

Antimon und seine anorganischen Verbindungen mit Ausnahme von Antimonwasserstoff

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

Keywords

Antimon; anorganisch; Lunge; chronische aktive Entzündung; Genotoxizität; Klastogenität; Kanzerogenität; alveoläre/bronchioläre Lungenkarzinome

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the genotoxicity and carcinogenicity of antimony [7440-36-0] and its inorganic compounds except for stibine.

The critical effects of antimony and its inorganic compounds are the carcinogenic effects on the lung after inhalation exposure in rats and mice; similar effects may be induced in humans. Overall, the available epidemiological studies indicate that antimony and its inorganic compounds have carcinogenic effects on the human lung. However, because the persons examined were exposed to mixtures of substances and no data for concentrations are available, the classification cannot be made on the basis of these studies alone. A recent 2-year carcinogenicity study in male and female rats and mice showed that exposure to antimony trioxide particles causes lung neoplasms. Mice reacted more sensitively than rats, developing neoplastic lesions beginning at the lowest Sb_2O_3 concentration of 3 mg/m^3 (2.5 mg Sb/m^3). As a NOAEC for lung tumours and lung effects cannot be derived from the animal or human data and a NOAEC cannot be determined for possible mechanisms of action, no maximum concentration at the workplace (MAK value) can be established, thereby confirming the classification of antimony and its inorganic compounds in Carcinogen Category 2.

The clastogenicity of inorganic antimony compounds in vitro is well established. In a recent study, exposure to antimony trioxide by inhalation for 12 months increased the number of micronucleated erythrocytes and DNA strand breaks in lung cells in male and female mice, but not in male or female rats. The lowest effective concentration was 3 mg/m^3 and led to increased DNA strand breaks in lung tissue in male mice. Thus, trivalent antimony was shown to induce genotoxic effects in soma cells after inhalation. This, together with evidence that the substance reaches the testes and ovaries, led to the classification of antimony and its inorganic compounds in Germ Cell Mutagenicity Category 3A.

There are still no reliable positive data for sensitizing effects in humans and no positive results from animal experiments or in vitro investigations. Therefore, antimony and its inorganic compounds continue not to be designated with the “Sh” or “Sa” notation.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Antimon und seine anorganischen Verbindungen mit Ausnahme von Antimonwasserstoff. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Mrz;6(1):Doc001. DOI: https://doi.org/10.34865/mb744036d6_1ad

Manuskript abgeschlossen:
14 Apr 2020

Publikationsdatum:
31 Mrz 2021

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2005)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2020)	Kategorie 3 A
BAR-Wert (2019)	0,2 µg Antimon/l Urin^{a)}
CAS-Nr.	7440-36-0

^{a)} einschließlich Antimonwasserstoff

Zu Antimon und seinen anorganischen Verbindungen (einatembare Fraktion) liegt eine Begründung von 2006 vor (Greim 2006).

Antimontrioxid wird als Flammenschutzmittel u. a. in Papier, Tapeten, Stoffen, Möbeln und als Katalysator bei der Herstellung von Polyethylenterephthalat (PET) eingesetzt (NTP 2017).

Da seit der letzten Begründung neue Daten zur Genotoxizität und Kanzerogenität veröffentlicht wurden, wird eine Reevaluierung dieser beiden Endpunkte vorgenommen.

Allgemeiner Wirkungscharakter

Antimonverbindungen werden oral langsam resorbiert und akkumulieren bei inhalativer Exposition in der Lunge. Beim Menschen gibt es nach Exposition gegen Antimontrioxid- oder Antimonerzstaub Anzeichen für eine Erhöhung der Lungenkrebssterblichkeit.

Eine neue Kanzerogenitätsstudie an Ratten und Mäusen zeigt eine kanzerogene Wirkung von Antimontrioxid in der Lunge. Bei Mäusen werden bereits ab der niedrigsten untersuchten Konzentration von 3 mg Antimontrioxid/m³, das entspricht 2,5 mg Sb/m³, Karzinome in der Lunge ausgelöst. Bei dieser Konzentration treten bei 96 % bis 100 % der Ratten und Mäuse aktive chronische Entzündungen in der Lunge sowie weitere Befunde am Atemtrakt auf.

In neuen In-vivo-Genotoxizitätsstudien wird bei Mäusen, jedoch nicht bei Ratten, ein schwach ausgeprägtes klastogenes Potenzial von drei- und fünfwertigen Antimonverbindungen in der Lunge und in peripheren Blutleukozyten beobachtet.

Es liegen keine Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung von Antimon und seinen anorganischen Verbindungen vor.

Wirkungsmechanismus

Die Begründung „Antimon und seine anorganischen Verbindungen (einatembare Fraktion)“ (Greim 2006) bezieht sich auf metallisches Antimon und Verbindungen von Antimon in den Oxidationsstufen +3 und +5. Unter den Antimonverbindungen sind die drei- und fünfwertigen Oxidationsstufen am stabilsten. Die Toxizität hängt von der Oxidationsstufe und der Löslichkeit im Körper ab. Säuger resorbieren sowohl die drei- als auch die fünfwertigen Verbindungen, wobei die fünfwertige Form in vivo zur dreiwertigen reduziert wird. Alle verfügbaren Daten sprechen dafür, dass das

dreiwertige Antimon die unter physiologischen/zellulären Bedingungen stabile Form des Antimons ist, die eine hohe Affinität zu Schwefel hat. Dreiwertiges Antimon reagiert mit Thiolgruppen, insbesondere mit vicinalen Dithiolen, und kann auf diese Weise als Enzyminhibitor wirken. Die Reaktion von dreiwertigem Antimon mit Glutathion führt zu einer Verminderung des Glutathionspiegels in der Leber und kann dadurch zu einer verminderten Glutathionkonjugation von Fremdstoffen führen (Greim 2006).

Zielorgan bei Inhalation ist die Lunge. So führt Antimontrioxid nach zweijähriger Ganzkörperexposition bei Wistar-Han-[CrI:WI (Han)]-Ratten und B6C3F1/N-Mäusen ab 3 mg Antimontrioxid/m³ (2,5 mg Sb/m³) zu alveolären/bronchiolären Lungenadenomen und -karzinomen (NTP 2017).

Anorganische Antimonverbindungen wirken *in vitro* nicht mutagen, aber klastogen. Wie in der Begründung 2006 (Greim 2006) dargestellt, schließt die fehlende mutagene Wirkung eine direkte Reaktion von Antimon mit der DNA aus. Als relevante Mechanismen werden Störungen der DNA-Replikation und -Reparatur genannt (AGS 2018; Grosskopf et al. 2010; Hartwig 2013; Koch et al. 2017). Bereits in der Begründung 2006 (Greim 2006) wird von Hinweisen, dass Antimon ähnlich wie Arsen die Reparatur von DNA-Schäden hemmt, berichtet. Antimontrichlorid hat in humanen A549-Lungenkarzinomzellen ab 250 µM eine Störung der Nukleotid-Exzisionsreparatur von UVC-induzierten Cyclobutan-Pyrimidin-Dimeren zur Folge. Als mögliche Angriffspunkte zeigen sich die Proteine Xeroderma Pigmentosum (XP) Group A (XPA) und Group E (XPE), die an der Nukleotid-Exzisionsreparatur beteiligt sind. Dabei wurde eine Interaktion von Antimon mit der Zinkfinger-Domäne des XPA nachgewiesen, welche essentiell für die Funktion des Proteins ist (Grosskopf et al. 2010). In HeLa S3-Zellen führte Antimontrichlorid ab 50 µM zu einer Beeinträchtigung der Reparatur von γ -Strahlen-induzierten Doppelstrangbrüchen sowie zu einer Störung der Aktivierung der Checkpoint-Kinase Chk1. Die Untersuchung deutet auf eine Beeinflussung beider DNA-Doppelstrangbruch-Reparaturprozesse, der homologen Rekombination und der nicht-homologen Rekombination (non-homologous end-joining), hin (Koch et al. 2017).

Ein weiterer möglicher Mechanismus für die kanzerogene Wirkung ist die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Antimontrioxid induzierte in NB4-, PLB-985- und HeLa-Zellen ab 1 µM ROS sowie Apoptose. Die Daten deuten auf eine Vermittlung über den SEK1/JNK-Signalweg hin (Mann et al. 2006). Unterstützend kommt hinzu, dass eine Genomics-Analyse in humanen HepG2-Zellen ergab, dass Dikaliumbis[(+)-tartrato]diantimonat(III)trihydrat (200 µM) eine ähnliche Veränderung der Genexpression verursacht wie sie auch Substanzen mit einem bekannten Wirkungsmechanismus über die ROS-Bildung induzieren (Kawata et al. 2007). Es wird darauf hingewiesen, dass aufgrund der Verminderung des reduzierenden Potenzials der Zelle durch die Reaktion von dreiwertigem (nicht aber fünfwertigem) Antimon mit Glutathion ein Mechanismus über ROS plausibel erscheint (AGS 2018). Die Affinität zu SH-Gruppen ist bei den dreiwertigen Formen von Antimon und Arsen vorhanden, jedoch bei Antimon im Vergleich zu Arsen aufgrund seines stärker metallischen Charakters höher (Greim 2006).

