

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Ethylenoxid

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ *Vorsitz 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*

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

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

Keywords: Ethylenoxid; Hodenmesotheliome; subkutane Fibrosarkome; maligne Lymphome; Uterusadenokarzinome; Mammakarzinome; Hardersche Drüse; Gehirntumoren; mononukleäre Leukämien; Lungentumoren

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Ethylenoxid. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Aug;4(3):1392–1424]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb7521d0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 30 Apr 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7521d0067>

Manuskript abgeschlossen: 12 Dez 2017

Erstveröffentlichung (Online): 01 Aug 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Ethylene oxide / Oxirane

[Ethylenoxid]

MAK value documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb7521d0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated ethylene oxide [75-21-8] considering all toxicological endpoints.

Ethylene oxide is an alkylating agent that is mutagenic and carcinogenic in animals. A number of epidemiological studies have indicated a carcinogenic potential, but others showed no excess cancer risk upon exposure to ethylene oxide. Re-evaluation has shown that a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be derived. Accordingly, ethylene oxide remains classified in Carcinogen Category 2.

Nevertheless, the Commission has derived an excess risk of lymphoid tumours for both men and women. Forty-year exposure to 0.1 ml/m³ ethylene oxide at the workplace thus results in a risk of 1.4 or 4 per 100 000. Ethylene oxide is a mutagen in vitro and in vivo and a known germ cell mutagen. Accordingly, it remains classified in Germ Cell Mutagen Category 2. Ethylene oxide can be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. Therefore, the designation "H" is retained. The published reports do not indicate a relevant potential for sensitization of skin and airways in humans.

Keywords

Ethylenoxid; 1,2-Epoxyethan; Oxiran; Dimethylenoxid; Äthylenoxid; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

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

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

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

Ethylenoxid

[75-21-8]

Nachtrag 2019

MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (1984)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (1984)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2002)	Kategorie 2

EKA (1999)	Ethylenoxid (Luft)	Hydroxyethyl- valin (Vollblut)
	0,5 ml/m³	45 µg/l
	1 ml/m³	90 µg/l
	2 ml/m³	180 µg/l

1 ml/m³ (ppm) \triangleq 1,83 mg/m³

1 mg/m³ \triangleq 0,55 ml/m³ (ppm)

Seit der Begründung von 1984 zur krebserzeugenden Wirkung und den Nachträgen von 1996 zur allergenen Wirkung und von 2002 zur keimzellmutagenen Wirkung wurden Studien durchgeführt, deren Ergebnisse eine Neubewertung erforderlich machen. Für Ethylenoxid gibt es einen Binding-Limit-Value der EU von 1 ml/m³, der ab 2020 gültig ist (EU 2017).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Siehe Begründung von 1984 zur krebserzeugenden Wirkung.

2 Wirkungsmechanismus

Ethylenoxid ist ein Kanzerogen im Tierversuch, und es gibt Hinweise auf die Entstehung von Tumoren des hämatopoetischen/-lymphatischen Systems bei Menschen nach Exposition gegenüber Ethylenoxid.

Bei Ratten induziert Ethylenoxid Gehirntumoren, mononukleäre Leukämie und peritoneale Mesotheliome und bei Mäusen Adenome und Karzinome der Lunge.

Ethylenoxid ist eine endogene Substanz die bei der Metabolisierung von Ethylen entstehen kann. Ethylen wird im Körper über die Darmmikroflora, die Lipidperoxidation und den endogenen Metabolismus produziert (Swenberg et al. 2008).

Der Wirkungsmechanismus der Entstehung der Tumoren basiert auf der direkt alkylierenden Wirkung von Ethylenoxid. Ethylenoxid kann mit der DNA reagieren, 95 % der dabei entstandenen Addukte sind N7-(2-Hydroxyethyl)guanin, aber auch N3-(2-Hydroxyethyl)deoxyadenosin, N3-(2-Hydroxyethyl)deoxyuridin und O6-(2-Hydroxyethyl)deoxyguanosin entstehen in wesentlich niedrigeren Mengen (keine genaueren Angaben). Die drei letztgenannten Addukte haben eine viel kürzere Halbwertszeit als N7-(2-Hydroxyethyl)guanin. N7-(2-Hydroxyethyl)guanin ist kein Promutagen, kann jedoch durch Depurinierung eine nichtbasische Stelle induzieren, welche zur Mutagenese führen kann, wenn sie während der DNA-Replikation vorhanden ist. Die Gesamtheit der vorliegenden Daten zur Genotoxizität zeigt, dass Ethylenoxid ein schwaches Mutagen ist (Bolt et al. 1997; Bolt 2012; Swenberg et al. 2011; Walker et al. 1990, 1992; Wu et al. 1999).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Ethylenoxid kann im Organismus von Mensch und Tier aus endogenem Ethylen gebildet werden (Filser et al. 1992). Inhalierendes Ethylenoxid wird über die Lunge leicht resorbiert und mit dem Blutstrom im Körper verteilt. Die alveoläre Retention wurde bei Menschen mit 75–80 % bestimmt (Brugnone et al. 1985, 1986). Die Halbwertszeit von Ethylenoxid im menschlichen Blut *in vivo* wurde mit ca. 42 bis 48 Minuten abgeschätzt (Fennell und Brown 2001; Filser et al. 1992). Nach einmaliger Exposition gegen Ethylenoxid-Konzentrationen oberhalb von 100 ml/m³ wurde bei Ratten und Mäusen eine nichtlineare Elimination von Ethylenoxid und eine Depletion von Glutathion (GSH) beobachtet (Brown et al. 1996).

Mittels physiologisch basierter toxikokinetischer Modelle (PBPK-Modelle) wurde anhand von veröffentlichten Messdaten die Kinetik von inhalierendem Ethylenoxid bei Mensch, Ratte und Maus untersucht. Die Toxikokinetik von Ethylenoxid ist bei Tier und Mensch prinzipiell ähnlich; so waren bei gleicher externer Konzentration von Ethylenoxid die Ethylenoxid-Konzentrationen im Blut von Ratte, Maus und Mensch im Fließgleichgewicht vergleichbar (Fennell und Brown 2001). Im PBPK-Modell von Csanady et al. (2000) wurde berücksichtigt, dass beim Menschen etwa 80 % und bei der Ratte etwa 50–60 % des inhalierenden Ethylenoxids die Alveolen erreichen und systemisch resorbiert werden. Anhand der Verteilungskoeffizienten Gewebe-zu-Blut

ergibt sich, dass Ethylenoxid nahezu gleichmäßig in den Organen und Geweben des Körpers verteilt wird. Ethylenoxid wird überwiegend metabolisiert eliminiert. Nach der PBPK-Modellierung werden beim Menschen 92 % des systemisch verfügbaren Ethylenoxids metabolisiert und nur 8 % unverändert exhaliiert. Die Eliminationshalbwertszeit wurde bei Menschen mit 0,7 bis zu 1,0 Stunden modelliert. Für Ratten ergab sich mittels des Modells ein Wert von 19 Minuten und für Mäuse einer von 9 Minuten; in der Literatur werden für Ratten Werte zwischen 10 und 17 Minuten angegeben (Brown et al. 1996; Osterman-Golkar et al. 1983) und für Mäuse Werte zwischen 3 und 9 Minuten (Brown et al. 1996; Ehrenberg et al. 1974).

Die Höhe der modellierten Adduktspiegel von Ethylenoxid an Hämoglobin (Hb) und DNA waren beim Menschen in Übereinstimmung mit gemessenen Werten. Für eine Ethylenoxid-Exposition von 1 ml/m³ unter Arbeitsplatzbedingungen (8 h/Tag, 5 Tage/Woche) wurde mit den Daten von Boogaard et al. (1999) ein durchschnittlicher Adduktspiegel im Fließgleichgewicht von 4,6 nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin und mit dem Modell von Csanady et al. einer von 2,4 nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin berechnet. Größere Abweichungen zwischen der Höhe der modellierten und der gemessenen Adduktspiegel gab es jedoch bei Ratte und Maus (Csanady et al. 2000).

Ethylenoxid bildet nur dieses Addukt mit Hämoglobin, das chemisch stabil ist und mit Hilfe von GC-MS leicht quantifiziert werden kann. Die Bestimmung von N-(2-Hydroxyethyl)valin wird deshalb für das Biomonitoring von Ethylenoxid routinemäßig verwendet. Dieses Addukt kann als Surrogat für DNA-Addukte betrachtet werden und ist ein Maß für die interne Dosis. Hämoglobinaddukte werden im Gegensatz zu DNA-Addukten nicht repariert und ihre Eliminierung ist ein Prozess nullter Ordnung, der nur von der Halbwertszeit der Erythrozyten von 126 Tagen abhängt. Die mittlere Hintergrund-Konzentration beträgt 0,02 nmol/g Globin. In 23 nicht exponierten Nichtrauchern lag der N-(2-Hydroxyethyl)valingehalt bei 0,005–0,050 nmol/g Globin. Raucher haben einen höheren Gehalt. Mit Hilfe von toxikokinetischen Berechnungen wurde ein Wert von 6,4–6,8 nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin nach Exposition gegen 1 ml Ethylenoxid/m³ während 8 Stunden pro Tag ermittelt (Boogaard 2002; Boogaard et al. 1999). Diese Berechnung geht aber von einer 7-tägigen Exposition pro Woche aus. Von Csanady et al. (2000) wurde ein Wert von 4,6 nmol/g Globin für eine 5-tägige Exposition pro Woche berechnet. Dieser Wert stimmt mit der EKA-Korrelation (3,9 nmol/g Globin) gut überein.

Nach einem physiologisch-basierten toxikokinetischen Modell wird bei einer 6-stündigen Exposition an 5 Tagen pro Woche gegen 3 ml Ethylenoxid/m³ nach 4 Wochen bei Mäusen ein Adduktspiegel von 3,5 nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Hb und bei Ratten einer von 4,2 nmol/g Hb erreicht. Für den Menschen wird bei 8-stündigen Expositionen an 5 Tagen pro Woche gegen 3 ml/m³ ein Hb-Adduktspiegel im Fließgleichgewicht von etwa 7 nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Hb und bei 1 ml/m³ einer von 2,5 nmol/g Hb vorhergesagt. Die DNA-Addukt-Konzentration beträgt bei 3 ml Ethylenoxid/m³ bei Mäusen 1 nmol N7-(2-Hydroxyethyl)guanin/g DNA, bei Ratten 1,9 nmol/g DNA und beim Menschen etwa 1,5 nmol/g DNA (aus Abbildung abgelesen und linear extrapoliert) (Filser und Klein 2017). Die Adduktspiegel sind also bei den drei Spezies bei gleicher äußerer Exposition ähnlich.

In-vitro-Untersuchungen zur dermalen Aufnahme von wässrigem Ethylenoxid wurden von Kreuzer (1992) an Human- und Rattenhaut durchgeführt. Dabei wurden für die Humanhaut bei Konzentrationen von 0,35, 1,06 und 3,32 $\mu\text{mol/ml}$ (15, 47, 146 mg/l) In-vitro-Fluxe von 8,17; 32,8 und 57,5 nmol/cm^2 und Stunde ermittelt (0,36; 1,44; 2,53 $\mu\text{g/cm}^2$ und Stunde). Ethylenoxid ist stark reizend, die nicht reizende Konzentration für die Haut ist nicht bekannt, für das Kaninchenauge sind Konzentrationen größer als 0,1 % reizend (IFA 2017); deshalb wird im Folgenden eine Konzentration von 0,1 % als nicht reizend für die Haut angenommen. Für eine 0,1%ige Ethylenoxidlösung (1 g/l) lässt sich aus den Ergebnissen von Kreuzer (1992) ein mittlerer Flux von 15,6 $\mu\text{g/cm}^2$ und Stunde extrapolieren. Bezogen auf Standardbedingungen (2000 cm^2 Expositionsfläche, eine Stunde Expositionsdauer) entspricht dieser Flux einer transdermalen Aufnahme von etwa 31 mg Ethylenoxid.

