\text{g}/\text{L}$ . Daraus ergibt sich nach der EKA-Korrelation (DFG, 1989) eine mittlere Luftkonzentration von 12,5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  Cr(VI) am Arbeitsplatz. Bei 40 Jahren Lebensarbeitszeit entspricht dies einer Dosis von 500 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ ], die mit einem ungefähr verdoppelten Risiko für Lungenkrebs assoziiert wäre.

#### Fazit

Auch unter Berücksichtigung der weiteren wissenschaftlichen Datenlage wird ein Wert von 500 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ ] im Sinne eines Konsenses vorgeschlagen, ab dem die Cr(VI)-Exposition als wesentliche Teilursache einer Lungenkrebserkrankung in der Regel angenommen werden kann. Der Wert von 500 [ $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ ] ist dabei als Orientierungsmaß zu betrachten. Weder ist der Wert als starres Abschneidekriterium zu benutzen noch sollte er als alleiniges Entscheidungskriterium im Berufskrankheitenverfahren nach BK-Nr. 1103 herangezogen werden. Es ist die Aufgabe des qualifizierten arbeitsmedizinischen Gutachters, unter Berücksichtigung aller relevanten Umstände die Plausibilität eines Kausalzusammenhangs zu beurteilen.

#### Die Autoren

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Olaf Hagemeyer, Dr. Dirk Pallapies, PD Dr. Beate Pesch, Prof. Dr. Gerhard Schlüter, Dr. Tobias Weiß, Peter Welge, PD Dr. Wolfgang Zschiesche,**  
IPA

**Dr. Frank Bochmann, Dr. Eberhard Nies, Dr. Roger Stamm**  
Institut für Arbeitsschutz der DGUV (IFA)

**Stefanie Palfner**  
DGUV

Beitrag als PDF



#### Literatur

1. Birk T, Mundt KA, Dell LD, Luippold RS, Miksche L, Steinmann-Steiner-Haldenstaett W, Mundt DJ: Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J Occup Environ Med* 2006; 48: 426-433
2. Brüning T, Pesch B, Zschiesche W, Welge P, Hagemeyer O, Weiß T, Nies E, Bochmann F, Stamm R, Palfner S, Pallapies D: Wissenschaftliche Datenlage zur BK-Nr. 1103 im Hinblick auf die kanzerogene Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen. *ASU* 2015; 09: in press
3. DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft: Alkalichromate-(VI). In: Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR) – Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen (Hrsg.: Drexler H, Hartwig A). *Lo-seblattsammlung*, Weinheim: Wiley-VCH. 4. Lieferung 1989 (Link zur MAK-Collection: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb0ek1d0004/pdf>, letzter Zugriff 13.3.2015)
4. Gibb HJ, Lees PS, Pinsky PF, Rooney BC: Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am J Ind Med* 2000; 38: 115-126
5. Luippold RS, Mundt KA, Austin RP et al.: Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup Environ Med* 2003; 60: 451-457
6. Mundt KA, Dell LD, Austin RP et al.: Collaborative cohort mortality study of four chromate production facilities, 1958 - 1998. Final Report. Prepared for: Industrial Health Foundation, Inc., Pittsburgh, PA. Prepared by: Applied Epidemiology, Inc., Amherst, Massachusetts. September 27, 2002.