Es wird zudem diskutiert, dass die verminderte Clearance und die resultierende Partikelbelastung der Lunge zum Mechanismus der Kanzerogenese beitragen können. Es wird angenommen, dass genotoxische Effekte in der Lunge vermutlich erst bei Expositionen zu erwarten sind, bei denen eine Überlastung der Lungenclearance auftritt. Daten, die dies belegen können, liegen jedoch nicht vor. Daten aus In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen weisen auf eine Effektschwelle und auf eine Wirksamkeit bei höheren Konzentrationen hin (AGS 2018). Eine Überlastung der Lungenclearance ist bei der niedrigsten Konzentration in der Kanzerogenitätsstudie nicht gegeben (NTP 2017). Daher kommt auch der als möglichen Mechanismus diskutierten Hypoxie keine Relevanz zu.

Alveoläre/bronchioläre Tumoren der Antimontrioxid-behandelten Ratten zeigen vorwiegend *egfr* (Epidermal Growth Factor Receptor)-Mutationen, während dieser Tumortyp bei Mäusen etwa gleich viele *kras* (Kirsten Rat Sarcoma)- und *egfr*-Mutationen aufweist. Auch beim nichtkleinzelligen Lungenkrebs des Menschen werden üblicherweise Mutationen in *KRAS* und *EGFR* gefunden und treten in einer sich gegenseitig ausschließenden Art und Weise auf. *KRAS* und *EGFR* sind bedeutende Komponenten des Mitogen-Activated-Protein-Kinase-Signalweges. Aus der Assoziation lässt sich folgern, dass veränderte *EGFR*-Signale eine bedeutende Rolle bei der Kanzerogenese der Antimontrioxid-induzierten Lungentumoren bei Ratten und Mäusen spielen (NTP 2017).

Insgesamt sprechen die vorliegenden Daten dafür, einen Schwellenwertmechanismus für die kanzerogene Wirkung anzunehmen (AGS 2018; International Antimony Association 2017).

Toxikokinetik und Metabolismus

Hierzu liegen keine neuen Untersuchungen vor. In der Begründung von 2006 wird eine langsame Resorption nach oraler Gabe oder nach Akkumulation in der Lunge in Abhängigkeit von der Partikelgröße berichtet. Die Ausscheidung erfolgt größtenteils über die Nieren (Greim 2006).

Erfahrungen beim Menschen

Wiederholte Exposition

In einer arbeitsmedizinischen Studie an 60 Beschäftigten, die im Zeitraum von 1972 bis 2017 mindestens zwei Jahre lang in einer von zwei Antimontrioxid-Produktionsstätten beschäftigt waren, traten keine substanzbedingten Befunde bei Lungenfunktionstests (forcierte Vitalkapazität: FVC, Einsekundenkapazität: FEV1, Tiffeneau-Index: FEV1/FVC) in Abhängigkeit des mittleren Antimongehaltes im Urin oder bei Röntgenuntersuchungen des Brustkorbes auf. Wurde die Kohorte in eine Niedrigdosisgruppe mit weniger als 35 µg Antimon/g Kreatinin und eine Hochdosisgruppe mit mindestens 35 µg Antimon/g Kreatinin unterteilt, zeigte die Hochdosisgruppe eine nichtsignifikante Abnahme des Tiffeneau-Index sowie von FEV1. Der Wert von 35 µg Antimon/g Kreatinin entspricht nach einer Gleichung für fünfwertiges Antimon umgerechnet einer Luftkonzentration von etwa 0,5 mg/m³. Die Studie ist aufgrund der geringen Gruppengröße, des Fehlens einer Kontrollgruppe, des relativ jungen Alters der untersuchten Personen und dem Fehlen von Expositionsmessungen nicht für eine quantitative Grenzwertableitung geeignet, zumal es sich um wenig empfindliche Untersuchungsparameter handelt (AGS 2018).

Allergene Wirkung

Die wenigen klinischen Beobachtungen beim Menschen geben keinen Hinweis auf ein nennenswertes kontaktallergenes Potenzial (Greim 2006). Neue Befunde liegen nicht vor.

Genotoxizität

Ein Indikatorrest zeigte nach inhalativer Exposition gegen Antimontrioxid am Arbeitsplatz einen statistisch signifikanten Anstieg Formamidopyrimidin-DNA-Glykosylase-sensitiver oxidativer DNA-Basenschäden in DNA aus Vollblut. Organische Antimonverbindungen, die dreiwertiges Antimon freisetzen, wie Megluminantimonat (N-Methylglucaminantimonat), riefen beim Menschen eine bis neunfache Erhöhung der Mikronukleushäufigkeit in peripheren Lymphozyten hervor (Greim 2006).

Die seit der letzten Begründung veröffentlichten Studien werden im Folgenden beschrieben.

In einer Studie in Ägypten waren 25 männliche Beschäftigte (Alter: 25 bis 56 Jahre), die zwischen drei und 30 Jahre beim Polymerisationsprozess von Polyester einer Fabrik arbeiteten und gegen Antimontrioxid exponiert waren, miteinbezogen. Als Kontrollgruppe dienten 25 gleichaltrige nicht exponierte Beschäftigte. Die Antimonkonzentrationen im Urin der Beschäftigten lagen bei 13 ± 4 µg/l (Bereich: 10 bis 19 µg/l) und die der Kontrollpersonen unter dem Detektionslimit (10 µg/l). Als Maß für DNA-Schäden wurde die Bestimmung apurinischer Stellen in aus Vollblut isolierter DNA eingesetzt. Diese traten vermehrt bei den exponierten Beschäftigten auf und korrelierten mit der Antimonkonzentration im Urin ($r = 0,873$, $p < 0,001$). Hingegen war keine Korrelation zwischen der Anzahl apurinischer Stellen und der gesamten oxidativen Kapazität (erfasst mit der Bestimmung der Plasmaperoxide) festzustellen. Die Autoren schließen daraus, dass die DNA-Schäden nicht auf oxidativen Stress zurückzuführen sind (El Shanawany et al. 2017).

Die Anzahl der untersuchten Beschäftigten ist jedoch viel zu klein und der Untersuchungsumfang zu beschränkt, um Schlussfolgerungen zu möglichen genotoxischen Effekten von Antimon zu ziehen.

An einer US-amerikanischen Studienpopulation ($n = 2307$), deren Teilnehmer älter als 20 Jahre waren und im Rahmen des „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES) zwischen 1999 und 2002 rekrutiert wurden, erfolgte die Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Antimonexposition und Telomerenlänge in Leukozyten. Zur Analyse des Zusammenhangs zwischen der Urinkonzentration von Antimon und der Telomerenlänge wurde eine multivariate lineare Regression eingesetzt. Der geometrische Mittelwert der Antimonkonzentration im Urin lag bei $0,12 \pm 0,0003$ ng/ml. Die Teilnehmer wurden nach den Urin-Antimonkonzentrationen in Quartile eingeteilt: weniger als 0,08; 0,09 bis 0,12; 0,13 bis 0,18 und mehr als 0,18 ng/ml. Nach der Anpassung an mögliche Confounder (Alter, schulische Bildung, Ethnie, Alkoholkonsum, selbstberichteter Raucherstatus, Cotinin im Serum, Körpergewicht, Blei im Urin) wiesen die Individuen des 3. und 4. Quartils im Vergleich zu denen des 1. Quartils (= Referenzquartil) kürzere Telomere in Leukozyten auf (3. Quartil: $-4,78\%$; 95%-Konfidenzintervall (KI): $-8,42$ bis $0,90$; 4. Quartil: $-6,11\%$; 95%-KI: $-11,04$ bis $-1,00$). Es war eine Dosis-Wirkungs-Beziehung festzustellen (p -Wert für den Trend $0,03$). Die mit Antimon assoziierten kürzeren Telomere wurden vor allem durch die Daten der 40- bis 59- und 60- bis 85-Jährigen hervorgerufen. Die Autoren halten den Zusammenhang zwischen den kürzeren Telomeren und den Antimonkonzentrationen im Urin für biologisch plausibel, da bekannt ist, dass Antimon zu oxidativem Stress und Apoptose führt, und beide Effekte mit der Verkürzung von Telomeren assoziiert sind (Scinicariello und Buser 2016).

Kanzerogenität

Die vorliegenden epidemiologischen Studien weisen beim Menschen insgesamt auf eine lungenkanzerogene Wirksamkeit des Antimons hin, können aber aufgrund von Mischexpositionen und fehlenden Konzentrationsangaben nicht für eine Einstufung herangezogen werden (Greim 2006).

Bei Beschäftigten einer britischen Zinnhütte korrelierte die gewichtete kumulative Exposition gegen Antimon mit einer erhöhten Sterblichkeit an Lungenkrebs. Jedoch waren die Beschäftigten ebenfalls gegen Arsen und Blei exponiert, weswegen diese Untersuchung nicht zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung von Antimon herangezogen werden kann. Auch eine Untersuchung des National Health and Nutrition Examination Survey der USA fand bei 7800 Personen keinen Zusammenhang zwischen der Urinbelastung mit Antimon und der Krebshäufigkeit bzw. Krebssterblichkeit innerhalb von sechs Jahren (AGS 2018).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

In der Begründung von 2006 sind zahlreiche Studien beschrieben. Antimontrioxid verursachte bei Ratten nach wiederholter inhalativer Aufnahme (Ganzkörperexposition) Lungenschädigungen, Augenschäden, einen Anstieg der Aktivität der Aspartataminotransferase und der Harnstoffkonzentration im Serum sowie Veränderungen des Blutbildes. Auch bei Kaninchen und Minischweinen bewirkte Antimontrioxid eine Schädigung der Lunge. Nach wiederholter Inhalation von Antimontrisulfid (Ganzkörperexposition) zeigten sich bei Ratten, Kaninchen und Hunden EKG-Veränderungen und somit Schädigungen am Herzen. In einer weiteren Studie waren beim Kaninchen Lunge, Nieren, Leber und Herz die Zielorgane der toxischen Wirkung. Auch Antimonerz führte nach wiederholter Inhalation (Ganzkörperexposition) bei Ratten zu Lungen- und Milzschädigungen sowie Effekten am Auge (Greim 2006).