Hintergrund-Konzentration der DNA-Addukte

Hintergrundbelastungen an N7-(2-Hydroxyethyl)guanin, die in Leuko- und Lymphozyten von Freiwilligen gemessen wurden, lagen zwischen 0,068 und 5,8 pmol/mg DNA (Bolt et al. 1997 (5 Freiwillige, keine Angaben zum Raucherstatus): 2,1–5,8 pmol/mg DNA; Wu et al. 1999 (23 Freiwillige, keine Angaben zum Raucherstatus): 0,9–7,4 $\text{pmol}/\mu\text{mol}$ Guanin, entspr. 0,60–4,9 pmol/mg DNA; Zhao et al. 1998 (8 Nichtraucher): 2,1–8,1 Addukte/ 10^8 Nukleotide, entspr. 0,068–0,26 pmol/mg DNA; Zhao und Hemminki 2002 (34 Nichtraucher): 7–106 Addukte/ 10^8 Nukleotide, entspr. 0,23–3,4 pmol/mg DNA; Zhao et al. 1999 (1 Nichtraucher): 3,7 Addukte/ 10^8 Nukleotide, entspr. 0,12 pmol/mg DNA). Diese Werte sind zwischen 143- und 11 800-bzw. zwischen 33- und 2760-mal höher als diejenigen, welche aus endogenem Ethylen resultieren. Somit scheint dieses Addukt hauptsächlich aus einer bisher unbekanntem Quelle zu stammen.

Die niedrigsten gemessenen Hintergrund-Konzentrationen von N7-(2-Hydroxyethyl)guanin betragen bei Rattengewebe 2,6 Addukte/ 10^8 Nukleotide (0,08 pmol/mg DNA; van Sittert et al. 2000), 1,1–3,5 Addukte/ 10^8 Nukleotide (0,036–0,11 pmol/mg DNA; Marsden et al. 2007) bzw. 0,16 pmol/mg DNA (Wu et al. 1999) und waren damit in einem ähnlichen Bereich wie die niedrigsten für Menschen bestimmten Werte. Die hauptsächliche Adduktquelle ist jedoch auch bei Ratten nicht das endogene Ethylenoxid, für das 0,004 pmol/mg DNA berechnet wurden (Csanady et al. 2000).

3.2 Metabolismus

Ethylenoxid kann beim Menschen über die Epoxidhydrolase und Glutathion-S-Transferase metabolisiert werden (Li et al. 2011). Außerdem erfolgt eine spontane Hydrolyse und Konjugation mit GSH (Filser und Klein 2017). Ethylenoxid wird zu Ethylenglykol, Ethan-1,2-diol, Oxalat, Formiat und Kohlendioxid metabolisiert. Die Detoxifizierung von Ethylenoxid durch Glutathion führt zur Ausscheidung der Metaboliten N-Acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-L-cystein, S-(2-Hydroxyethyl)-L-cystein und Thiodiessigsäure mit dem Urin.

Es wurden deutliche interindividuelle Unterschiede in Bezug auf die genotoxische Wirkung von Ethylenoxid festgestellt (Fennell und Brown 2001; Fuchs et al. 1994;

Müller et al. 1998; Pemble et al. 1994). Ursächlich hierfür dürfte hauptsächlich der Polymorphismus der Glutathion-S-Transferase GSTT1 sein (Schröder et al. 1996). Es wurde gezeigt, dass GSTT1-positive Personen („Konjugierer“) Ethylenoxid schneller über den Glutathion-abhängigen Metabolismus entgiften als GSTT1-negative Personen („Nichtkonjugierer“). Entsprechend ist die genotoxische Wirkung von Ethylenoxid bei „Konjugierern“ weniger stark als bei „Nichtkonjugierern“ (Hallier et al. 1993; Schröder et al. 1995). Dieser Enzym polymorphismus hat auch einen Einfluss auf die Bildung von Hämoglobin-Addukten (Fennell und Brown 2001; Thier et al. 1999; Thier und Bolt 2000). Auch die mikrosomale Epoxidhydrolase ist polymorph beim Menschen. Allerdings resultieren daraus keine großen Unterschiede in der Enzymaktivität gegenüber dem Substrat Ethylenoxid (Li et al. 2011). Die aus den Unterschieden in der GSTT1-Aktivität resultierende Differenz in der Ethylenoxid-Belastung ist, gemessen als Hämoglobin-Addukte, in etwa 2-fach (Fennell et al. 2000). Wie von Li et al. (2011) abgeleitet, sollte sich die Ethylenoxid-Belastung zwischen Konjugierern und Nichtkonjugierern maximal um den Faktor 4 unterscheiden.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu gibt es keine neuen Daten.

4.2 Wiederholte Exposition

Hierzu gibt es keine neuen Daten.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Ethylenoxid-Lösungen oder -Dämpfe können eine ausgeprägte irritative Wirkung auf die Haut, die Augen und die Schleimhäute des Atemtrakts ausüben.

Die etwa 1 bis 5 Stunden nach Exposition gegen eine 1%ige wässrige Ethylenoxid-Lösung einsetzende irritative Wirkung kann auch zur Ausbildung von Bläschen und Blasen auf der Haut führen (Sexton und Henson 1949; siehe auch Begründung 1984). Ebenso führte die 5- bis 20-minütige Exposition gegen Ethylenoxid-Dämpfe zu einem unter dem Begriff der „protrahierten Verätzung“ beschriebenen Krankheitsbild mit Blasenbildung. Die Latenzzeit bis zur Entwicklung der klinischen Symptome betrug bis zu 48 Stunden (Ippen und Mathies 1970). Durch Ethylenoxid-sterilisierte Materialien und Kleidung können bei unzureichender Ablüftung des Ethylenoxids ebenfalls ausgeprägte irritative Reaktionen auftreten (Biro et al. 1974; Fisher 1973, 1988; Hanifin 1971; LaDage 1979; Lerman et al. 1995; Royce und Moore 1955). Zwei Krankenschwestern und 2 weitere Klinikangestellte, die u. a. Leinenstoffe in einem Kanister mit Ethylenoxid sterilisierten, entwickelten infolge einer akzidentellen Freisetzung des Ethylenoxids generalisierten Juckreiz und 2 von ihnen auch ekzematöse Reaktionen vor allem am Rumpf und an den oberen Extremitäten, die von

den Autoren als irritativ gewertet wurden. Epikutantests wurden nicht durchgeführt (Romaguera und Vilaplana 1998).

4.4 Allergene Wirkung

4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Bei 30 Beschäftigten der chemischen Industrie, bei denen während durchschnittlich 10,4 Jahren die Möglichkeit einer Exposition gegen Ethylenoxid gegeben war, und bei 41 Beschäftigten, die akzidentell gegen zum Teil große Mengen exponiert waren, konnte im Epikutantest mit 1 % Ethylenoxid in Wasser keine Sensibilisierung nachgewiesen werden, obwohl bei einigen der Unfallopfer teils schwere Hautschädigungen aufgetreten waren (Thiess 1963).

Eine OP-Schwester stellte sich mit einem seit 12 Monaten bestehenden Ekzem der Unterarme vor, das nach Tragen Ethylenoxid-sterilisierter Kittel aufgetreten war. Ein Epikutantest mit dem Ethylenoxid-sterilisierten Stoff lieferte nach 72 Stunden eine vesikuläre Reaktion, während der Test mit einem durch Gammastrahlen sterilisierten Stoff negativ verlief (Caroli et al. 2005). Einen Monat, nachdem eine Krankenschwester die Tätigkeit in einer Katheter-Station aufnahm und dort Ethylenoxid-sterilisierte Kittel trug, trat ein Ekzem an beiden Unterarmen auf. Eine Probe des Stoffes führte im Epikutantest nach 48 und 96 Stunden zu einer zweifach positiven Reaktion. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit wurde ein Epikutantest mit 1 % Epichlorhydrin in Ethanol durchgeführt, der nach 48 und 96 Stunden zu einer einfach positiven Reaktion führte. Ethylenoxid wurde jedoch nicht getestet (Kerre und Goossens 2009).

Ärmelbündchen von Ethylenoxid-sterilisierten OP-Kitteln waren bei 20 Beschäftigten einer chirurgischen Abteilung die Ursache für ekzematöse Hautreaktionen an den Kontaktstellen. Epikutantests mit dem Stoff wurden nicht durchgeführt, aber 8 der Beschäftigten wurden wiederum mit 0,1 % und 1 % Epichlorhydrin in Vaseline getestet. Die höhere Konzentration führte bei 3 Beschäftigten nach 72 Stunden zu einer einfach positiven (in 2 Fällen im Nachhinein als irritativ bewertet), bei 4 der Getesteten jedoch zu einer fraglichen oder irritativen Reaktion. Auf die niedrigere Testkonzentration zeigte nur eine der Getesteten nach 72 Stunden eine einfach positive Reaktion. Aufgrund der Annahme, dass das Testergebnis Ausdruck einer Kreuzreaktion zwischen Ethylenoxid und Epichlorhydrin war, werteten die Autoren diese Reaktion als Indiz für eine Ethylenoxid-Sensibilisierung dieser Beschäftigten. Auch 4 Kontrollpersonen zeigten auf 1 % Epichlorhydrin eine irritative Reaktion, und diese Konzentration führte bei einer der Kontrollpersonen wahrscheinlich zu einer aktiven Sensibilisierung (Breuer et al. 2010). Daher muss die Eignung einer Testung mit Epichlorhydrin in diesem Zusammenhang stark angezweifelt werden.

Eine wahrscheinlich unzureichend ausgelüftete, mit Ethylenoxid sterilisierte Atemmaske führte bei einer hospitalisierten Patientin nach 6 Stunden zu erythematöschuppigen und exsudierten Hautreaktionen. Epikutantests mit 8 und 24 Stunden ausgelüfteten Ethylenoxid-sterilisierten Stoffproben verursachten 3-fach positiven Reaktionen, nicht aber ein Epikutantest mit einer 48 Stunden gelüfteten Probe. Bei 25 Kontrollpersonen trat auf keine der Proben eine Reaktion auf (Romaguera und Grimalt 1980). Eine andere Patientin entwickelte 2 Tage nach Tragen einer Sauer-

stoffmaske eine vesikuläre, erythematöse Reaktion im Gesicht. Diese persistierte weitere 8 Tage, nachdem die Maske nicht mehr verwendet wurde. Epikutantests mit Ethylenoxid-sterilisierten Stoffproben, die 24, 48 oder 72 Stunden abgelüftet waren, führten nach 96 Stunden zu 2- bis 3-fach positiven Reaktionen. Bei 12 Kontrollpersonen traten im Epikutantest keine Reaktionen auf diese Proben auf (Alomar et al. 1981). Zwei Monate, nachdem bei einem Patienten im Rahmen einer Operation eine bullöse irritative Reaktion unmittelbar nach Kontakt mit einer Ethylenoxid-sterilisierten Unterlage aufgetreten war, wurde bei einer erneuten Operation eine um 2 Tage verzögerte, vermutlich allergische Reaktion beobachtet. Im Epikutantest zeigten sich nach 48 und 72 Stunden 2-fach und 3-fach positive Reaktionen auf Ethylenoxid-sterilisierte Proben, die lediglich 0,5 bzw. 3,5 Stunden abgelüftet waren, nicht aber auf eine 24 Stunden gelüftete Probe. Zwölf Kontrollpersonen zeigten keine Reaktion auf die Proben (Boonk und van Ketel 1981).

Die nach einer Hautbiopsie bei einer Krankenschwester aufgetretenen Hautreaktionen wurden auf das verwendete, Ethylenoxid-sterilisierte chirurgische Nahtmaterial zurückgeführt. Die Patientin reagierte auch bei einem Expositionsversuch auf das entsprechend vorbehandelte Nahtmaterial. Nach 2 Tagen bildete sich um die Einstichstelle ein erythematöser Plaque, der sich schließlich bis zu einem Durchmesser von 6 cm ausdehnte. Auf das mit Gammastrahlung sterilisierte Material zeigte sich keine Reaktion (Dagregorio und Guillet 2004).

Bei einem von 12 Freiwilligen trat 3 Wochen nach einem Epikutantest mit einer PVC-Probe, die 1545 mg Ethylenoxid/kg enthielt, eine erythematös-ödematöse Hautreaktion auf, die 2 Wochen persistierte. Auf eine erneute Testung mit einer 2 mm dicken PVC-Folie, die 100 mg Ethylenoxid/kg enthielt, zeigte sich eine gering ausgeprägte Reaktion, die nach 3 Wochen erneut aufflammte (Shupack et al. 1981).

In einer älteren Untersuchung wurden 8 Beschäftigte, die nach Kontakt mit Ethylenoxid Hautreaktionen gezeigt hatten, wiederholt für 20 Sekunden bis 95 Minuten gegen unverdünntes Ethylenoxid und unterschiedlich konzentrierte wässrige Lösungen von Ethylenoxid exponiert. Bei 3 der Beschäftigten traten dabei 5 bis 9 Tage nach der letzten Exposition Aufflammphänomene an den ursprünglich exponierten Arealen auf, unabhängig davon, ob zuvor an diesen Stellen eine Hautreaktion zu beobachten war (Sexton und Henson 1949, 1950).