Als einziges relevantes Zielorgan bei inhalativer Exposition gegen **Antimontrioxid** und **Antimonerz** wird die Lunge angesehen. Die anderen Lokalisationen wurden als möglicherweise spezies- und geschlechtsspezifisch bewertet (AGS 2018; International Antimony Association 2017).

Seit 2006 ist eine neue Inhalationsstudie von NTP (2017) veröffentlicht worden. Es wurden Wistar-Han-[CrI:WI (Han)]-Ratten und B6C3F1/N-Mäuse zwei Wochen oder zwei Jahre lang gegen Antimontrioxid exponiert. Befunde und Inzidenzen sind in den Tabellen 1 und 2 aufgeführt. Die Konzentrationen in der 2-Jahre-Studie betragen 0, 3, 10, 30 mg Sb₂O₃/m³ als Aerosol für beide Spezies. Ab der niedrigsten Konzentration von 3 mg Sb₂O₃/m³ (entspricht 2,5 mg Sb/m³) traten mit hoher Inzidenz Lungenbefunde auf, z. B. wiesen 96 % bis 100 % der Ratten und Mäuse eine chronische aktive Entzündung auf. In der 2-Jahre-Studie wurde bei weiblichen Ratten bereits ab der niedrigsten Konzentration von 3 mg Antimontrioxid/m³ und bei männlichen Ratten ab 10 mg Antimontrioxid/m³ die maximal tolerable Dosis (MTD) erreicht, da hier eine deutliche Körpergewichtsabnahme von mindestens 10 % festzustellen war. Bei männlichen Mäusen traf dies ab 10 mg Antimontrioxid/m³ und bei den weiblichen Mäusen bei der höchsten Konzentration von 30 mg Antimontrioxid/m³ zu (NTP 2017).

Tab. 1 Neue Daten zur Wirkung nach wiederholter inhalativer Verabreichung von Antimontrioxid

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Wistar Han [CrI:WI (Han)], je 5 ♂, ♀	2 Wochen, 0; 3,75; 7,5; 15; 30; 60 mg Sb ₂ O ₃ /m ³ , 6h/Tag, 5 Tage/Woche, Ganzkörperexposition, Reinheit 99,9 % ^{a)} , Aerosol, MMAD = 1,3–1,5 µm ± GSD 1,9	15 mg/m³: NOAEC; ab 30 mg/m³: Entzündung in Lunge ↑, abs. u. rel. Lungengew. ↑ (♀); 60 mg/m³: abs. u. rel. Lungengew. ↑ (♂); Clearance-Halbwertszeit: 73–122 Tage	NTP 2017
Ratte, Wistar Han [CrI:WI (Han)], je 60 ♂, ♀	2 Jahre, 0, 3, 10, 30 mg Sb ₂ O ₃ /m ³ , 6h/Tag, 5 Tage/Woche, Ganzkörperexposition, Reinheit 99,9 % ^{a)} , Aerosol, MMAD = 0,9–1,5 µm ± GSD 1,7–2,2	Inzidenzen nichtneoplastischer Befunde s. Tabelle 2; keine NOAEC; ab 3 mg/m³: LOAEC; dosisabhängig: abnormale Atmung, Zyanose, Magerkeit, abs. u. rel. Lungengew. ↑, ♀: KG ↓ 10 %; 10 mg/m³: ♀: Mortalität ↑ wegen Lungenproteinose, KG ↓ 20 %, ♂: Trend Mortalität ↑ wegen Lungenentzündung und -proteinose; 30 mg/m³: KG ↓ ♂ 20 % u. ♀ 28 %	NTP 2017
Maus, B6C3F1/N, je 5 ♂, ♀	2 Wochen, 0; 3,75; 7,5; 15; 30; 60 mg Sb ₂ O ₃ /m ³ , 6h/Tag, 5 Tage/Woche, Ganzkörperexposition, Reinheit 99,9 % ^{a)} , Aerosol, MMAD = 1,3–1,5 µm ± GSD 1,9	7,5 mg/m³: NOAEC; ab 15 mg/m³: abs. u. rel. Lungengew. ↑ (♀); ab 30 mg/m³: Plattenepithelmetaplasien auf Kehlkopfdeckel ↑; 60 mg/m³: abs. u. rel. Lungengew. ↑ (♂); Clearance-Halbwertszeit: 47–62 Tage	NTP 2017
Maus, B6C3F1/N, je 60 ♂, ♀	2 Jahre, 0, 3, 10, 30 mg Sb ₂ O ₃ /m ³ , 6h/Tag, 5 Tage/Woche, Ganzkörperexposition, Reinheit 99,9 % ^{a)} , Aerosol, MMAD = 0,9–1,5 µm ± GSD 1,7–2,2	Inzidenzen nichtneoplastischer Befunde s. Tabelle 2; 4 keine NOAEC; ab 3 mg/m³: LOAEC; dosisabhängig: abnormale Atmung, Zyanose, Magerkeit, abs. u. rel. Lungengew. ↑; 10 mg/m³: KG ↓ ♂ 10 %; 30 mg/m³: KG ↓ ♂ 25 % u. ♀ 11 %	NTP 2017

^{a)} Arsen ca. 0,019 %, Blei ca. 0,016 %; GSD: geometrische Standardabweichung; MMAD: massenmedianer aerodynamischer Durchmesser

Tab. 2 Inzidenzen nicht neoplastischer Befunde in der 2-Jahre-Inhalationsstudie mit Antimontrioxid an Ratten und Mäusen (NTP 2017)

		Expositionskonzentration (mg Sb ₂ O ₃ /m ³)			
		0	3	10	30
Ratte					
Überlebende	♂	30/50 (60 %)	30/50 (60 %)	28/50 (56 %)	18/50 (36 %)
	♀	39/50 (78 %)	38/50 (76 %)	28/50 (56 %)	20/50 (40 %)
Lunge:					
Fremdkörpereinlagerungen	♂	1/50 (2 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)
	♀	0/50 (0 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)
chronische aktive Entzündung	♂	18/50 (36 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)
	♀	21/50 (42 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)
alveoläre eiternde Entzündung	♂	0/50 (0 %)	12/50 (24 %)	24/50 (48 %)	28/50 (56 %)
	♀	0/50 (0 %)	5/50 (10 %)	6/50 (12 %)	5/50 (10 %)
perivaskuläre zelluläre Lymphozyteninfiltration	♂	3/50 (6 %)	25/50 (50 %)	19/50 (38 %)	9/50 (18 %)
	♀	0/50 (0 %)	18/50 (36 %)	11/50 (22 %)	8/50 (16 %)
Proteinose	♂	0/50 (0 %)	47/50 (94 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)
	♀	0/50 (0 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)
Hyperplasie alveoläres Epithel	♂	4/50 (8 %)	50/50 (100 %)	48/50 (96 %)	49/50 (98 %)
	♀	5/50 (10 %)	50/50 (100 %)	49/50 (98 %)	50/50 (100 %)
Hyperplasie bronchiales Epithel	♂	3/50 (6 %)	34/50 (68 %)	36/50 (72 %)	33/50 (66 %)
	♀	6/50 (12 %)	26/50 (52 %)	25/50 (50 %)	27/50 (54 %)
Fibrose	♂	2/50 (4 %)	50/50 (100 %)	49/50 (98 %)	49/50 (98 %)
	♀	1/50 (2 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	49/50 (98 %)
chronische aktive Arterienentzündung	♂	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	1/50 (2 %)
	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	2/50 (4 %)
Nase:					
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/50 (0 %)	0/49 (0 %)	17/50 (34 %)	40/50 (80 %)
	♀	0/50 (0 %)	5/50 (10 %)	26/50 (52 %)	45/50 (90 %)
Hyperplasie respiratorisches Epithel	♂	6/50 (12 %)	15/49 (30 %)	13/50 (26 %)	25/50 (50 %)
	♀	4/50 (8 %)	6/50 (12 %)	7/50 (14 %)	16/50 (32 %)
Metaplasie respiratorisches Plattenepithel	♂	0/50 (0 %)	0/49 (0 %)	2/50 (4 %)	6/50 (12 %)
	♀	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)	3/50 (6 %)	5/50 (10 %)
Kehlkopf:					
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/50 (0 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)
	♀	0/50 (0 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)
chronische aktive Entzündung	♂	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)
	♀	0/50 (0 %)	8/50 (16 %)	0/50 (0 %)	3/50 (6 %)
Trachea:					
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/50 (0 %)	28/50 (56 %)	43/50 (86 %)	48/50 (96 %)
	♀	0/50 (0 %)	39/50 (78 %)	47/50 (94 %)	49/50 (98 %)
Knochenmark:					
Hyperplasie	♂	0/50 (0 %)	3/50 (6 %)	4/50 (8 %)	8/50 (16 %)
	♀	8/50 (16 %)	5/50 (10 %)	11/50 (22 %)	20/50 (40 %)
Lymphknoten:					
bronchial					
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/41 (0 %)	35/40 (87 %)	45/48 (94 %)	42/47 (89 %)
	♀	0/35 (0 %)	35/36 (97 %)	23/28 (82 %)	36/41 (88 %)
lymphoide Hyperplasie	♂	0/41 (0 %)	21/40 (52 %)	29/48 (60 %)	26/47 (55 %)
	♀	0/35 (0 %)	21/36 (58 %)	9/28 (32 %)	11/41 (27 %)