4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es liegen mehrere Berichte über beruflich bedingte Atemwegsreaktionen auf Ethylenoxid vor. Diese stehen meist im Zusammenhang mit der Exposition gegen oder der Nutzung von mit Ethylenoxid sterilisierter Kleidung:

Ein Arzt mit Handdermatitis durch sterilisierte gepuderte Latex-Handschuhe entwickelte ein halbes Jahr nach der Exposition arbeitsplatzbezogene Dyspnoe (Einsekundenkapazität (FEV₁): 3,6 l; Erwartungswert: 4,5 l). Bei Verwendung von gepuderten oder ungepuderten, mit Gammastrahlung sterilisierten Latex-Handschuhen traten keine Symptome auf. Radio Allergo Sorbent Tests (RAST) auf Aspergillus (4,5 U/ml) und Ethylenoxid (2,6 U/ml) waren positiv (Verraes und Michel 1995).

Eine Radiologie-Assistentin zeigte seit 9 Monaten bestehende arbeitsplatzbezogene urtikarielle Reaktionen an den Händen und im Gesicht, Rhinokonjunktivitis und

Asthma. Der Hauttest, ein Provokationstest mit Ethylenoxid-sterilisiertem Gewebe und ein RAST lieferten positive Ergebnisse (k. w. A.) (Déchamp et al. 1990).

In einer kasuistischen Mitteilung wird von einer beruflich bedingten, allergischen Rhinokonjunktivitis durch Ethylenoxid-sterilisierte Handschuhe bei einer Hebamme berichtet. Die Diagnose basierte auf den Befunden einer positiven kutanen Testung mit dem Ethylenoxid-sterilisierten Handschuh-Material und einer Sofortreaktion (Rhinitis, Niesreiz, Juckreiz in der Nase) in einem Provokationsversuch mit Ethylenoxid-sterilisierten Handschuhen. Änderungen der Atemfunktionsparameter traten jedoch nicht auf. Spezifisches IgE gegen Ethylenoxid konnte nicht nachgewiesen werden. Für eine gleichzeitig bestehende Latexallergie hatte sich kein Hinweis ergeben (Wendling et al. 1994).

In anderen Fällen, in denen Ethylenoxid-sterilisierte Gummi-Produkte, z. B. Handschuhe, als ursächlich angesehen wurden, war jedoch auch eine Latex-Sensibilisierung nachzuweisen, so dass die Symptomatik möglicherweise (auch) durch Latexproteine, die als potente Allergene zu betrachten sind, ausgelöst wurde.

Eine Krankenschwester einer Dialyse-Station klagte über arbeitsplatzbezogene Atemwegsreaktionen nach Tätigkeiten an Ethylenoxid-sterilisierten künstlichen Nieren und nach Tragen von Latex-Handschuhen. Im RAST fand sich spezifisches IgE gegen Ethylenoxid und Latex (k. w. A.). Bei einem offenen Expositionsversuch (Öffnung eines Ethylenoxid-sterilisierten Dialysators) traten ein Abfall des FEV₁ um 6 %, ein Anstieg des spezifischen Atemwegswiderstandes um 64 % und eine gesteigerte unspezifische Atemwegsreagibilität auf (getestet gegen Carbachol). Deutlichere Reaktionen zeigten sich nach einer 20-minütigen Exposition gegen Latex-Handschuhe (FEV₁: -40 %, spezifischer Atemwegswiderstand: +100 %) (Dugue et al. 1991).

Bei einer Krankenschwester traten urtikarielle Reaktionen an den Händen und Konjunktivitis infolge des Kontaktes mit OP-Handschuhen auf; später folgten (trotz weitgehender Meidung Ethylenoxid-sterilisierte Handschuhe) Rhinitis und Asthma. Ein Pricktest mit Ethylenoxid-sterilisiertem Latex war positiv, ein Pricktest mit Gammastrahlen-sterilisiertem Latex negativ. Drei Jahre später ergaben Pricktests mit Ethylenoxid-sterilisiertem Latex- und Vinyl-Material sowie mit nicht sterilisiertem Latex-Material ein positives Resultat, während ein Pricktest auf Formaldehyd negativ verlief. Im RAST fand sich spezifisches IgE auf Latex (RAST-Klasse 2: 1,32 PRU/ml), Ethylenoxid (RAST zweifach positiv; keine näheren Angaben) und Formaldehyd (RAST-Klasse 1) (Jacson et al. 1991).

Eine Krankenschwester mit asthmatoider Dyspnoe infolge Sensibilisierung gegen Trypsin zeigte in der Anamnese urtikarielle Reaktionen und Rhinorrhoe nach Kontakt mit Handschuhen. Pricktests mit Latex und Ethylenoxid-sterilisiertem Gewebe waren positiv, ebenso wie ein RAST (k. w. A.) auf Ethylenoxid, nicht aber ein RAST auf Latex (Meurice et al. 1990).

Ethylenoxid-sterilisierte Latex-Handschuhe verursachten bei 3 Krankenschwestern Urtikaria und Rhinitis/Asthma. Die diagnostischen Befunde (Hauttest, RAST, Provokationstest, RAST-Inhibition) deuten den Autoren zufolge auf Sensibilisierungen gegen Latex und Ethylenoxid hin (k. w. A.) (Balland et al. 1990).

In einer Publikation wird über eine beruflich bedingte Sensibilisierung gegen Ethylenoxid bei einer Krankenpflegerin berichtet, nähere Angaben fehlen jedoch (Olivieri et al. 1988).

Beruflich bedingte obstruktive Atemwegsreaktionen infolge akzidenteller Exposition gegen aus einem Tank ausgetretenes Ethylenoxid wurden auf nicht-immunologische, chemisch-irritative Mechanismen zurückgeführt (Deschamps et al. 1992).

Sensibilisierende Wirkung bei exponierten Patienten

Häufiger wurde über eine vermutliche Sensibilisierung gegen Ethylenoxid bei Dialyse-Patienten oder bei Patienten, die im Rahmen chirurgischer Eingriffe oder bei einer Anästhesie Kontakt mit Ethylenoxid-sterilisierten Produkten hatten, berichtet.

Verschiedene Autoren kamen unabhängig voneinander zu dem Schluss, dass bei der Auslösung derartiger Reaktionen die Soforttypallergien gegen Ethylenoxid ätiopathogenetisch weit im Vordergrund stehen. Im RAST konnte dabei spezifisches IgE gegen Ethylenoxid-Humanserumalbumin (HSA)-Konjugate nachgewiesen werden. Die im Folgenden dargestellten, exemplarischen Befunde werden wegen der parenteralen Exposition für die Bewertung der sensibilisierenden Wirkung des Ethylenoxids unter Arbeitsplatzbedingungen nicht berücksichtigt.

In einer Untersuchung an 83 Dialysepatienten, 16 im Bereich der Dialyse Beschäftigten und 44 gesunden Kontrollpersonen konnten bei 35 der Dialysepatienten, aber nur bei jeweils 2 Personen der Kontrollgruppe bzw. des Personals, spezifisches IgE gegen Ethylenoxid-HSA-Konjugate nachgewiesen werden. Dialysepatienten mit entsprechenden IgE-Antikörpern hatten häufiger allergisch bedingte Zwischenfälle bei der Dialyse als Patienten ohne diese Antikörper. Acht Wochen nach Verwendung von nicht mit Ethylenoxid sterilisierten Materialien waren die spezifischen IgE-Antikörper bei den sensibilisierten Dialysepatienten deutlich abgesunken oder nicht mehr nachweisbar, und die klinische Symptomatik hatte sich „schlagartig“ gebessert. Eine Reexposition mit Ethylenoxid-sterilisiertem Material führte erneut zur Manifestation der klinischen Symptomatik (Bommer et al. 1985).

Bei 3 Dialysepatienten mit stark erhöhten Werten für spezifisches IgE gegen Ethylenoxid-HSA-Konjugate führte eine Expositionsvermeidung zu einer deutlich verbesserten Symptomatik, während die (geringer ausgeprägte) Symptomatik bei Patienten mit niedrigeren RAST-Werten kaum beeinflussbar war (Röckel et al. 1989).

In anderen Untersuchungen fand sich bei 6 von 7 symptomatischen Dialysepatienten, 1 von 6 asymptomatischen Dialysepatienten und keinem von 3 Kontrollpersonen (Grammer et al. 1985), 16 von 24 Dialysepatienten mit und 3 von 41 Dialysepatienten ohne Hinweise auf anaphylaktische Reaktionen (Grammer und Patterson 1987) sowie bei 11 von 20 symptomatischen, 3 von 50 asymptomatischen Dialysepatienten und keinem von 30 Kontrollpersonen (Purello D'Ambrosio et al. 1997) spezifisches IgE gegen Ethylenoxid-HSA-Konjugate.

Unter 140 unselektionierten Dialysepatienten fanden sich bei 9 Untersuchten eindeutig erhöhte Werte für das spezifische IgE gegen Ethylenoxid-HSA-Konjugate (RAST > 2,0) und bei 4 Untersuchten fraglich erhöhte Werte (RAST 1,5–2,0). Patienten mit hohen RAST-Werten (> 5,0) zeigten fast stets auch klinische Symptome, während bei den Patienten mit RAST-Werten zwischen 1,0 und etwa 3,0 zumeist keine Symptomatik bestand (Rumpf et al. 1985 a, b).

Bei der Untersuchung von 138 unselektionierten Dialysepatienten fand sich in 18 Fällen (davon bei 3 von 8 Patienten mit anaphylaktoiden Symptomen, und 15 von

1402 MAK Value Documentations

130 symptomlosen Patienten) spezifisches IgE gegen Ethylenoxid-HSA-Konjugate (Kessler et al. 1990).

Zwischen Mai 2004 und Juni 2009 wurden in der Kopenhagener Universitätsklinik 201 Patienten mit Verdacht auf allergische Reaktionen (während chirurgischer Eingriffe oder während einer Anästhesie) allergologisch untersucht. Bei 3 von ihnen konnte spezifisches IgE gegen Ethylenoxid-HSA-Konjugate nachgewiesen werden ($> 0,35$ kU/l; ImmunoCAP). Nur bei 2 der 3 Patienten war jedoch eine vorangehende Exposition gegen Ethylenoxid zu ermitteln (Opstrup et al. 2010).

Eine Dialysepatientin reagierte dreimal nach Behandlung mit Dialysatoren, die mit Ethylenoxid sterilisiert worden waren, mit einem anaphylaktischen Schock. Unmittelbar im Anschluss an eine operative Stabilisierung der Halswirbelsäule mit Ethylenoxid-sterilisiertem Knochenzement kam es zu einem Quincke-Ödem mit massiven Schwellungen des Larynx, Pharynx und der Zunge. Im RAST fand sich ein deutlich erhöhter Wert für das spezifische IgE gegen Ethylenoxid-HSA-Konjugate (RAST 10,6) (Rumpf et al. 1986).

Bei mehreren Dialysepatienten wurde die Spezifität der RAST-Befunde durch RAST-Inhibitionstests bestätigt (Dolovich und Bell 1978; Grammer et al. 1985; Wass et al. 1988). Außerdem korrelierten die Befunde mit Ethylenoxid-HSA-Konjugaten im Hauttest bei 5 Untersuchten gut mit dem spezifischen IgE-Nachweis im ELISA (Grammer et al. 1991), und ein Test mit Ethylenoxid-HSA-Konjugaten auf passive kutane Anaphylaxie bei Affen verlief ebenfalls positiv (Grammer et al. 1985).

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur Genotoxizität sind ausführlich in den Dokumentationen von IARC (1994, 2008), Dellarco et al. (1990) und im Nachtrag von 2002 dargestellt.

In einer neueren Studie an 64 Hospitalbeschäftigten wurde mit Hilfe von GC-ECMS (Gaschromatographie-Elektroneneinfang-Massenspektrometrie) quantitativ der Gehalt von N7-(2-Hydroxyethyl)guanin (N7-HEG) in der DNA von Granulozyten bestimmt. Die Konzentration von Ethylenoxid wurde während einer 2 bis 4 Tage langen Zeitspanne gemessen und die kumulative Exposition für jeden Exponierten für eine Zeitspanne von vier Monaten berechnet. Der GSTT1-Genotyp wurde für jeden Studienteilnehmer bestimmt und die Personen wurden entweder in „Null“ (Homozygote) oder in „Positiv“ kategorisiert. Bei der statistischen Analyse wurden außerdem das Rauchverhalten und potentielle Confounder wie das Alter, die Ethnizität, das Geschlecht, die Ausbildung und die Beschäftigungszeitspanne berücksichtigt. Von den 64 Hospitalbeschäftigten waren 6 (9 %) in der Kontrollgruppe, 38 (59 %) in der Niedrig-Expositionsgruppe (< 32 ml/m³ × h) und 20 (31 %) in der Hoch-Expositionsgruppe (> 32 ml/m³ × h). Die mittlere kumulative Exposition für die Niedrig- und die Hoch-Expositionsgruppe betrug 12,3 ml/m³ × h bzw. 234,7 ml/m³ × h. Die

Prävalenz von GSTT1 „Null“ war 19 % (n = 12) für die ganze Gruppe, 18 % (n = 7) in der Niedrig-Expositionsgruppe und 26 % (n = 5) in der Hoch-Expositionsgruppe. Es gab keinen Unterschied bei den N7-(2-Hydroxyethyl)guanin-Addukten der Genotypgruppen „Null“ und „Positiv“. Es wurde eine große individuelle Variabilität von 1,6 bis 241,3 Addukten/10⁷ Nukleotide festgestellt. Für die Beschäftigten der drei Expositionsgruppen, keine Exposition (0 ml/m³), niedrige Exposition (0,03 ± 0,05 ml/m³, 8-h-Mittelwert) bzw. hohe Exposition (0,36 ± 0,31 ml/m³, 8-h-Mittelwert) wurden arithmetische Mittelwerte von 3,8 ± 17,9; 16,3 ± 10,9 und 20,3 ± 11,6 Addukte/10⁷ Nukleotide nach Adjustierung für die Zahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und für andere potentielle Confounder gemessen. Die beobachtete Zunahme der N7-(2-Hydroxyethyl)guanin-Addukte in Abhängigkeit von den Expositionskonzentrationen ist nicht statistisch signifikant. Obwohl in früheren Arbeiten (Yong et al. 2001) gezeigt wurde, dass Exposition gegen Ethylenoxid eine Zunahme der N-(2-Hydroxyethyl)valin-Addukte in Erythrozyten der Exponierten induziert, wurde in dieser Studie keine Korrelation zwischen N-(2-Hydroxyethyl)valin- und N7-(2-Hydroxyethyl)guanin-Addukten festgestellt. Die Autoren machen aufmerksam auf die Mängel ihrer Studie wie die Gruppengröße, die kleine Personenzahl der Kontrollgruppe (5 Nichtraucher und ein Raucher) und die große individuelle Variabilität der N7-(2-Hydroxyethyl)guanin-Addukte. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Exposition gegen 0,36 ml/m³ (8-h-Mittelwert) keine signifikante Erhöhung der N7-(2-Hydroxyethyl)guanin-Addukte im Vergleich zu den endogenen Hintergrundwerten verursachte, aber weitere Untersuchungen sollen diese Ergebnisse absichern (Yong et al. 2007).

4.7 Kanzerogenität

4.7.1 Fall-Kontroll-Studien

Im Jahr 2010 wurden die Ergebnisse einer multizentrischen Fall-Kontroll-Studie veröffentlicht. Es wurden 2347 Lymphomfälle und 2463 Kontrollpersonen aus sechs europäischen Ländern unter Nutzung der WHO-Klassifikation für Lymphome (2001) ausgewertet. Die Exposition wurde retrospektiv mittels Fragebogen erfasst und durch Expertenranking hinsichtlich Häufigkeit und Intensität in eine 4-Punkte-Skala eingeordnet, ebenso wurde die Dauer der Exposition berücksichtigt. Das Odds Ratio für jemals Exponierte betrug 1,3 (95 %-KI: 0,7–2,1) und für Beschäftigte mit hoher/mittlerer Expositionsdauer betrug das OR 4,3 (95 %-KI: 1,4–13). Basierend auf einem TLV, dem Arbeitsplatzgrenzwert in den USA, von 1 ml/m³ wurden Expositionen kleiner als 50 % dieses Wertes als niedrige; 51 % bis 150 % als mittlere; und ab 150 % als hohe Exposition definiert (Kiran et al. 2010).

4.7.2 Kohortenstudien

NIOSH-Kohorte

In einer Kohorten-Studie wurden 18 235 Ethylenoxid-exponierte Beschäftigte aus 14 Betrieben erfasst. Die Beschäftigten waren mit der Sterilisation von medizinischen Instrumenten befasst. Nur Beschäftigte mit mindestens dreimonatiger Exposition ge-

gen Ethylenoxid wurden berücksichtigt. Der Anteil Männer in der Kohorte betrug 55 %. Für die Zeit von 1976–1985 wurde eine mittlere Exposition von $4,3 \text{ ml/m}^3$ ($7,7 \text{ mg/m}^3$) für Sterilisationsoperatoren aus der Analyse von 627 personengebundenen Messungen berechnet, aus 1888 personengebundenen Messungen an anderen Arbeitsplätzen eine mittlere Exposition von $2,0 \text{ ml/m}^3$ ($3,6 \text{ mg/m}^3$). Die Exposition in der Zeit vor 1978 soll demgegenüber viel höher gewesen sein. Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine Exposition gegen andere Kanzerogene. Die beobachteten/erwarteten Todesfälle waren: 36/33,8 (standardisiertes Mortalitätsverhältnis SMR 1,06; 95 %-KI: 0,8–1,5) für alle lymphatischen und hämatopoetischen Krebsarten; 6/11,6 (SMR 0,52; 95 %-KI: 0,2–1,1) für Krebs des Gehirns und des Nervensystems; 11/11,6 (SMR 0,95; 95 %-KI: 0,5–1,7) für Magenkrebs; 16/16,9 (SMR 0,95; 95 %-KI: 0,5–1,5) für Pankreaskrebs; 8/7,7 (SMR 1,0; 95 %-KI: 0,4–2,1) für Ösophaguskrebs und 13/7,2 (SMR 1,8; 95 %-KI: 0,96–3,1) für Nierenkrebs. Bei Männern zeigten sich dagegen signifikant erhöhte SMR für alle hämatopoetischen Krebsarten (SMR 1,6) und das Lymphosarkom/Retikulosaarkom (SMR 2,6). Statistisch nicht signifikant erhöhte SMR wurden für Morbus Hodgkin (SMR 2,0), Non-Hodgkin-Lymphome (SMR 2,2) und Nierenkarzinome (SMR 2,1) beobachtet (Steenland et al. 1991).

Eine weitere interne Analyse der gleichen Kohorte, für die allerdings nur Beschäftigte aus 13 Betrieben berücksichtigt wurden, ergab Assoziationen zwischen kumulativer Exposition, nicht aber Spitzenexposition, Durchschnittsexposition oder Expositionsdauer, und bösartigen Neubildungen des hämatopoetischen Systems wie chronische lymphatische Leukämien/Non-Hodgkin-Lymphome nur bei Männern, nicht aber bei Frauen (Stayner et al. 1993).

In einer weiteren internen Analyse der gleichen Kohorte wurde mit ansteigender kumulativer Ethylenoxid-Exposition und nach einer „lag-time“ von 15 Jahren ein schwacher Trend zu erhöhter Brustkrebsmortalität bei Frauen ermittelt. Das SIR (standardisiertes Inzidenzverhältnis) im höchsten kumulativen Expositionsquintil nach einer „lag-time“ von 15 Jahren war 1,27 (0,94–1,69). Es wurde ein positiver Trend des SIR mit erhöhter Exposition festgestellt (Steenland et al. 2003). Die US EPA (2016) ermittelte eine signifikant erhöhte Brustkrebsmortalität nach einer „lag-time“ von 20 Jahren bei dem höchsten Expositionsquartil (SMR = 2,07; 95 %-KI: 1,10–3,54, 13 beobachtete Fälle).

In einer aktualisierten Analyse der gleichen Kohorte ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Krebsmortalität mehr. Lediglich einzelne interne Analysen zeigten eine Assoziation zwischen kumulativer Exposition und lymphoiden Tumoren, und zwar nach einer „lag-time“ von 15 Jahren und nur bei Männern, nicht bei Frauen. Lymphoide Tumore sind Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome und lymphatische Leukämie. Die statistische Auswertung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen ergab für Männer, dass das SMR für Non-Hodgkin-Lymphome bei $13 \text{ 500 ml/m}^3 \times \text{Tagen}$ und mehr im Mittel 2,4 (95 %-KI: 1,02 bis 4,67) betrug. Die durchschnittliche kumulative Exposition war $26,9 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$ (Steenland et al. 2004).

Union-Carbide-Corporation (UCC)-Kohorte

Eine Follow-up-Studie einer Mortalitätsstudie bei der Ethylenoxid-Produktion zeigte keine signifikante Assoziation mit einer Ethylenoxid-Exposition für die Summe aller

Krebsarten (SMR 86; 95 %-KI: 71–104); betrachtet wurden Pankreas-, Gehirn- und Magenkrebs, sowie Leukämie und Non-Hodgkin-Lymphome (Teta et al. 1993).

In einer anderen Studie wurde die Union-Carbide-Corporation-Kohorte von männlichen Beschäftigten in Betrieben für die Produktion von Ethylenoxid aktualisiert. Alle 2063 Beschäftigten hatten zwischen den Jahren 1940 und 1988 in den Betrieben gearbeitet, und ihre Mortalität wurde bis zum Jahr 2003 registriert. Es wurden keine Hinweise auf ein zusätzliches Krebsrisiko als Folge einer Ethylenoxid-Exposition festgestellt. Das SMR für alle Krebsarten war 94,6 (95 %-KI: 84,1–105,9). Es wurden 12 verschiedene Krebsarten berücksichtigt. Auch für lymphoide Tumoren wurde keine erhöhte Mortalität beobachtet: 11 Beschäftigte waren an Leukämien (erwartet 11,8) und 12 an Non-Hodgkin-Lymphom (erwartet 11,5) gestorben. Die durchschnittliche kumulative Ethylenoxid-Exposition betrug $67 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$ (Swaen et al. 2009).

Weitere Kohorten

In einer Mortalitätsstudie an 2876 Ethylenoxid-Exponierten einer britischen Kohorte wurde für keine Tumorart eine signifikante Assoziation ermittelt. Es wurden insgesamt 565 Todesfälle registriert bei 607,7 erwarteten. Die Todesfälle durch alle Krebsarten waren 188 (erwartet 184,2), durch Magenkrebs 10 (erwartet 11,6), durch Brustkrebs 11 (erwartet 13,2), durch Non-Hodgkin-Lymphome 7 (erwartet 4,8) und durch Leukämien 5 (erwartet 4,6). Die Autoren folgerten, dass ein Krebsrisiko anzunehmen ist, dieses jedoch relativ gering ist (Coggon et al. 2004).

In einer schwedischen Kohorte wurden die Krebsmortalität und die Krebsinzidenz (SIR) von insgesamt 2171 männlichen und weiblichen Arbeitern erfasst. Die mediane kumulative Exposition wurde als $0,13 \text{ ml/m}^3\text{-Jahre}$ bestimmt. Die standardisierte Inzidenz Rate SIR für alle Krebsarten war 0,94 (95 %-KI: 0,82–1,08). Insgesamt wurden 203 Krebserkrankungen beobachtet bei 216 erwarteten. Es gab 18 Fälle (14,4 erwartet) von lymphohämatopoetischem Krebs (SIR 1,25; 95 %-KI: 0,74–1,98), 9 Fälle (6,25 erwartet) von Non-Hodgkin-Lymphomen (SIR 1,44; 95 %-KI: 0,66–2,73), einen Fall von Hodgkin-Lymphom (1,31 erwartet) und zwei multiple Myelome (2,08 erwartet). Es wurden keine signifikant erhöhten SIR für Ösophagus-, Rektum-, Cervix-, Harnwegs- oder Gehirnkrebs festgestellt. Bei der Festlegung einer „lag-time“ von 15 Jahren waren die Ergebnisse vergleichbar, jedoch war das SIR für Rektumkarzinome signifikant erhöht (1,94; 95 %-KI: 1,0–3,4). Eine interne Analyse ergab ein erhöhtes Inzidenzraten-Verhältnis (IRR) für das Mammakarzinom bei Frauen, die kumulativ gegen $0,14\text{--}0,21 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahr}$ Ethylenoxid (IRR 2,8; 95 %-KI: 1,2–6,3) bzw. $\geq 22 \text{ ml Ethylenoxid/m}^3 \times \text{Jahr}$ (IRR 3,6; 95 %-KI: 1,6–7,9) exponiert waren. Die Autoren machen auf die fehlenden Daten zur Reproduktionsvorgeschichte, zum BMI oder zum Lebensstil aufmerksam; dies sind wichtige Faktoren bei der Entstehung von Mammakarzinomen (Mikoczy et al. 2011). Die relativ kleine Kohortengröße von nur ca. 2000 Arbeitern und das insgesamt niedrige Expositionsniveau sind bei der Gesamtbewertung der Studie zu berücksichtigen. Die Autoren schlussfolgern, dass diese Studie ein begrenztes oder niedriges Krebsrisiko nach Exposition gegen Ethylenoxid zeigt.