Tab. 2 (Fortsetzung)

		Expositionskonzentration (mg Sb ₂ O ₃ /m ³)			
		0	3	10	30
Pigmentierung	♂	1/41 (2%)	4/40 (10%)	5/48 (10%)	10/47 (21%)
	♀	14/35 (40%)	12/36 (33%)	8/28 (29%)	18/41 (44%)
mediastinal					
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/42 (0%)	41/45 (91%)	41/49 (84%)	43/49 (88%)
	♀	0/46 (0%)	27/46 (59%)	32/46 (69%)	33/46 (72%)
lymphoide Hyperplasie	♂	1/42 (2%)	24/45 (53%)	30/49 (61%)	26/49 (53%)
	♀	0/46 (0%)	14/46 (30%)	10/46 (22%)	15/46 (33%)
Bauchspeicheldrüse:					
chronische aktive Arterienentzündung	♂	1/50 (2%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)	8/50 (16%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	3/50 (6%)	8/50 (16%)
Arteriennekrose	♂			1/50 (2%)	4/50 (8%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	4/50 (8%)
Mesenterium:					
chronische aktive Arterienentzündung	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	6/50 (12%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	6/50 (12%)
Niere:					
Ansammlung hyaliner Tröpfchen in Tubuli	♂	0/50 (0%)	1/50 (2%)	3/50 (6%)	14/50 (28%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	5/50 (10%)	11/50 (22%)
chronische aktive Arterienentzündung	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	1/50 (2%)	4/50 (8%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)
Nephropathie	♂	41/50 (82%)	41/50 (82%)	40/50 (80%)	38/50 (76%)
	♀	16/50 (32%)	15/50 (30%)	20/50 (40%)	24/50 (48%)
Arterien:					
chronische Entzündung in allen Geweben zusammen	♂	1/50 (2%)	1/50 (2%)	5/50 (10%)	16/50 (32%)
	♀	0/50 (0%)	0/50 (0%)	5/50 (10%)	15/50 (30%)
Augen:					
akute Entzündung Ziliarkörper	♂	0/49 (0%)	0/49 (0%)	1/50 (2%)	6/49 (12%)
	♀	0/49 (0%)	0/50 (0%)	1/49 (2%)	6/49 (12%)
Retina-Atrophie	♂	8/49 (16%)	11/49 (22%)	9/49 (18%)	6/50 (12%)
	♀	6/49 (12%)	21/50 (42%)	18/49 (37%)	19/49 (39%)
Maus					
Überlebende	♂	38/50 (76%)	30/50 (60%)	27/50 (54%)	17/50 (34%)
	♀	36/50 (72%)	31/50 (62%)	26/50 (52%)	15/50 (30%)
Lunge:					
zelluläre Lymphozyten-Infiltration	♂	13/50 (26%)	47/50 (94%)	48/50 (96%)	45/50 (90%)
	♀	7/50 (14%)	37/50 (74%)	37/50 (74%)	26/50 (52%)
Fremdkörper	♂	0/50 (0%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)
	♀	0/50 (0%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)
chronische aktive Entzündung	♂	0/50 (0%)	48/50 (96%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)
	♀	1/50 (2%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)
alveoläre Fibrose	♂	0/50 (0%)	12/50 (24%)	30/50 (60%)	37/50 (74%)
	♀	0/50 (0%)	13/50 (26%)	30/50 (60%)	38/50 (76%)
Entzündung in Pleura	♂	1/50 (2%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)	50/50 (100%)
	♀	1/50 (2%)	40/50 (80%)	47/50 (94%)	48/50 (96%)
Nase:					
Fremdkörper	♂	0/50 (0%)	48/49 (98%)	48/49 (98%)	49/50 (98%)
	♀	1/50 (2%)	44/49 (88%)	45/50 (90%)	48/50 (96%)

Tab. 2 (Fortsetzung)

		Expositionskonzentration (mg Sb ₂ O ₃ /m ³)			
		0	3	10	30
chronische Entzündung Epithel	♂	3/50 (6%)	9/49 (18%)	9/49 (18%)	6/50 (12%)
Plattenepithelmetaplasie respiratorisches Epithel	♀	0/50 (0%)	3/49 (6%)	2/50 (4%)	4/50 (8%)
Thymus:					
zelluläre Depletion	♂	15/41 (37%)	14/38 (37%)	32/43 (74%)	32/39 (82%)
	♀	9/47 (19%)	18/49 (37%)	23/49 (47%)	29/49 (59%)
Knochenmark:					
Hyperplasie	♂	10/49 (20%)	19/50 (38%)	27/48 (56%)	33/50 (66%)
	♀	3/50 (6%)	5/50 (10%)	15/50 (30%)	28/50 (56%)
Milz:					
hämatopoetische Zellproliferation	♂	13/49 (27%)	10/50 (20%)	10/50 (20%)	13/50 (26%)
	♀	17/50 (34%)	19/50 (38%)	20/50 (40%)	35/50 (70%)
Kehlkopf:					
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/50 (0%)	15/50 (30%)	29/50 (58%)	44/50 (88%)
	♀	0/50 (0%)	25/50 (50%)	39/50 (78%)	48/50 (96%)
Hyperplasie respiratorisches Epithel	♂	1/50 (2%)	3/50 (6%)	15/50 (30%)	30/50 (60%)
	♀	2/50 (4%)	0/50 (0%)	14/50 (28%)	18/50 (36%)
Plattenepithelmetaplasie respiratorisches Epithel	♂	0/50 (0%)	0/50 (0%)	8/50 (16%)	18/50 (36%)
	♀	1/50 (2%)	0/50 (0%)	5/50 (10%)	24/50 (48%)
Plattenepithel Hyperplasie	♂	2/50 (4%)	0/50 (0%)	4/50 (8%)	13/50 (26%)
	♀	4/50 (8%)	1/50 (2%)	1/50 (2%)	12/50 (24%)
Trachea:					
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/49 (0%)	3/50 (6%)	1/50 (2%)	20/50 (40%)
	♀	0/50 (0%)	7/50 (14%)	14/50 (28%)	20/50 (40%)
Hyperplasie Epithel	♂	0/49 (0%)	0/50 (0%)	2/50 (4%)	5/50 (10%)
Lymphknoten:					
bronchial					
lymphoide Hyperplasie	♂	2/30 (7%)	21/43 (49%)	26/47 (55%)	13/41 (32%)
	♀	2/41 (5%)	15/47 (32%)	17/48 (35%)	11/49 (22%)
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/30 (0%)	34/43 (79%)	47/47 (100%)	38/41 (93%)
	♀	0/41 (0%)	34/47 (72%)	46/48 (96%)	43/49 (88%)
zelluläre Histiozyten-Infiltration	♂	0/30 (0%)	2/43 (5%)	4/47 (9%)	6/41 (15%)
	♀	0/41 (0%)	2/47 (4%)	7/48 (15%)	7/49 (14%)
mediastinal					
lymphoide Hyperplasie	♂	2/37 (5%)	8/45 (18%)	17/48 (35%)	34/49 (69%)
	♀	0/46 (0%)	3/48 (6%)	16/49 (33%)	18/50 (36%)
Fremdkörpereinlagerungen	♂	0/37 (0%)	32/45 (71%)	42/48 (87%)	48/49 (98%)
	♀	0/46 (0%)	28/48 (58%)	45/49 (92%)	44/50 (88%)
zelluläre Histiozyten-Infiltration	♂	0/37 (0%)	4/45 (9%)	13/48 (27%)	34/49 (69%)
	♀	0/46 (0%)	6/48 (12%)	11/49 (22%)	16/50 (32%)
Herz:					
chronische aktive Entzündung des Epikards	♂	0/50 (0%)	2/50 (4%)	7/50 (14%)	16/50 (32%)
	♀	0/50 (0%)	2/50 (4%)	7/50 (14%)	7/50 (14%)
Vormagen:					
chronische aktive Entzündung	♂	2/50 (4%)	4/50 (8%)	4/49 (8%)	7/50 (14%)
	♀	n. u.	1/50 (2%)	n. u.	3/50 (6%)

n. u.: nicht untersucht

Allergene Wirkung

Aus eingeschränkt validen tierexperimentellen Untersuchungen zur Sensibilisierung hat sich kein Hinweis auf ein nennenswertes kontaktallergenes Potenzial ergeben (Greim 2006).

Diantimontrioxid erwies sich in einem Maximierungstest nach OECD-Prüfrichtlinie 406 aus dem Jahr 2005 am Meer-schweinchen als nicht sensibilisierend. Die intradermale und die topische Induktionsbehandlung wurde mit einer 10%igen bzw. mit einer 50%igen Suspension von Diantimontrioxid in Wasser vorgenommen. Vor der topischen Induktionsbehandlung erfolgte eine 24-stündige Behandlung mit 10 % Natriumdodecylsulfat in Vaseline. Für die 24-stündige Auslösebehandlung diente wiederum eine 50%ige Suspension. Bei den Ablesungen nach 48 und 72 Stunden trat bei keinem der 20 weiblichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen eine Reaktion auf (ECHA 2020).