Metaanalysen

In einer Metaanalyse von 10 Kohorten wurde die Krebsmortalität von insgesamt 33 000 Arbeitern erfasst mit 876 aufgetretenen Todesfällen im Vergleich zu 928 erwarteten. Für Pankreas-, Gehirn- und Magentumoren wurden keine Assoziationen mit einer Ethylenoxid-Exposition festgestellt. Das Meta-SMR, standardisiert für Alter, Geschlecht und Jahr war für Leukämie 1,08 und für Non-Hodgkin-Lymphome 1,34, jedoch nicht signifikant. Allerdings sind in den einzelnen Studien diese SMR verschieden. Auch die diagnostischen Methoden waren unterschiedlich; deswegen betrachten die Autoren die Ergebnisse bezüglich der Assoziationen zwischen Leukämien und den Non-Hodgkin-Lymphomen mit einer Ethylenoxid-Exposition als widersprüchlich (Teta et al. 1999).

In einer gepoolten Analyse der NIOSH- und der Union-Carbide-Kohorten wurden die Mortalitätsdaten von 19 000 Arbeitern, die gegen Ethylenoxid exponiert waren, analysiert. Es wurden keine statistisch signifikanten positiven kumulativen Expositions-Wirkungsbeziehungen für Tumoren des lymphohämatopoetischen Systems, Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome, Leukämien, Gehirntumoren, Mammatumoren, Pankreastumoren und Magentumoren festgestellt. Die kumulativen Mortalitäts-Risiken für Tumoren des zentralen Nervensystems waren bei Männern signifikant erniedrigt (Valdez-Flores et al. 2010). Obwohl diese Analyse kein klares Zielorgan für Krebs zeigte, sahen die Autoren in einer späteren Studie (Valdez-Flores et al. 2011) die Mortalität durch lymphoide Tumoren als ein geeignetes Maß für eine Krebsrisiko-Betrachtung an (s. u. Überlegungen zur Risikobeurteilung).

Zusammenfassung:

Die meisten epidemiologischen Studien geben Hinweise auf eine mögliche Erhöhung des Risikos für lympho-hämatopoetischen Krebs und Brustkrebs, aber die gesamte Evidenz liefert keinen schlüssigen Kausalitätsnachweis. Zusätzlich zeigen die Studien keine konsistente Dosis-Wirkungsbeziehung, und die relativen Risiken sind nicht groß (US EPA 2016).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

In einer 2-Jahre-Inhalationsstudie wurde ab Konzentrationen von 60,4 mg Ethylenoxid/m³ eine signifikant verminderte Körpergewichtszunahme und bei Konzentrationen ab > 92 mg/m³ eine verkürzte Überlebenszeit bei Ratten beobachtet. Bei Konzentrationen ab 92 mg/m³ induzierte Ethylenoxid eine Erhöhung der Aspartat-

Aminotransferase im Serum, erniedrigte absolute Nieren- und Nebennierengewichte und erhöhte die Häufigkeit von inflammatorischen Läsionen in Lunge, Nase, Trachea und im Innenohr. Weiter induzierte Ethylenoxid proliferative und degenerative Läsionen in den Nebennieren, eine erhöhte milzabhängige extramedulläre Hämatopoese wie auch eine multifokale Mineralisation des Auges. Bei Konzentrationen ab 183 mg/m^3 wurde eine skelettale Atrophie bei den exponierten Ratten festgestellt (Lynch et al. 1984; WHO 2003).

Bei Mäusen wurden in einer 2-Jahre-Inhalationsstudie bei Konzentrationen bis zu 183 mg/m^3 keine expositionsbedingten Effekte festgestellt (WHO 2003).

Nach inhalativer Exposition gegen 92 mg/m^3 wurden bei Affen neurotoxische Wirkungen und Effekte in den Augen (Trübung der Augenlinse) festgestellt (Lynch et al. 1992; WHO 2003).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.4 Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Meerschweinchen konnten durch die während 3 Wochen jeweils dreimal pro Woche durchgeführte topische und intradermale Applikation von jeweils 0,5 ml Ethylenoxid nicht sensibilisiert werden (k. w. A.) (ECB 2000).

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor.

Bei Mäusen und Ratten konnte mit parenteraler Applikation von Eiweißkonjugaten des Ethylenoxids die Bildung spezifischer IgE-Antikörper induziert werden. Durch Transfertests (Test auf passive kutane Anaphylaxie) ließ sich dabei in vivo die Spezifität der IgE-Antikörper nachweisen (Chapman et al. 1986).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Es liegen keine neuen Studien vor.

Eine Ein-Generationenstudie an Ratten ist bereits in der Begründung von 1984 beschrieben: Die Exposition von männlichen und weiblichen Ratten über einen Zeitraum von 12 Wochen (6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) gegenüber Ethylenoxid-Konzentrationen von 10, 33 oder 100 ml/m^3 vor der Verpaarung, bei weiblichen Tieren bis zum 19. Tag der Gestation und während der Laktation, führte nur bei der 100 ml/m^3 -Gruppe zu einem prä- und postimplantativen Eiverlust. Aufzuchtverluste wurden nicht beobachtet.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer unveröffentlichten Studie aus dem Jahr 1982 wurden je 30 Weiße-Neuseeländer-Kaninchen an 7 Stunden pro Tag vom 1. bis zum 19. oder vom 7. bis zum 19. Gestationstag gegen 0 oder 150 ml Ethylenoxid/m³ Ganzkörper-exponiert. Am 30. Tag wurden die Nachkommen untersucht. Das Körpergewicht der Muttertiere war durch die Exposition nicht verändert. Es traten keine signifikanten Effekte auf die fetalen Körpergewichte, die Körperlänge, das Geschlechterverhältnis und die Plazentagewichte auf. Die Untersuchung auf viszerale und skeletale Veränderungen ergab überzählige Rippen bei den meisten Feten (k. w. A.) (ECHA 2018).

Eine Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten ist bereits in der Begründung von 1984 beschrieben: Die Exposition trächtiger Ratten vom 6. bis zum 15. Tag der Gestation (6 Stunden/Tag) gegen 10, 33 oder 100 ml/m³ führte zu keinen teratogenen Effekten.

5.6 Genotoxizität

In vitro

Ethylenoxid ist mutagen und klastogen auf allen phylogenetischen Ebenen (IARC 2008, s. auch Nachtrag 2002). Der Vergleich mit anderen genotoxischen Chemikalien wie Methylmethansulfonat und Ethylmethansulfonat zeigt, dass Ethylenoxid ein schwaches genotoxisch wirkendes Agens ist (Tompkins et al. 2009).

Die Behandlung von pSP189-Plasmid mit Ethylenoxid in Konzentrationen von 10 bis 2000 µM verursachte eine signifikante 2-Hydroxyethylierung an der N7-Position des Guanins. Wenn Plasmide mit bis zu 290 N7-Hydroxyethylguanin-Addukten/10⁶ Nukleotiden (dieser Wert ist viel höher als die in menschlicher DNA nachgewiesenen Werte) in menschlichen Ad293-Zellen repliziert wurden, bewirkten sie keine Erhöhung der Mutationshäufigkeit. Die Autoren interpretieren ihre Ergebnisse als Indiz dafür, dass erst ein bestimmtes Niveau an DNA-Addukten induziert werden muss, bevor Mutationen entstehen (Tompkins et al. 2009).

In vivo

Männliche Fischer-Ratten (keine Angabe zur Anzahl) wurden gegen 100 ml Ethylenoxid/m³ für einen Tag, 3 oder 20 Tage an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche inhalativ exponiert. Die Tiere wurden zwei Stunden nach Expositionsende nach 3 bzw. 20 Tagen Exposition oder 6, 24 und 72 Stunden nach der eintägigen Exposition getötet. Analysiert wurden Gewebe aus dem Gehirn, der Milz und der Leber. Ethylenoxid induzierte eine dosisabhängige Erhöhung des N7-(2-Hydroxyethyl)guanins (N7-HEG) in Gehirn, Milz und Leber und des N-(2-Hydroxyethyl)valins im Blut. Ethylenoxid führte zu einer 3–7-fachen Verminderung der 3-Methyladenin-DNA-Glykosylase im Gehirn und in der Milz der eintägig exponierten Ratten. Die Aktivitäten der 8-Oxoguanin-DNA-Glykosylase, alkalischen Phosphatase, Endonuklease, Polymerase-β und Alkylguanin-Methyltransferase waren 20 bis 100 % erhöht bei den Ratten, die zwanzig Tage lang exponiert wurden (Rusyn et al. 2005).

Je 32 männliche Lewis-Ratten wurden gegen 0, 50, 100 oder 200 ml Ethylenoxid/m³ 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, vier Wochen lang inhalativ exponiert. Der N7-HEG-Gehalt in der Leber wurde 5, 21, 35 und 49 Tage nach Expositionsende gemessen. Der N-(2-Hydroxyethyl)valin-Gehalt im Blut sowie HPRT-Mutationen, Schwesterchromatidaustausch und Chromosomenaberrationen sowie Translokationen in Milzlymphozyten wurden bestimmt. Die mittleren Konzentrationen von N7-HEG unmittelbar nach Expositionsende waren 310, 558 und 1202 Addukte/10⁸ Nukleotide, wobei der Kontrollwert (Hintergrundkonzentration) 2,6 Addukte/10⁸ Nukleotide betrug. Die N7-HEG-Werte waren 49 Tage nach Expositionsende gleich den Kontrollwerten. Die mittleren Konzentrationen von N-(2-Hydroxyethyl)valin-Addukten waren 0,045; 61,7; 114 und 247 nmol/g Globin. Diese Werte wurden fünf Tage nach Expositionsende bestimmt und dann auf Tag 0 nach der Exposition extrapoliert. Es wurde eine lineare Beziehung zwischen dem Gehalt an N7-HEG, gemessen am 1. Tag nach Expositionsende, und den HPRT-Mutanten, gemessen am 21./22. Tag und am 49./50. Tag nach Expositionsende, wie auch dem Schwesterchromatidaustausch, gemessen am 5. Tage nach Expositionsende, festgestellt. Eine statistisch signifikante Erhöhung der HPRT-Mutanten wurde nur bei den Tieren der höchsten Expositionskonzentration am 21./22. Tag nach Expositionsende festgestellt. Es wurde keine statistisch signifikante Erhöhung der Mikronuklei, der chromosomalen Brüche und der Translokationen beobachtet (van Sittert et al. 2000).

Die niedrigste Konzentration nach vierwöchiger Inhalation, die eine Erhöhung der HPRT-Mutanten in Mäusen verursachte, war 50 ml Ethylenoxid/m³ (Swenberg et al. 2008). Dies bestätigt, dass Ethylenoxid ein nur schwaches Mutagen ist.

Mit Hilfe von LC-MS/MS mit einer Nachweisgrenze für N7-HEG von 0,1 fmol wurde eine Hintergrund-Konzentration von N7-HEG von 1,1 bis 3,5 Addukte/10⁸ Nukleotide im Lebergewebe von männlichen Fischer-344-Ratten ermittelt. Jeweils drei Tieren wurde Ethylenoxid i. p. entweder einmalig mit Dosierungen von 0; 0,01; 0,1; 0,5 und 1,0 mg/kg KG oder an drei aufeinander folgenden Tagen von 0; 0,1 und 1 mg/kg KG appliziert. Der Gehalt an DNA-Addukten wurde in Leber, Herz, und Kolon der Tiere nach einmaliger Dosierung und in Leber, Herz, Kolon, Lunge, Niere, Milz und Magen der mehrmals behandelten Tiere bestimmt. Die Leber war das Organ mit dem höchsten Gehalt an DNA-Addukten. Nach einer intraperitonealen einzelnen Dosis von 0,01 mg Ethylenoxid/kg KG gab es in der Rattenleber nur eine vernachlässigbare Erhöhung der DNA-Addukte, eine deutliche Erhöhung wurde erst bei der Dosis von 0,1 mg/kg KG (entspricht 0,11 ml/m³) festgestellt. Die höheren Dosierungen induzierten dosisabhängig eine Erhöhung der DNA-Addukte in allen Organen. Es gab keine Akkumulation der DNA-Schädigung in diesem Dosisbereich (Marsden et al. 2007).

Männliche B6C3F1-Mäuse wurden gegen 0, 25, 50, 100 oder 200 ml Ethylenoxid/m³ bis zu 48 Wochen lang exponiert. Die Tiere wurden nach 6, 12, 24 und 48 Wochen getötet und die reziproke Translokation in den Lymphozyten und Keimzellen bestimmt. Es wurde keine signifikant erhöhte Zahl an reziproken Translokationen in Lymphozyten nach 6-wöchiger Exposition festgestellt. Nach 12-, 24- und 48-wöchiger Exposition gegen Konzentrationen ab 25 ml/m³ war die Zahl der reziproken Translokationen in Lymphozyten dosisabhängig erhöht. Eine statistisch signifikante, aber nicht dosisabhängige Erhöhung der reziproken Translokationen in den Keim-

1410 MAK Value Documentations

zellen wurde bei allen Expositionskonzentrations-Gruppen erst nach 48-wöchiger Exposition beobachtet (Donner et al. 2010).

Mit Hilfe von Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung und Hochleistungsflüssigkeitschromatographie/Akzeleratormassenspektrometrie wurden *in vivo* sowohl die endogenen als auch die exogenen N7-(2-Hydroxyethyl)-guanin (N7-HEG)-Addukte gemessen. Die Ratten wurden gegen ¹⁴C-Ethylenoxid exponiert. Jeweils fünf Tiere wurden täglich mit ¹⁴C-Ethylenoxid intraperitoneal in Dosierungen von 0; 0,1; 0,01; 0,005; 0,001; 0,0005 oder 0,0001 mg/kg KG an drei aufeinander folgenden Tagen behandelt. Vier Stunden nach der letzten Behandlung erfolgte die Tötung. Die Konzentrationen der radioaktiven Addukte zeigten eine lineare Zunahme in der Milz-, Leber- und Magen-DNA der Tiere (0,002 bis 4 Addukte/10⁸ Nukleotide). Die Konzentration von nicht radioaktiven endogenen N7-HEG-Addukten in Leber und Milz war bei den Tieren der zwei hohen Dosisgruppen auch erhöht. Dies zeigt nach Ansicht der Autoren, dass Ethylenoxid die Entstehung von Ethylen induzieren und somit indirekt die N7-HEG-Adduktproduktion fördern kann. Es ist bekannt, dass 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure in Pflanzen der direkte Vorläufer von Ethylen ist und dessen Umsetzung zu Ethylen durch Radikalfänger gehemmt wird. Daraus schließen die Autoren, dass oxidativer Stress zur vermehrten Umsetzung von 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure zu Ethylen führt. Auch in der Rattenleber und in humanen HCA-Zellen konnte 1-Aminocyclopropan-1-carbonsäure nachgewiesen werden. Die Autoren zeigten, dass Wasserstoffperoxid bei HCA-Darmzellen die N7-HEG-Addukte erhöhte, und führten an, dass Ethylenoxid die Lipidperoxidation in der Leber von Ratten durch Glutathiondepletion induzierte. Als möglichen Mechanismus für die durch Ethylenoxid erhöhten endogenen N7-HEG-Addukte wird diskutiert, dass Ethylenoxid durch Glutathiondepletion die Lipidperoxidation und damit den oxidativen Stress induziert, wodurch Aminocyclopropan-1-carbonsäure vermehrt zu Ethylen umgesetzt wird, das nachfolgend zu Ethylenoxid metabolisiert wird. Allerdings waren die Konzentrationen der radioaktiven exogenen Addukte bei allen Dosierungen deutlich geringer als die der endogenen Addukte (Marsden et al. 2009).

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Hierzu liegen keine neuen Daten.

5.7.2 Langzeitstudien

Ethylenoxid in Konzentrationen von 50–200 ml/m³ (92–366 mg/m³) verursachte nach Inhalation bei Ratten Gehirntumoren, mononukleäre Leukämien und peritoneale Mesotheliome der Hoden und subkutane Fibrosarkome, bei Mäusen Adenome und Karzinome der Lunge, maligne Lymphome, Tumoren der Harderschen-Drüse, Adenokarzinome im Uterus und Brustdrüsenkarzinome (siehe Begründung 1984; IARC 2008).

Ethylenoxid in Konzentrationen von 0, 70 oder 200 ml/m³, 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, über mehrere Monate induzierte bei A/J-Mäusen eine dosisabhängige Erhöhung der pulmonalen Adenome (Adkins et al. 1986; IARC 2008).

Gruppen von je 50 männlichen und weiblichen B6C3F1-Mäusen wurden 102 Wochen lang, 5 Tage pro Woche, 6 Stunden pro Tag gegen 0, 50 oder 100 ml Ethylenoxid/m³ exponiert. Die Prävalenzen an alveolären/bronchiolären Karzinomen bei männlichen Tieren waren 5/50, 10/50 bzw. 16/50, und die für die Summe aus Adenomen und Karzinomen 11/50, 19/50 bzw. 26/50. Die Prävalenzen an alveolären/bronchiolären Karzinomen bei weiblichen Tieren waren 0/49, 1/48 bzw. 7/49 und die für die Summe aus Adenomen und Karzinomen 2/49, 5/48 bzw. 22/49 (NTP 1987). Bei der gleichen Studie wurden bei den weiblichen Mäusen Adenokarzinome des Uterus (0/49, 2/47 bzw. 5/49 (10 %)) festgestellt. Eines der Adenokarzinome metastasierte in Peritoneum, Lunge und Lymphknoten. Der historische Kontrollwert für diese Adenokarzinome lag bei 4/236 (1,7 %) (Picut et al. 2003).

5.8 Überlegungen zur Risikobeurteilung

Es gibt vier Kohortenstudien und eine Fall-Kontrollstudie; hauptsächlich wurden Tumoren des hämatopoetischen Systems bzw. Lymphome festgestellt (Abschnitt 4.7). Es erfolgten umfangreiche Dosis-Wirkungsanalysen zur Risikobeurteilung. Für diese Analysen stehen zwei Kohortenstudien, die NIOSH-Kohorte (Steenland et al. 2004) sowie die Union-Carbide-Corporation(UCC)-Kohorte (Swaen et al. 2009) mit Angaben zur Exposition zur Verfügung.

In Steenland et al. (2004) wurde der Zusammenhang zwischen der Mortalität an Tumoren des hämatopoetischen Systems und der kumulativen Exposition analysiert. Hierbei erfolgte die Analyse unter Zugrundelegung der untransformierten Daten sowie mit einer log-Transformation, sowohl ohne als auch mit Berücksichtigung einer „lag-time“ von 5, 10, 15 und 20 Jahren. Eine mögliche Exposition in den entsprechenden Jahren vor dem Tod bzw. nach dem Ende der Beobachtung blieb unberücksichtigt. Je nach Expositionshöhe wurde in vier Gruppen unterteilt, und es erfolgte eine kategoriale Analyse. Unter Verwendung der log-Transformation mit einer „lag-time“ von 15 Jahren und nur bei den Männern wurde ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p = 0,02$) ermittelt.

Die US EPA (2006) analysierte die Daten der NIOSH-Kohorte von Steenland et al. (2004) mit Hilfe eines linearen Regressions-Modells unter Verwendung der kategorialen kumulativen Exposition mit einer „lag-time“ von 15 Jahren, wobei die Gruppe mit der höchsten Exposition nicht berücksichtigt wurde, um für die niedrigen umweltrelevanten Expositionskonzentrationen eine bessere Anpassung zu erhalten. Die Berechnungen über die kontinuierliche (log-transformierte) kumulative Exposition ergaben deutlich verschiedene Risiken (s. Tabelle 1).

In einer weiteren Analyse dieser Kohorte wurden für eine 35-jährige berufliche Exposition gegen 0,1 ml/m³ je nach Modell Risiken („maximum likelihood“) für lymphoide Tumoren (Mortalität) für Männer und Frauen von $0,9 \times 10^{-2}$ bis $1,2 \times 10^{-2}$ errechnet. Die Risiken für Brusttumoren betragen $0,3 \times 10^{-2}$ bis $2,5 \times 10^{-2}$ (US EPA 2016).

1412 MAK Value Documentations

Tab. 1 Risikoabschätzung für die Mortalität durch alle lymphohämatopoetischen Tumoren bei Männern bei verschiedenen Expositionskonzentrationen (lebenslang) (US EPA 2006)

Exposition ml/m ³	Kontinuierliches log-transformiertes kumulatives Expositionsmodell ^{a)}	Kontinuierliches kumulatives Expositionsmodell	Kategoriales kumulatives Expositionsmodell ^{b)}	Zusätzliches Risiko	obere 95 %- Konfidenzgrenze
0,0001	4,70×10 ⁻³	6,22×10 ⁻⁷	4,22×10 ⁻⁵		9,25×10 ⁻⁵
0,001	1,24×10 ⁻²	6,22×10 ⁻⁶	4,22×10 ⁻⁴		9,25×10 ⁻⁴
0,01	2,25×10 ⁻²	6,23×10 ⁻⁵	4,21×10 ⁻³		9,19×10 ⁻³
0,1	3,55×10 ⁻²	6,32×10 ⁻⁴	–		–
1	5,22×10 ⁻²	7,28×10 ⁻³	–		–
10	7,36×10 ⁻²	3,34×10 ⁻¹	–		–

^{a)} mit 15 Jahren „lag-time“, ^{b)} von linearer Regression der kategorialen Ergebnisse

In einer Metaanalyse von 10 Studien mit 876 Krebstodesfällen, bei 928 erwarteten, wurde kein signifikant erhöhtes Tumorrisiko gefunden. Für lymphoide Tumoren bei einer Lebensarbeitszeit-Belastung von 45 Jahren und einer Expositionskonzentration von 1 ml/m³ wurde bei Verwendung nicht linearer Modelle ein zusätzliches Risiko von $2,8 \times 10^{-4}$ bis $8,1 \times 10^{-4}$ in Abhängigkeit von der „lag-time“ und der Latenzzeit berechnet, wenn nur die Daten aus der NIOSH-Studie berücksichtigt wurden. Nach Berücksichtigung nur der Daten der UCC-Studie wurde kein zusätzliches Risiko ermittelt (Teta et al. 1999). Somit zeigten die Autoren die Inkonsistenz zwischen den zwei Studien von NIOSH und UCC.

In einer anderen Studie wurde ein „Unit Risk Value“ von $4,5 \times 10^{-8}$ (µg/m³)⁻¹ ermittelt, nach Exposition gegenüber Ethylenoxid an Leukämie zu erkranken (Kirman et al. 2004).

In einer weiteren Studie wurde eine quantitative Krebsrisikoabschätzung für lymphoide Tumoren durchgeführt. Es wurden die Daten der NIOSH-Studie (Steenland et al. 2004) und der UCC-Studie (Swaen et al. 2009) analysiert, obwohl in letzterer keine Evidenz für eine positive kumulative Expositions-Wirkungs-Beziehung gefunden wurde. Die Mortalität an lymphoiden Tumoren war aber für die Männer der NIOSH-Kohorte im Quintil mit der höchsten gegenüber dem mit der niedrigsten Exposition signifikant erhöht. Es wurde die kumulative Exposition ohne Transformation und ohne „lag-time“ verwendet. Für eine Expositionskonzentration von 2,77 ml/m³ und eine Expositionsdauer von 40 Jahren (beginnend mit dem Alter von 20 Jahren) wurde ein zusätzliches Risiko für Männer und Frauen, an lymphoiden Tumoren (Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome, lymphozytische Leukämie) zu sterben, von 4 zu 10 000 (0,0004) berechnet (Valdez-Flores et al. 2011, siehe Tabelle 2). Die Autoren betrachten dieses Risiko als „Worst Case“, da die Mortalität zwar etwas erhöht war, sich aber keine statistisch signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung

zeigte. Das Odds-Ratio für Knochentumoren war mit 2,82 für die NIOSH-Kohorte signifikant erhöht. Es ergab sich jedoch keine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Wenn man zusätzlich die Knochentumoren berücksichtigt, ergibt sich ein Krebsrisiko von 12 pro 100 000 (0,00012) bei einer Expositionskonzentration von 0,25 ml/m³ (Arand und Marowsky 2016).

Zusammenfassend zeigen die epidemiologischen Studien keine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung für Tumoren durch Ethylenoxid, und die errechneten Risiken sind stark von der Modellwahl abhängig.

In Ratten und Mäusen induziert Ethylenoxid dagegen bei Expositionskonzentrationen von 50 ml/m³ und höher signifikant erhöhte Tumorinzidenzen.

In einer vierwöchigen Inhalationsstudie an Ratten wurde erst bei der höchsten Expositionskonzentration von 200 ml Ethylenoxid/m³ eine Verdoppelung der Hp_rt-Mutanten, jedoch keine Erhöhung der Mikronuklei, der chromosomalen Aberrationen oder Translokationen in den Milzlymphozyten der Tiere festgestellt (van Sittert et al. 2000). Bei Mäusen war die niedrigste Konzentration, die nach vierwöchiger Inhalation eine Erhöhung der Hp_rt-Mutanten verursachte, 50 ml Ethylenoxid/m³ (Swenberg et al. 2008).