Genotoxizität

In vitro

In Bakterien wurde mit drei- und fünfwertigen Antimonverbindungen überwiegend keine direkte mutagene Wirkung festgestellt. Auch in Säugetierzellen führten dreiwertige Antimonverbindungen nicht zu Genmutationen (Mauslymphomtest). Hingegen ließ sich eine klastogene Wirkung von dreiwertigen Antimonverbindungen in Humanlymphozyten (DNA-Strangbrüche, Chromosomenaberrationen, Mikronuklei) und Humanleukozyten (Chromosomenaberrationen), humanen Bronchialepithelzellen und Fibroblasten (Mikronuklei) sowie in V79-Zellen (DNA-Strangbrüche, Mikronuklei) und CHO-K1-Zellen (Mikronuklei) nachweisen (Beyersmann und Hartwig 2008; Greim 2006).

Seit der letzten Begründung erschienene Studien zur In-vitro-Genotoxizität sind in [Tabelle 3](#) aufgeführt.

Metallisches Antimon führte im Salmonella-Stamm TA1537 zu einer etwa zweifachen Erhöhung der Revertanzahl ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems bei gerade noch nicht zytotoxischen Konzentrationen. In den Stämmen *S. typhimurium* TA98, TA100 und TA1535 sowie *E. coli* WP2uvrA/pKM101 blieb metallisches Antimon unabhängig vom Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems ohne mutagene Wirkung (Asakura et al. 2009).

In CHO-9-Zellen führte Trimethylantimon(V)dichlorid bis 1000 µM nicht vermehrt zu Schwesterchromatid austauschen. Die Aufnahme in die Zellen lag bei 0,05 % (Dopp et al. 2006).

In den humanen Zelllinien HepG2 und LS-174T wurden mit Antimontrichlorid ab 100 µM (HepG2) bzw. 250 µM (LS-174T) vermehrt Phosphorylierungen des Histons H2AX (γH2AX) nachgewiesen (Kopp et al. 2018). Die Phosphorylierung von H2AX geschieht im Zuge der DNA-Reparatur. Meist sind DNA-Doppelstrangbrüche der Auslöser, aber auch DNA-Schäden während der Proliferation oder der Apoptose können die Phosphorylierung von H2AX bewirken. Um zu beweisen, dass es sich zweifelsfrei um DNA-Doppelstrangbrüche handelt, muss die Kollokalisierung eines zweiten Proteins (z. B. 53BP1) nachgewiesen werden (Rothkamm et al. 2015). Da dies im vorliegenden Fall nicht geschehen ist, wurde hier der Anstieg nicht weiter spezifizierter DNA-Schäden über die γH2AX-Quantifizierung nachgewiesen.

N-Methylglucaminantimonat, das fünfwertiges Antimon enthält, erwies sich in einem Test auf DNA-Strangbrüche (Comet Assay) in Humanlymphozyten bis zu einer Konzentration von 4250 µg Sb/ml als nicht klastogen (Lima et al. 2010).

Während metallisches Antimon in CHL-Zellen ab 25 µg/ml zu Chromosomenaberrationen, vorwiegend zu Chromatidenbrüchen und -austauschen sowie zu einem erhöhten Prozentsatz von Endoreduplikationen führte (Asakura et al. 2009), hatte Trimethylantimon(V)dichlorid in CHO-9-Zellen bis 1000 µM keine derartigen Effekte zur Folge. Die Aufnahme in die Zellen lag bei 0,05 % (Dopp et al. 2006). In diesen Zellen induzierte diese fünfwertige Antimonverbindung auch nicht vermehrt Mikronuklei bis 1000 µM bei einer maximalen Aufnahme von 0,05 % (Dopp et al. 2006).

Tab. 3 Nach 2006 durchgeführte In-vitro-Studien zur Genotoxizität von Antimonverbindungen

Endpunkt	Testsystem	Substanz	Konzentration	wirksame Konzentration	Zytotoxizität	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
						-m.A. +m.A.		
Genmutation (Präinkubation)	S. typhimurium TA1537	metallisches Antimon, 10µm	-m.A.: 0, 500, 750, 1250, 1500, 1750, 2000, 2250µg/Platte, +m.A.: 0, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000µg/Platte, Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: 99%	750µg/Platte	-m.A.: ab 1500µg/Platte +m.A.: ab 2500µg/Platte	+ -	Revertanzahl: 2-fach	Asakura et al. 2009
	S. typhimurium TA98, TA100, TA1535, E. coli WP2uvrA/pKM101	metallisches Antimon, 10µm	0, 39,1-5000 od. 313-1250µg/Platte, Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: 99%	-	-m.A.: TA98: ab 1250µg/Platte, TA100: ab 2500µg/Platte, TA1535: ab 525µg/Platte, WP2uvrA/pKM101: -, +m.A.: TA98: bei 5000µg/Platte, TA100: ab 1250µg/Platte, TA1535: ab 1250µg/Platte, WP2uvrA/pKM101: -	- -		
SCE	CHO-9-Zellen	Trimethylantimon(V)-dichlorid	0, 10, 100, 1000µM, Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: analytischer Grad	-	überlebende Zellen bei 500µM: ca. 80% nach 24h	-	Aufnahme in Zellen: 0,05%	Dopp et al. 2006
Phosphorylierung des Histons H2AX (γH2AX)	Humane Zelllinien HepG2 u. LS-174T (repräsentativ für die Zielorgane Leber u. Colon)	SbCl ₃	0, 10, 50, 100, 250, 500µM, Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: > 95%	HepG2: ab 100µM, LS-174T: bei 250µM	+ ab 250µM	+ -	Induktion von γH2AX: HepG2 bei 100µM: 1,3-fach, LS-174T bei 250µM: 1,6-fach	Kopp et al. 2018
DNA-Strangbrüche (Comet Assay)	Humanlymphozyten	N-Methylglucaminantimonat	0, 1060, 2120, 4250µg Sb(V)/ml, Lösungsmittel: Wasser	-	-	-		Lima et al. 2010
CA	CHL-Zellen	metallisches Antimon, 10µm	-m.A.: 0; 12,5; 25; 50; 100; 200µg/ml, +m.A.: 0; 6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200µg/ml, Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: 99%	ab 25µg/ml	-m.A.: bei 200µg/ml, +m.A.: ab 100µg/ml	+ -	vorwiegend Chromatidenbrüche u. -austausche sowie erhöhter Prozentsatz von Endoreduplikationen, Gaps einzeln erfasst	Asakura et al. 2009

Tab. 3 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Substanz	Konzentration	wirksame Konzentration	Zytotoxizität	Ergebnis		Bemerkung	Literatur
						-m. A.	+m. A.		
CA	CHO-9-Zellen	Trimethylantimon(V)-dichlorid	0, 10, 100, 1000 µM, Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: analytischer Grad	-	überlebende Zellen bei 500 µM: ca. 80% nach 24h	-	n. d.	Aufnahme in Zellen: 0,05%	Dopp et al. 2006
MN	CHO-9-Zellen	Trimethylantimon(V)-dichlorid	0, 250, 500, 750, 1000 µM, Lösungsmittel: DMSO, Reinheit: analytischer Grad	-	überlebende Zellen bei 500 µM: ca. 80% nach 24h	-	n. d.	Aufnahme in Zellen: 0,05%; Elektroporation (Methode zur vorübergehenden Durchlässigkeitserhöhung von Zellmembranen) in hypoosmotischem Puffer: bei 500 µM; Induktion von MN u. 2-fache intrazelluläre Sb-Konzentration; überlebende Zellen > 90%	Dopp et al. 2006

CA: Chromosomenaberrationen; DMSO: Dimethylsulfoxid; m. A.: metabolisches Aktivierungssystem; MN: Mikronuklei; n. d.: nicht durchgeführt; SCE: Schwesterchromatidaustausch

In vivo

Die bereits 2006 bewerteten validen Untersuchungen zur In-vivo-Genotoxizität (Chromosomenaberrationen, Mikronuklei) von Antimontrichlorid und Antimontrioxid ergaben nur negative Ergebnisse. Mit Antimontrichlorid kam es nur bei starker Toxizität und weit oberhalb des LD₅₀-Wertes vermehrt zu DNA-Strangbrüchen in der Milz von Swiss-Mäusen. Die durch Antimontrichlorid und Antimontrioxid induzierten Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen sind aufgrund methodischer Probleme bzw. aufgrund von Verunreinigungen als fraglich anzusehen. Die organischen Antimonverbindungen sowie deren Salze setzen wie die anorganischen Antimonverbindungen Antimon(III) frei und werden daher zur Bewertung der Genotoxizität mit herangezogen. Die orale Verabreichung der organischen Verbindung Antimontris(isooctylthioglycolat) führte nicht zur Bildung von Mikronuklei in Knochenmarkszellen der Maus oder Chromosomenaberrationen in Knochenmarkszellen der Ratte. Die intraperitoneale Verabreichung von Antimonkaliumtartrat und Antimonpiperazintartrat rief jedoch bei Ratten Chromosomenaberrationen im Knochenmark hervor. Die Daten geben insgesamt einen Hinweis auf ein klastogenes Potenzial in vivo (Greim 2006).

Die nach der Veröffentlichung der Begründung von 2006 erschienenen Studien zur In-vivo-Genotoxizität sind in [Tabelle 4](#) aufgelistet. Die Studie von Kirkland et al. (2007) entspricht der Studie von IAOIA 2005 in Greim (2006).

In der umfangreichen Studie des NTP mit Antimontrioxid an Ratten und Mäusen wurden nach einjähriger inhalativer Exposition auch DNA-Strangbrüche in peripheren Blutleukozyten und der Lunge im Comet-Assay bestimmt. Dabei war in der Lunge der männlichen Mäuse ab 3 mg/m³ und bei weiblichen Mäusen bei 30 mg/m³ der Anteil an Tail-DNA 30 bis 50 % höher. Hingegen wurde dieser Effekt in den Leukozyten der Mäuse und bei Ratten in beiden Organen/Geweben bis zur höchsten Konzentration nicht festgestellt (NTP 2017). Die Lunge ist das Zielorgan bei inhalativer Exposition, Antimon wird aber auch nach einiger Zeit in den Erythrozyten nachgewiesen (Greim et al. 2009).

N-Methylglucaminantimonat, das fünfwertiges Antimon enthält, und in vitro in Humanlymphozyten nicht klastogen wirkte (s. oben; Lima et al. 2010), führte bei Swiss-Mäusen nach einmaliger i.p. Gabe ab 213 mg Sb(V)/kg KG zu DNA-Strangbrüchen in peripheren Blutleukozyten und exsudierten peritonealen Makrophagen sowie zur Induktion von Mikronuklei in Knochenmarkszellen. Im paarweisen Vergleichstest der Gruppen untereinander ergab sich für beide Parameter keine statistische Signifikanz, woraus die Autoren auf keine Dosisabhängigkeit schlossen. Die Autoren heben die Reduktion des fünfwertigen zu dreiwertigem Antimon für die genotoxische Wirkung hervor (Lima et al. 2010).

In der Studie des NTP an Ratten und Mäusen wurden nach einjähriger inhalativer Exposition auch Mikronuklei in peripheren Blutleukozyten untersucht. Dabei kam es bei männlichen und weiblichen Mäusen bei 30 mg/m³ zu einem auf das 1,3-Fache erhöhten Anteil von peripheren Blutleukozyten mit Mikronuklei. Bei Ratten hingegen trat dieser Effekt bis zur höchsten Konzentration nicht auf und der Prozentsatz der Retikulozyten im peripheren Blut verblieb durch die Behandlung unverändert (NTP 2017). Bei den Mäusen wurde eine erhöhte Erythropoese sowie histologisch Hyperplasie im Knochenmark festgestellt. Das heißt, es kam zu schnellen Zellteilungen, was eine vermehrte Fehlerrate nach sich ziehen kann. Dies würde auf eine indirekte Bildung der Mikronuklei hindeuten. Falls die In-vitro-Ergebnisse negativ sind, ist einer Expertengruppe zufolge bei einer erhöhten Erythropoese die Induktion von Mikronuklei als falsch positiv zu werten (Tweats et al. 2007). Antimonverbindungen haben sich in vitro jedoch als klastogen gezeigt, so dass in der NTP-Studie bei den Mäusen für die Mikronuklei-Induktion ein Substanzeffekt anzunehmen ist.

Tab. 4 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von anorganischen Antimonverbindungen

Testsystem, Organ	Spezies, Stamm, Anzahl, Geschlecht	Substanz	Dosis/Konzentration, Applikation	Exposition, Probenahme	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
DNA-Strangbrüche (Comet Assay), periphere Blutleukozyten, Lunge	Ratte, Wistar Han [CrI:WI (Han)], je 10 ♂ u. ♀	Sb ₂ O ₃	0, 3, 10, 30 mg/m ³ , Aerosol, Ganzkörper-Exposition, Reinheit: > 99,9 %	12 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche	-		NTP 2017
DNA-Strangbrüche (Comet Assay), periphere Blutleukozyten, Lunge	Maus, B6C3F1/N, je 10 ♂ u. ♀	Sb ₂ O ₃	0, 3, 10, 30 mg/m ³ , Aerosol, Ganzkörper-Exposition, Reinheit: > 99,9 %	12 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche	Lunge: + Leukozyten: -	Lunge: Prozensatz Tail-DNA: ♂: ab 3 mg/m ³ ↑ (3 mg/m ³ : 1,3-fach, 10 mg/m ³ : 1,3-fach, 30 mg/m ³ : 1,5-fach), ♀: bei 30 mg/m ³ : 1,4-fach	NTP 2017
DNA-Strangbrüche (Comet Assay), periphere Blutleukozyten, exsudierte peritoneale Makrophagen	Maus, Swiss, je 5 ♂ u. ♀	N-Methylglucaminantimonat	0, 213, 425, 850 mg Sb(V)/kg KG, i.p., Vehikel: Wasser	einmalig, Probenahme: 3 h (Makrophagen) bzw. 24 h (Leukozyten) nach Dosierung	+	ab 213 mg/kg KG, Leukozyten: DNA Damage Score: 2,8-fach bei 213 mg/kg KG; 2,9-fach bei 425 mg/kg KG; 3,1-fach bei 850 mg/kg KG; im paarweisen Vergleichstest der Gruppen untereinander keine statistische Signifikanz, woraus die Autoren auf keine Dosisabhängigkeit schließen	Lima et al. 2010
CA, Knochenmark	Ratte, SD, je 6 ♂ u. ♀	SbCl ₃	0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: HPMC/ Polysorbat, Reinheit: 99,93 %	21 Tage, Probenahme: 24 h nach letzter Dosierung	-	KG-Zunahme ↓ um mindestens 10 %	IAOIA 2005 in Greim 2006; Kirkland et al. 2007
MN, periphere Blutleukozyten	Ratte, Wistar Han [CrI:WI (Han)], je 10 ♂ u. ♀	Sb ₂ O ₃	0, 3, 10, 30 mg/m ³ , Aerosol, Ganzkörper-Exposition, Reinheit: > 99,9 %	12 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche	-	Prozensatz Retikulozyten im peripheren Blut nicht verändert	NTP 2017
MN, periphere Blutleukozyten	Maus, B6C3F1/N, je 10 ♂ u. ♀	Sb ₂ O ₃	0, 3, 10, 30 mg/m ³ , Aerosol, Ganzkörper-Exposition, Reinheit: > 99,9 %	12 Monate, 6 h/Tag, 5 Tage/Woche	+	♂ u. ♀: bei 30 mg/m ³ (Verhältnis von NCE mit MN/ NCE: 1,3-mal so hoch)	NTP 2017
MN, Knochenmark	Ratte, SD, je 6 ♂ u. ♀	SbCl ₃	0, 250, 500, 1000 mg/kg KG u. Tag, Gavage, Vehikel: HPMC/ Polysorbat, Reinheit: 99,93 %	21 Tage, Probenahme: 24 h nach letzter Dosierung	-	KG-Zunahme ↓ um mindestens 10 %	IAOIA 2005 in Greim 2006; Kirkland et al. 2007

Tab. 4 (Fortsetzung)

Testsystem, Organ	Spezies, Stamm, Anzahl, Geschlecht	Substanz	Dosis/Konzentration, Applikation	Exposition, Probenahme	Ergebnis	Bemerkung	Literatur
MN, Knochenmark	Maus, Swiss, je 5 ♂ u. ♀	N-Methylglucaminantimonat	0, 213, 425, 850 mg Sb(V)/kg KG, i.p., Vehikel: Wasser	einmalig, Probenahme: 24 h nach Dosierung	+	ab 213 mg/kg KG, Anteil an polychromatischen Erythrozyten mit MN: 1,8-fach bei 213 mg/kg KG; 2,2-fach bei 425 mg/kg KG; 2,6-fach bei 850 mg/kg KG; im paarweisen Vergleichstest der Gruppen untereinander keine statistische Signifikanz, woraus die Autoren auf keine Dosisabhängigkeit schließen, PCE/NCE-Verhältnis unverändert	Lima et al. 2010

CA: Chromosomenaberrationen; HPMC: Hydroxypropylmethylcellulose; MN: Mikronuklei; NCE: normochromatische Erythrozyten; PCE: polychromatische Erythrozyten; SD: Sprague Dawley

Fazit

Die Klastogenität von Antimonverbindungen *in vitro* ist gut belegt. Die neuen *In-vivo*-Studien zeigen ein schwach ausgeprägtes klastogenes Potenzial von Antimonverbindungen bei Mäusen, jedoch nicht bei Ratten auf (Lima et al. 2010; NTP 2017). In der Inhalationsstudie des NTP ist nach 12-monatiger Exposition bei männlichen Mäusen ab 3 mg/m³ und bei weiblichen Mäusen bei 30 mg/m³ der Anteil der Tail-DNA in der Lunge um 30 bis 50 % erhöht, nicht jedoch in Leukozyten. Bei männlichen und weiblichen Mäusen tritt zudem ein 1,3-mal so hoher Anteil von peripheren Blutleukozyten mit Mikronuklei bei 30 mg/m³ auf (NTP 2017).