Nach chronischer inhalativer Exposition bis zu 100 ml/m³ wurde eine lineare Dosis-Wirkungsbeziehung für die Entstehung von DNA-Addukten in Milz, Gehirn, Leber und Lunge der exponierten Tiere festgestellt. Dies weist darauf hin, dass sowohl die metabolische Detoxifizierung als auch die DNA-Reparatur bei dieser Expositionskonzentration noch nicht gesättigt sind (Marsden et al. 2007).

In einer Studie an Ratten wurde nach intraperitonealer Applikation von 0,01 mg/kg KG keine signifikante Erhöhung des N7-(2-Hydroxyethyl)guanins in Leber, Herz, Colon, Lungen, Nieren, Milz und Magen der Tiere festgestellt. Die Autoren berechnen, dass 0,05 mg/kg KG äquivalent zu einer Exposition gegen 1 ml/m³ für Menschen am Arbeitsplatz ist (Marsden et al. 2009).

DNA-Addukte sind ein Maß für die Exposition, können jedoch in diesem Fall für die Risiko-Beurteilung nicht herangezogen werden, da sich in verschiedenen Organen verschiedene Addukte quantitativ unterscheiden. Ethylenoxid bildet mindestens fünf Addukte mit DNA, das wichtigste davon ist das N7-(2-Hydroxyethyl)guanin. Dagegen bildet Ethylenoxid nur ein Addukt mit Hämoglobin. Die Halbwertszeit des N7-(2-Hydroxyethyl)guanin-Addukts beträgt zwei Tage; die von N-(2-Hydroxyethyl)valin 126 Tage. DNA-Addukte werden repariert, nicht jedoch das Hämoglobinaddukt. Die Hintergrund-Konzentrationen von N7-(2-Hydroxyethyl)guanin variieren insbesondere beim Menschen sehr, und die hauptsächliche Adduktquelle ist nicht das aus endogenem Ethylen gebildete Ethylenoxid (Csanady et al. 2000). Die Konzentration des Hämoglobinaddukts korreliert aber sehr gut mit der Ethylenoxid-Expositionskonzentration am Arbeitsplatz. Zusätzlich ist in der Praxis die Bestimmung des Hämoglobinaddukts einfacher als die von DNA-Addukten.

Es wurde berechnet, dass nach achtstündiger Exposition gegen 1 ml/m³ Ethylenoxid der Wert an N-(2-Hydroxyethyl)valin 6,2–6,8 nmol/g Globin beträgt, die mittlere Hintergrund-Konzentration ist dagegen 0,02 nmol/g Globin (Boogaard 2002).

Zusammenfassung:

Die Risikoableitung kann von mehreren Endpunkten aus erfolgen.

1414 MAK Value Documentations

a) Epidemiologische Studien Die epidemiologischen Studien geben schwache Hinweise auf eine Induktion von Tumoren des hämatopoetischen/lymphatischen Systems nach Exposition gegen Konzentrationen von Ethylenoxid höher als 4 ml/m³. Allerdings zeigen diese Studien keine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung, und das errechnete Risiko ist stark von der Modellwahl und den Annahmen abhängig (Abschnitt 5.7.2).

Aus der Analyse der wichtigsten Kohortenstudien durch Valdez-Flores et al. (2011) mit dem Endpunkt Mortalität durch lymphoide Tumoren ergeben sich bei definierten Risikohöhen folgende Arbeitsplatzkonzentrationen (Tabelle 2) und die dazugehörigen Hämoglobinaddukte nach der EKA-Korrelation (1 ml/m³ entspricht nach EKA-Korrelation 3,9 nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin):

Tab. 2 Arbeitsplatzkonzentrationen, Hämoglobin-Addukte und zusätzliche Risiken für Mortalität durch lymphoide Tumoren für Frauen und Männer für eine 40-jährige Exposition am Arbeitsplatz

Zusätzliches Risiko	Entsprechende Arbeitsplatzkonzentration (ml/m ³)	Entsprechende Hb-Addukte (nmol HOEtVal/g Globin) mit EKA-Korrelation
4×10 ⁻³	21,35	83,3
1×10 ⁻³	6,58	25,7
4×10 ⁻⁴	2,77	10,8
1×10 ⁻⁴	0,712	2,8
4×10 ⁻⁵	0,286	1,1
1×10 ⁻⁵	0,072	0,28

HOEtVal: N-(2-Hydroxyethyl)valin

Aus den Beziehungen in der Tabelle 2 kann durch lineare Interpolation abgeschätzt werden, dass bei 0,1 ml Ethylenoxid/m³ (Hb-Addukte 0,39 nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin) das Risiko 1,4:100 000 ist, bei 0,01 ml/m³ (Hb-Addukte 0,039 nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin) entsprechend 1,4:1 000 000.

Bezieht man Knochentumoren mit ein, ist das Risiko etwa 3-fach höher (Arand und Marowsky 2016).

Das Risiko bei 0,25 ml Ethylenoxid/m³ beträgt entsprechend 4:100 000 oder 12:100 000 (mit Knochentumoren).

b) Kanzerogenitätsstudien am Tier In einer Auswertung der US EPA (2016) wurden aus den Ethylenoxid-Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten aus der jeweiligen Summe der beobachteten Tumoren Unit Risks errechnet. Das höchste Unit Risk von $4,6 \times 10^{-5}$ µg/m³ ergab sich aus den Daten für weibliche Mäuse. Die anderen Unit Risks waren etwa halb so hoch. Dem höchsten Unit Risk entspricht ein zusätzliches Arbeitsplatzrisiko bei 40 ml/m³-Jahren von 0,011 bei 1 ml/m³, also 1,1 %. Die Tumorlokalisationen umfassen u. a. Lungentumoren und maligne Lymphome bei B6C3F1-Mäusen, wofür dieser Mäusestamm eine hohe Spontaninzidenz

aufweist sowie bei F344-Ratten mononukleäre Leukämie und peritoneale Mesotheliome des Hodens. Diese Tumortypen sind stammspezifisch für die F344-Ratte. Die Tumorlokalisationen stimmen zwischen Ratte und Maus nicht überein. Warum es diesen Speziesunterschied gibt, kann gegenwärtig nicht erklärt werden. Deshalb ist auch in Anbetracht einer Gesamtschau der Tumoren bei Ratten und Mäusen eine Übertragung dieser Tumortypen auf den Menschen und daraus die Berechnung eines Risikos für den Menschen schwierig zu bewerten.

In der Studie von Swaen et al. (2009) wurde bei 2063 Männern, die im Mittel gegen 67 ml/m^3 -Jahre exponiert waren, keine erhöhte Tumormortalität berichtet. Erwartet wurden insgesamt 315 Tumortodesfälle, beobachtet wurden 298.

Nach der Risikoabschätzung der US EPA (2016) und unter der Annahme einer Linearität zwischen der Tumormortalität und der kumulativen Exposition ($1,1 \% \times 67 \text{ ml/m}^3\text{-Jahre}/40 \text{ ml/m}^3\text{-Jahre} = 1,84 \%$), wären zusätzlich 38 ($2063 \times 1,8 \%$) Tumorfälle zu erwarten gewesen. Für die Fälle an Tumoren des respiratorischen Systems, des Gehirns und der lymphohämatopoetischen Tumoren, also der wesentlichen Zielorgane im Tierversuch, wurden aus den Daten der Allgemeinbevölkerung für die Exponierten 154 Todesfälle erwartet, beobachtet wurden 139, was einen „healthy worker“-Effekt nahelegt. Wenn die Risikoabschätzung zutrifft, hätten trotz „healthy worker“-Effekt 139 plus 38, also ca. 177 Fälle beobachtet werden müssen. Diese Fallzahl ist 15 % höher als die aus der Allgemeinbevölkerung berechnete von 154. Damit hätte dieses Risiko vermutlich nachgewiesen werden können.

Die aus Tierversuchen berechneten Risiken sind somit wesentlich höher als die aus den epidemiologischen Studien errechneten. Wegen der geschilderten Unsicherheiten werden die Tierstudien nicht für die Ableitung eines Risikos durch Ethylenoxid für den Menschen verwendet.

c) Vergleich mit dem unvermeidlichen Risiko durch endogenes Ethylen/Ethylenoxid Für die unvermeidbare Hintergrundbelastung mit Ethylen/Ethylenoxid wurde ein Krebsrisiko von etwa 1:10 000 abgeschätzt (Begründung „Ethylen“ 1993). Aus dem Vergleich der Krebsrisiken der Studie von Valdez-Flores et al. (2011) und den Werten für die „Hintergrundaddukte“ von N-(2-Hydroxyethyl)valin ergibt sich jedoch nach Arand und Marowsky (2016), dass das (unvermeidliche) Risiko durch endogen gebildetes Ethylenoxid stark überschätzt wurde.

d) Hämoglobinaddukte Das N-(2-Hydroxyethyl)valin, ein Hämoglobinaddukt, ist ein guter Indikator der Ethylenoxid-Exposition, und seine Bestimmung im Blut ist nicht problematisch. Der Hintergrundwert beträgt im Mittel $0,02 \text{ nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin}$. Das 95. Perzentil ist $0,035$ und der Bereich $0,0077\text{--}0,065 \text{ nmol N-(2-Hydroxyethyl)valin/g Globin}$ (Schettgen et al. 2016). Bei einer Expositionskonzentration von $0,01 \text{ ml/m}^3$ wäre die Hämoglobinaddukt-Konzentration bei Zugrundelegung der EKA-Korrelation etwa im Bereich des 95. Perzentils der Hintergrundkonzentration des Hämoglobinaddukts. Bei einer Expositionskonzentration von $0,05 \text{ ml/m}^3$ wäre die N-(2-Hydroxyethyl)valinkonzentration 10-fach höher als die mittlere Hintergrundkonzentration. Bei einer hohen Hämoglobinadduktbildung ist ein Funktionsausfall des Hämoglobins zu erwarten. Als Vergleich kann herangezogen werden, dass bei der Aufstellung des BAT-Wertes eine 5%ige Inaktivierung des Hämoglobins toleriert wurde. Um diese Inaktivierung zu erreichen, müsste die

Hämoglobinaddukt-Konzentration 50 000-fach höher sein, als bei einer Expositionskonzentration am Arbeitsplatz von 0,01 ml/m³ (Arand und Marowsky 2016).

e) DNA-Addukte DNA-Addukte sind ein Maß für die Exposition, sind jedoch für eine Risiko-Beurteilung wenig geeignet, insbesondere wenn sich in verschiedenen Organen verschiedene Addukte bilden, die sich auch quantitativ unterscheiden. Ethylenoxid bildet mindestens fünf Addukte mit DNA, das wichtigste davon ist das N7-(2-Hydroxyethyl)guanin. Die Halbwertszeit von N7-(2-Hydroxyethyl)guanin ist zwei Tage. Die Bestimmung von DNA-Addukten ist schwierig. Die Hintergrundkonzentrationen von N7-(2-Hydroxyethyl)guanin variieren sehr, und die hauptsächliche Adduktquelle ist nicht das aus endogenem Ethylen gebildete Ethylenoxid (Csanady et al. 2000). Deshalb sind die DNA-Addukte weniger für eine Risikobeurteilung von Ethylenoxid geeignet.

Es wurde berechnet, dass die Exposition gegen 0,36 ml/m³, 8-h-Mittelwert, keine signifikante Erhöhung der DNA-Addukte in Leukozyten der Exponierten verursacht.

Nach intraperitonealer Applikation von 0,01 mg Ethylenoxid/kg KG (entspricht 0,01 ml/m³) wurde eine vernachlässigbare Erhöhung der DNA-Addukte in der Ratte festgestellt.

Zusammenfassend kann unter Berücksichtigung aller Daten geschlossen werden, dass bei einer Expositionskonzentration von 0,1 ml Ethylenoxid/m³

- keine Erhöhung der DNA-Addukte in Leukozyten der Exponierten,
- Hb-Addukte 20-fach höher als die Hintergrundkonzentration sowie
- ein expositionsbedingt erhöhtes Krebsrisiko von 1,4 oder 4 pro 100 000 zu erwarten sind.

6 Bewertung

Krebserzeugende Wirkung. Ethylenoxid ist seit dem Jahre 1984 bezüglich krebs-erzeugender Wirkung in die Kategorie 2 eingestuft. Diese Einstufung erfolgt aufgrund der Beobachtung expositionsbedingter Tumoren bei der Ratte und der Maus. Ethylenoxid in Konzentrationen von 50–200 ml/m³ (92–366 mg/m³) induziert nach Inhalation bei Ratten Gehirntumoren, mononukleäre Leukämien, peritoneale Mesotheliome der Hoden und subkutane Fibrosarkome, bei Mäusen Adenome und Karzinome der Lunge, maligne Lymphome, Tumoren der Harderschen Drüse, Adenokarzinome des Uterus und Mammakarzinome.