Kanzerogenität

In der Begründung von 2006 werden ausführlich mehrere Studien beschrieben. So verursachten Antimontrioxid und Antimonerzstaub Lungentumoren bei weiblichen Ratten. In zwei Kanzerogenitätsstudien wurde bei Ratten jeweils nach einjähriger Exposition gegen Antimontrioxid bei 4,2 mg/m³ bzw. 45 bis 46 mg/m³ eine statistisch signifikant erhöhte Inzidenz an Lungentumoren hervorgerufen. Auch Antimonerzstaub (46 % Antimon, vorwiegend als Antimontrisulfid) führte zu einer statistisch signifikant erhöhten Lungenkrebhäufigkeit bei Ratten. In einer weiteren Studie konnte bei weiblichen Ratten nach einjähriger Exposition gegen 4,5 mg Antimontrioxid/m³ und einer einjährigen Nachbeobachtungszeit keine erhöhte Tumorinzidenz festgestellt werden. Dies wurde damit erklärt, dass die Expositions- und auch die Überlebenszeit der Tiere kürzer und die Lungenbelastung mit Antimon geringer war. Insgesamt ergab sich hieraus das Bild, dass die Langzeitinhalation von Antimontrioxid in Konzentrationsbereichen von 5 bis 50 mg/m³ bei weiblichen Ratten Lungentumoren induzieren kann (Greim 2006).

Seit der Begründung von 2006 ist eine neue Kanzerogenitätsstudie veröffentlicht worden. In dieser Inhalationsstudie mit Antimontrioxid an Wistar-Han-[CrI:WI (Han)]-Ratten und B6C3F1/N-Mäusen (siehe Tabelle 5) kam es ab der niedrigsten untersuchten Konzentration von 3 mg Antimontrioxid/m³ (entspricht 2,5 mg Sb/m³) zu einer konzentrationsabhängig erhöhten Inzidenz der Summe von alveolären/bronchiolären Adenomen oder Karzinomen bei Mäusen. Bei männlichen Ratten zeigte sich ein positiver Trend, der jedoch nicht statistisch signifikant war, bei weiblichen Ratten wurden ausschließlich Adenome in der Lunge beobachtet. Mäuse erwiesen sich im Vergleich zu Ratten als empfindlicher für die kanzerogene Wirkung in der Lunge. Bei dieser Spezies war die Inzidenz an alveolären/bronchiolären Karzinomen ab der niedrigsten Konzentration erhöht. Bei Ratten wurden auch eine erhöhte Inzidenz von Hyperplasien des Nebennierenmarks und gutartige sowie maligne Phäochromozytome in der Nebenniere festgestellt. Bei männlichen Mäusen traten Histiozytose oder Fibrosarkome an der Haut und bei Kombination aller Organe eine erhöhte

Inzidenz maligner Lymphome auf (NTP 2017). Die Befunde an der Nebenniere bei Ratten werden als nicht übertragbar auf den Menschen angesehen (AGS 2018; Greim et al. 2009; Laube et al. 2019).

Tab. 5 Studien zur Kanzerogenität von Antimontrioxid

Autor:	NTP 2017				
Stoff:	Antimontrioxid, Reinheit: 99,9%				
Spezies:	Ratte, Wistar Han [CrI:WI (Han)], je 50 ♂, ♀				
Applikation:	Inhalation				
Konzentration:	0, 3, 10, 30 mg Antimontrioxid/m ³ (0; 2,5; 8,4; 25 mg Sb/m ³)				
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag				
Toxizität:	ab 3 mg/m ³ (siehe Tabelle 1)				
		Expositionskonzentration (mg/m ³)			
		0	3	10	30
Überlebende	♂	30/50 (60 %)	30/50 (60 %)	28/50 (56 %)	18/50 (36 %)
	♀	39/50 (78 %)	38/50 (76 %)	28/50 (56 %)	20/50 (40 %)
Tumoren und Präneoplasien					
Lunge:					
Metaplasie alveoläres Plattenepithel	♂	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)
	♀	0/50 (0 %)	5/50 (10 %)	3/50 (6 %)	1/50 (2 %)
alveoläre/bronchioläre Adenome	♂ ^{a)}	3/50 (6 %)	4/50 (8 %)	6/50 (12 %)	8/50 (16 %)
	♀	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)	6/50 (12 %)*	5/50 (10 %)*
alveoläre/bronchioläre Karzinome	♂	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)	0/50 (0 %)
alveoläre/bronchioläre Adenome od. Karzinome	♂	3/50 (6 %)	4/50 (8 %)	8/50 (16 %)	8/50 (16 %)
zystisches keratinisierendes Epitheliom od. Plattenepithelkarzinome ^{b)}	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	3/50 (6 %)
Nebennierenmark:					
Hyperplasie	♂	1/49 (2 %)	2/50 (4 %)	4/49 (8 %)	8/50 (16 %)*
	♀	0/49 (0 %)	0/49 (0 %)	3/49 (6 %)	5/50 (10 %)*
benigne Phäochromozytome	♂	1/49 (2 %)	0/50 (0 %)	2/49 (4 %)	7/50 (14 %)*
	♀	0/49 (0 %)	2/49 (4 %)	2/49 (4 %)	6/50 (12 %)**
benigne od. maligne Phäochromozytome	♀	0/49 (0 %)	2/49 (4 %)	2/49 (4 %)	7/50 (14 %)**

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

^{a)} Historische Kontrolle: Inhalationsstudien 4/150, 2,7 % ± 3,1 %, 0–6 %; alle Applikationsarten 4/299, 1,3 % ± 2,4 %, 0–6 %

^{b)} Historische Kontrolle: Inhalationsstudien 0/150; alle Applikationsarten 0/300

Autor:	NTP 2017			
Stoff:	Antimontrioxid, Reinheit: 99,9%			
Spezies:	Maus, B6C3F1/N, je 50 ♂, ♀			
Applikation:	Inhalation			
Konzentration:	0, 3, 10, 30 mg Antimontrioxid/m ³ (0; 2,5; 8,4; 25 mg Sb/m ³)			
Dauer:	2 Jahre, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag			
Toxizität:	ab 3 mg/m ³ (siehe Tabelle 1)			

Tab. 5 (Fortsetzung)

		Expositionskonzentration (mg/m ³)			
		0	3	10	30
Überlebende	♂	38/50 (76 %)	30/50 (60 %)	27/50 (54 %)	17/50 (34 %)
	♀	36/50 (72 %)	31/50 (62 %)	26/50 (52 %)	15/50 (30 %)
Tumoren und Präneoplasien					
Lunge:					
Hyperplasie alveoläres Epithel	♂	6/50 (12 %)	39/50 (78 %)**	45/50 (90 %)**	49/50 (98 %)**
	♀	1/50 (2 %)	36/50 (72 %)**	49/50 (98 %)**	48/50 (96 %)**
Hyperplasie bronchioläres Epithel	♂	0/50 (0 %)	32/50 (64 %)**	44/50 (88 %)**	44/50 (88 %)**
	♀	1/50 (2 %)	34/50 (68 %)**	48/50 (96 %)**	45/50 (90 %)**
alveoläre/bronchioläre Adenome	♂ ^{a)}	10/50 (20 %)	14/50 (28 %)	9/50 (18 %)	14/50 (28 %)
	♀ ^{d)}	1/50 (2 %)	10/50 (20 %)**	19/50 (38 %)**	8/50 (16 %)**
alveoläre/bronchioläre Karzinome	♂ ^{b)}	4/50 (8 %)	18/50 (36 %)**	20/50 (40 %)**	27/50 (54 %)**
	♀ ^{e)}	2/50 (4 %)	14/50 (28 %)**	11/50 (22 %)**	11/50 (22 %)**
alveoläre/bronchioläre Adenome od. Karzinome	♂ ^{c)}	13/50 (26 %)	29/50 (58 %)**	28/50 (56 %)**	34/50 (68 %)**
	♀ ^{f)}	3/50 (6 %)	22/50 (44 %)**	27/50 (54 %)**	18/50 (36 %)**
Haut:					
faserförmige Histiozytose	♂	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	1/50 (2 %)	4/50 (8 %)
faserförmige Histiozytose od. Fibrosarkome	♂	0/50 (0 %)	1/50 (2 %)	3/50 (6 %)	4/50 (8 %)
Plattenepithelkarzinome	♀	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	0/50 (0 %)	2/50 (4 %)
Alle Organe: maligne Lymphome	♀	7/50 (14 %)	17/50 (34 %)	20/50 (40 %)	27/50 (54 %)

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

^{a)} Historische Kontrolle: Inhalationsstudien 35/250, 14 % ± 3,7 %, 10–20 %; alle Applikationsarten 83/550, 15,1 % ± 5,9 %, 8–26 %^{b)} Historische Kontrolle: Inhalationsstudien 42/250, 16,8 % ± 5,4 %, 8–22 %; alle Applikationsarten 75/550, 27,6 % ± 2,6 %, 26–32 %^{c)} Historische Kontrolle: Inhalationsstudien 69/250, 27,6 % ± 2,6 %, 26–32 %; alle Applikationsarten 147/550, 26,7 % ± 6,5 %, 16–38 %^{d)} Historische Kontrolle: Inhalationsstudien 12/249, 4,8 % ± 2,7 %, 2–8 %; alle Applikationsarten 27/549, 4,9 % ± 3,5 %, 0–10 %^{e)} Historische Kontrolle: Inhalationsstudien 17/249, 6,8 % ± 3,7 %, 2–10 %; alle Applikationsarten 24/549, 4,4 % ± 3,5 %, 0–10 %^{f)} Historische Kontrolle: Inhalationsstudien 28/249, 11,3 % ± 5,5 %, 6–18 %; alle Applikationsarten 50/549, 9,1 % ± 5,2 %, 2–18 %

Bewertung

Kritischer Effekt von Antimon und seinen anorganischen Verbindungen ist die Wirkung an der Lunge bei inhalativer Exposition, die bei Ratte und Maus zu Lungentumoren führt und beim Menschen möglicherweise ähnlich wirkt.

Krebserzeugende Wirkung. Beim Menschen gibt es nach Exposition gegen Antimontrioxid- oder Antimonerzstaub Hinweise auf eine Erhöhung der Lungenkrebssterblichkeit. Die epidemiologischen Studien können aber aufgrund von Mischexpositionen und fehlenden Konzentrationsangaben nicht für eine Einstufung herangezogen werden (Greim 2006). Eine neue Kanzerogenitätsstudie an Ratten und Mäusen zeigt die kanzerogene Wirkung von Antimontrioxid in der Lunge nach Inhalation vor allem bei Mäusen, weniger bei männlichen und kaum bei weiblichen Ratten. Mäuse reagierten deutlich empfindlicher als Ratten (NTP 2017). In den bisher beschriebenen Tierstudien traten vor allem Lungentumoren bei weiblichen Ratten auf (Greim 2006). Da keine NOAEC für Lungentumoren bei Mäusen und Lungeneffekte aus den Humandaten und Tierversuchen sowie auch keine NOAEC für mögliche Wirkmechanismen ableitbar ist, bleiben Antimon und seine anorganischen Verbindungen weiterhin in Kategorie 2 für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Die Klastogenität von Antimonverbindungen in vitro ist gut belegt. Die neuen In-vivo-Studien zeigen ein schwach ausgeprägtes klastogenes Potenzial von Antimonverbindungen bei Mäusen, jedoch nicht bei Ratten auf (Lima et al. 2010; NTP 2017). In der Inhalationsstudie des NTP ist nach 12-monatiger Exposition bei männlichen Mäusen ab 3 mg/m³ und bei weiblichen Mäusen bei 30 mg/m³ der Anteil der Tail-DNA in der Lunge

um 30 bis 50 % erhöht, nicht jedoch in Leukozyten. Bei männlichen und weiblichen Mäusen tritt zudem ein 1,3-mal so hoher Anteil von peripheren Blutleukozyten mit Mikronuklei bei 30 mg/m³ auf (NTP 2017). Auch wenn das klastogene Potenzial der Antimonverbindungen in vivo nicht deutlich ausgeprägt ist, kommt der Inhalation als Hauptaufnahmeweg am Arbeitsplatz besondere Bedeutung zu. Damit ist gezeigt, dass dreiwertiges Antimon nach Inhalation genotoxische Effekte an Somazellen auslösen kann. Der Nachweis, dass Antimon in die Hoden und die Ovarien gelangt, ist ebenfalls gegeben (Greim 2006). Damit werden Antimon und seine anorganischen Verbindungen in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene umgestuft. Unterstützt wird die Einstufung auch durch die Einstufung von Arsen und seine anorganischen Verbindungen ebenfalls in Kategorie 3 A für Keimzellmutagene. Beide Metalle verfügen über ein ähnliches Wirkprofil, das jedoch bei Antimon schwächer ausgeprägt ist. Grund dafür ist, dass die Affinität zu SH-Gruppen bei den dreiwertigen Antimon- im Vergleich zu den dreiwertigen Arsenverbindungen aufgrund seines stärker metallischen Charakters höher ist.

MAK-Wert, Spitzenbegrenzung und Entwicklungstoxizität. In der 2-Jahre-Inhalationsstudie mit Ratten und Mäusen treten ab der niedrigsten eingesetzten Konzentration von 3 mg Sb₂O₃/m³ = 2,5 mg Sb/m³ bei 96 % bis 100 % beider Spezies chronische Entzündung und weitere Befunde wie Fremdkörpereinlagerungen, Lymphozyteninfiltration, Hyperplasie und Fibrose in der Lunge auf (NTP 2017). Da Antimon weiterhin in Kategorie 2 für Kanzerogene eingestuft bleibt, entfallen die Ableitung eines MAK-Wertes, die Spitzenbegrenzung und die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen weiterhin keine belastbaren positiven Befunde beim Menschen und keine positiven Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. Antimon und seine anorganischen Verbindungen werden daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2018) Begründung zu Antimontrioxid und Antimontrisulfid (A-Staub) in TRGS 900, Antimontrioxid und Antimontrisulfid (CAS-Nr.: 1309-64-4 / 1345-04-6). AGS, Dortmund. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/pdf/900/900-antimontrioxid-antimontrisulfid.pdf?__blob=publicationFile&v=2, abgerufen am 30 Jan 2018
- Asakura K, Satoh H, Chiba M, Okamoto M, Serizawa K, Nakano M, Omae K (2009) Genotoxicity studies of heavy metals: lead, bismuth, indium, silver and antimony. *J Occup Health* 51(6): 498–512. DOI: <https://doi.org/10.1539/joh.l9080>
- Beyersmann D, Hartwig A (2008) Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 82(8): 493–512. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-008-0313-y>
- Dopp E, Hartmann LM, Florea A-M, von Recklinghausen U, Rabieh S, Shokouhi B, Hirner AV, Rettenmeier AW (2006) Trimethylantimony dichloride causes genotoxic effects in Chinese hamster ovary cells after forced uptake. *Toxicol In Vitro* 20(6): 1060–1065. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2006.01.018>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Diantimony trioxide (CAS Number 1309-64-4). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Mar 2011, last modification 29 Apr 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15500/1>, abgerufen am 04 Mai 2020
- El Shanawany S, Foda N, Hashad DI, Salama N, Sobh Z (2017) The potential DNA toxic changes among workers exposed to antimony trioxide. *Environ Sci Pollut Res Int* 24(13): 12455–12461. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8805-z>
- Greim H (Hrsg) (2006) Antimon und seine anorganischen Verbindungen (einatembare Fraktion). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 41. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb744036d0041>
- Greim H, Hartwig A, Reuter U, Richter-Reichhelm H-B, Thielmann H-W (2009) Chemically induced pheochromocytomas in rats: mechanisms and relevance for human risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 39(8): 695–718. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408440903190861>
- Grosskopf C, Schwerdtle T, Mullenders LHF, Hartwig A (2010) Antimony impairs nucleotide excision repair: XPA and XPE as potential molecular targets. *Chem Res Toxicol* 23(7): 1175–1183. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx100106x>
- Hartwig A (2013) Metal interaction with redox regulation: an integrating concept in metal carcinogenesis? *Free Radic Biol Med* 55: 63–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.009>
- International Antimony Association (2017) i2a's assessment of NTP's long-term carcinogenicity studies on antimony trioxide (ATO). International Antimony Association, Brussels. <https://www.antimony.com/download/21/publications/245/i2a-ntp-study-assessment-final-170130>, abgerufen am 14 Aug 2018

- Kawata K, Yokoo H, Shimazaki R, Okabe S (2007) Classification of heavy-metal toxicity by human DNA microarray analysis. *Environ Sci Technol* 41(10): 3769–3774. DOI: <https://doi.org/10.1021/es062717d>
- Kirkland D, Whitwell J, Deyo J, Serex T (2007) Failure of antimony trioxide to induce micronuclei or chromosomal aberrations in rat bone-marrow after sub-chronic oral dosing. *Mutat Res* 627(2): 119–128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.10.012>
- Koch B, Maser E, Hartwig A (2017) Low concentrations of antimony impair DNA damage signaling and the repair of radiation-induced DSB in HeLa S3 cells. *Arch Toxicol* 91(12): 3823–3833. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-017-2004-z>
- Kopp B, Zalko D, Audebert M (2018) Genotoxicity of 11 heavy metals detected as food contaminants in two human cell lines. *Environ Mol Mutagen* 59(3): 202–210. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.22157>
- Laube B, Michaelsen S, Meischner V, Hartwig A, Epe B, Schwarz M (2019) Classification or non-classification of substances with positive tumor findings in animal studies: Guidance by the German MAK commission. *Regul Toxicol Pharmacol* 108: 104444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104444>
- Lima MIS, Arruda VO, Alves EVC, de Azevedo APS, Monteiro SG, Pereira SRF (2010) Genotoxic effects of the antileishmanial drug Glucantime. *Arch Toxicol* 84(3): 227–232. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0485-0>
- Mann KK, Davison K, Colombo M, Colosimo AL, Diaz Z, Padovani AMS, Guo Q, Scrivens PJ, Gao W, Mader S, Miller WH (2006) Antimony trioxide-induced apoptosis is dependent on SEK1/JNK signaling. *Toxicol Lett* 160(2): 158–170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.06.017>
- NTP (National Toxicology Program) (2017) Toxicology and carcinogenesis studies of antimony trioxide (CAS no. 1309-64-4) in Wistar Han [CrI:WI (Han)] rats and B6C3F1/N mice (inhalation studies). NTP TR 590. NTP, Research Triangle Park, NC. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr590_508.pdf, abgerufen am 14 Aug 2018
- Rothkamm K, Barnard S, Moquet J, Ellender M, Rana Z, Burdak-Rothkamm S (2015) DNA damage foci: Meaning and significance. *Environ Mol Mutagen* 56(6): 491–504. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.21944>
- Scinicariello F, Buser MC (2016) Urinary antimony and leukocyte telomere length: An analysis of NHANES 1999–2002. *Environ Res* 150: 513–518. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.06.044>
- Tweats DJ, Blakey D, Heflich RH, Jacobs A, Jacobsen SD, Morita T, Nohmi T, O'Donovan MR, Sasaki YF, Sofuni T, Tice R (2007) Report of the IWGT working group on strategies and interpretation of regulatory in vivo tests I. Increases in micronucleated bone marrow cells in rodents that do not indicate genotoxic hazards. *Mutat Res* 627(1): 78–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.10.005>