Einige epidemiologische Studien geben Hinweise auf eine Assoziation zwischen der kumulativen Exposition gegen Ethylenoxid und der Erhöhung lymphoider Tumoren des hämatopoetischen Systems (Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome, chronische lymphozytische Leukämie) und zeigen einen Trend zu erhöhter Brustkrebsmortalität bei Frauen. Allerdings gibt es auch Studien, die keine erhöhte Krebsmortalität für Beschäftigte nach Exposition gegen Ethylenoxid zeigen.

Die kanzerogene Wirkung von Ethylenoxid beruht auf seiner Reaktivität als ein direkt alkylierendes Agens, welches u. a. mit DNA reagieren kann. Ethylenoxid erwies sich als schwach genotoxisch in In-vitro- und in In-vivo-Untersuchungen. Es induziert ebenfalls eine dosisabhängige Erhöhung von Hämoglobinaddukten bei Mensch und Tier.

Da Ethylenoxid krebserzeugend und genotoxisch wirkt und die Genotoxizität vermutlich im Vordergrund steht, wäre der Stoff ein Kandidat für die Kategorie 5 für kanzerogene Stoffe. Das auf den epidemiologischen Studien basierend errechnete Risiko ist allerdings stark von der Modellwahl abhängig (vgl. Abschnitt 5.8). Ein zusätzliches Risiko bei 0,1 ml Ethylenoxid/m³ für Männer und Frauen, an lymphoiden Tumoren zu sterben, liegt z. B. bei 1,4 oder bei 4 pro 100 000, wenn man zusätzlich die Knochentumoren als expositionsbedingt ansieht. Da das zusätzliche Krebsrisiko abhängig vom verwendeten Modell über mehrere Zehnerpotenzen schwankt, kann zur Zeit kein MAK-Wert, bei dem ein sehr geringer Beitrag zum Krebsrisiko zu erwarten ist, abgeleitet werden, und es wird für Ethylenoxid die Einstufung in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 beibehalten.

Keimzellmutagene Wirkung. Siehe auch Nachtrag 2002.

Ethylenoxid ist mutagen und klastogen auf allen phylogenetischen Ebenen. Die Gesamtheit der vorliegenden Daten zur Genotoxizität zeigt, dass Ethylenoxid ein schwaches Mutagen ist. In Lymphozyten von exponierten Beschäftigten induziert Ethylenoxid eine Erhöhung des Schwesterchromatidaustauschs, der chromosomalen Aberrationen und der Mikronuklei. Zudem verursacht der Stoff vererbare Translokationen in Keimzellen der Tiere. Daher verbleibt Ethylenoxid weiterhin in der Kategorie 2 für Keimzellmutagene.

Hautresorption. Bei einer Exposition gegen 0,1 ml/m³ (Binding-Limit-Value der EU) werden unter Annahme einer pulmonalen Resorption von 80 % in acht Stunden etwa 1,6 mg inhalativ aufgenommen. Aus In-vitro-Daten lässt sich eine Aufnahme von 31 mg für eine nicht reizend wirkende Lösung von Ethylenoxid unter Standardbedingungen errechnen. Demnach kann der dermale Aufnahmepfad signifikant zur Gesamtbelastung beitragen, und die „H“-Markierung von Ethylenoxid wird bestätigt.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen nur wenige Fälle einer beruflich bedingten ekzematösen Hautreaktion auf Ethylenoxid vor. Aus diesen Befunden ist eine kontaktsensibilisierende Wirkung des Ethylenoxids nicht abzuleiten, da die ausgeprägte irritative Wirkung offenbar weit im Vordergrund steht. Ethylenoxid wird daher nicht mit „Sh“ markiert. Außerdem liegen zahlreiche Berichte über Soforttyp-Reaktionen vor, die jedoch mit wenigen Ausnahmen Dialysepatienten, d. h. nicht beruflich Exponierte, betreffen. Die Fallberichte über beruflich Exponierte sind wenig detailliert und können eine Latexallergie als Ursache der Beschwerden meist nicht ausschließen. Insofern ist eine atemwegssensibilisierende Wirkung von Ethylenoxid bei beruflich Exponierten, sofern überhaupt existent, mit den vorliegenden Befunden nicht hinreichend zu belegen, so dass ebenfalls keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

7 Literatur

- Adkins B, Van Stee EW, Simmons JE, Eustis SL (1986) Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. *J Toxicol Environ Health* 17: 311–322
- Alomar A, Camarasa JMG, Neguera J, Aspinolea F (1981) Ethylene oxide dermatitis. *Contact Dermatitis* 7: 205–207
- Arand M, Marowsky A (2016) Schriftliche Mitteilung an die Kommission, Januar 2016
- Balland S, Guilloux L, Girodet B, Grosclaude M, Jarsaillon E, Perrin-Fayolle M (1990) Allergie à l'oxyde d'éthylène et au latex. *Rev Fr Allergol* 30: 263
- Biro L, Fisher AA, Price E (1974) Ethylene oxide burns. *Arch Dermatol* 110: 924–925
- Bolt HM (2012) Enzymic detoxification of endogenously produced mutagenic carcinogens maintaining cellular homeostasis. In: Greim H, Albertini RJ (Hrsg) *The cellular response to the genotoxic insult, the question of threshold for genotoxic carcinogens*, Royal Society of Chemistry Publishing, Cambridge, UK, 64–72
- Bolt HM, Leutbecher M, Golka K (1997) A note on the physiological background of the ethylene oxide adduct 7-(2-hydroxyethyl)guanine in DNA from human blood. *Arch Toxicol* 71: 719–721
- Bommer J, Barth HP, Wilhelms OH, Schindele H, Ritz E (1985) Anaphylactoid reactions in dialysis patients: role of ethylene-oxide. *Lancet* 326: 1382–1384
- Boogaard PJ (2002) Use of haemoglobin adducts in exposure monitoring and risk assessment. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 778: 309–322
- Boogaard PJ, Rocchi PS, van Sittert NJ (1999) Biomonitoring of exposure to ethylene oxide and propylene oxide by determination of hemoglobin adducts: correlations between airborne exposure and adduct levels. *Int Arch Occup Environ Health* 72: 142–150
- Boonk WJ, van Ketel WG (1981) A possible case of delayed hypersensitivity to ethylene oxide. *Clin Exp Dermatol* 6: 385–390
- Breuer K, Worm M, Skudlik C, John SM (2010) Ethylene oxide as an occupational contact allergen – an underestimated problem? *Allergologie* 33: 331–336
- Brown CD, Wong BA, Fennell TR (1996) In vivo and in vitro kinetics of ethylene oxide metabolism in rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 136: 8–19
- Brugnone F, Perbellini L, Faccini G, Pasini F (1985) Concentration of ethylene oxide in the alveolar air of occupationally exposed workers. *Am J Ind Med* 8: 67–72
- Brugnone F, Perbellini L, Faccini G, Pasini F, Bartolucci GB, DeRosa E (1986) Ethylene oxide exposure. Biological monitoring by analysis of alveolar air and blood. *Int Arch Occup Environ Health* 58: 105–112
- Caroli UM, Berner D, Volz T, Rocken M, Biedermann T (2005) Delayed-type hypersensitivity dermatitis to ethylene oxide. *Contact Dermatitis* 53: 303–304
- Chapman J, Lee W, Youkilis E, Martis L (1986) Animal model for ethylene oxide (EtO) associated hypersensitivity reactions. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 32: 482–485
- Coggon D, Harris EC, Poole J, Palmer KT (2004) Mortality of workers exposed to ethylene oxide: extended follow up of a British cohort. *Occup Environ Med* 61: 358–362
- Csanady GY, Denk B, Pütz C, Kreuzer PE, Kessler W, Baur C, Gargar ML, Filser JG (2000) A physiological toxicokinetic model for exogenous and endogenous ethylene and ethylene oxide in rat, mouse and human: formation of 2-hydroxyethyl adducts with hemoglobin and DNA. *Toxicol Appl Pharmacol* 165: 1–26
- Dagregorio G, Guillet G (2004) Allergic suture material contact dermatitis induced by ethylene oxide. *Allergy* 59: 1239

- Déchamp C, Dubost R, Wiesendanger MT, Forissier MF (1990) Rhinocjonctivite, asthme et urticaire à l'oxyde d'éthylène par voie respiratoire, à RAST positif. *Rev Fr Allergol* 30: 270
- Dellarco V, Generoso W, Sega GA, Fowle JR, Jacobson-Kram D (1990) Review of the mutagenicity of ethylene oxide. *Environ Mol Mutagen* 16: 85–103
- Deschamps D, Rosenberg N, Soler P, Maillard G, Fournier E, Salson D, Gervais P (1992) Persistent asthma after accidental exposure to ethylene oxide. *Br J Ind Med* 49: 523–525
- Dolovich J, Bell B (1978) Allergy to a product(s) of ethylene oxide gas. Demonstration of IgE and IgG antibodies and hapten specificity. *J Allergy Clin Immunol* 62: 30–32
- Donner EM, Wong BA, James RA, Preston RJ (2010) Reciprocal translocations in somatic and germ cells of mice chronically exposed by inhalation to ethylene oxide: implications for risk assessment. *Mutagenesis* 25: 49–55
- Dugue P, Faraut C, Figueredo M, Bettendorf A, Salvadori JM (1991) Asthme professionnel à l'oxyde d'éthylène chez une infirmière. *Presse Med* 30: 1455
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Ethylene oxide. IUCLID dataset, 19.02.2000, ECB, Ispra, Italien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Information on registered substances. Dataset on ethylene oxide (CAS Number 25322-68-3), joint submission, first publication 24.03.2010, last modification 20.06.2018, <https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Ehrenberg L, Hiesche KD, Osterman-Golkar S, Wennberg I (1974) Evaluation of genetic risks of alkylating agents: tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutat Res* 24: 83–103
- EU (European Union) (2017) Directive (EU) 2017/2398 of the European Parliament and the Council of 12 December 2017 amending Directive 2004/37/EC on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens or mutagens at work. *Official Journal of the European Union*, L 345/87, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L2398&qid=1554461998153&from=EN>
- Fennell TR, Brown CD (2001) A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat and human. *Toxicol Appl Pharmacol* 173: 161–175
- Fennell TR, MacNeela JP, Morris RW, Watson M, Thompson CL, Bell DA (2000) Hemoglobin adducts from acrylonitrile and ethylene oxide in cigarette smokers: effects of glutathione S-transferase T1-null and M1-null genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9: 705–712
- Filser JG, Klein D (2017) A physiologically based toxicokinetic model for inhaled ethylene and ethylene oxide in mouse, rat and human. *Toxicol Lett* 286: 54–79
- Filser JG, Denk B, Törnqvist M, Kessler W, Ehrenberg L (1992) Pharmacokinetics of ethylene in man; body burden with ethylene oxide and hydroxyethylation of hemoglobin due to endogenous and environmental ethylene. *Arch Toxicol* 66: 157–163
- Fisher AA (1973) Ethylene oxide dermatitis. *Contact Dermatitis Newslett* 393–394
- Fisher A (1988) Burns of the hands due to ethylene oxide used to sterilize gloves. *Cutis* 42: 267–268
- Fuchs J, Wullenweber U, Hengstler JG, Bienfait HG, Hiltl G, Oesch F (1994) Genotoxic risk for humans due to work place exposure to ethylene oxide: remarkable individual differences in susceptibility. *Arch Toxicol* 68: 343–348
- Grammer LC, Patterson R (1987) IgE against ethylene oxide-altered human serum albumin (ETO-HSA) as an etiologic agent in allergic reactions of hemodialysis patients. *Artif Organs* 11: 97–99

1420 MAK Value Documentations

- Grammer LC, Shaughnessy MA, Paterson BF, Patterson R (1985) Characterization of an antigen in acute anaphylactic dialysis reactions: ethylene oxide-altered human serum albumin. *J Allergy Clin Immunol* 76: 670–675
- Grammer LC, Roberts M, Wiggins CA, Fitzsimons RR, Ivanovich PT, Roxe DM, Patterson R (1991) A comparison of cutaneous testing and ELISA testing for assessing reactivity to ethylene oxide-human serum albumin in hemodialysis patients with anaphylactic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 87: 674–676
- Hallier E, Langhof T, Dannappel D, Leutbecher M, Schröder K, Goergens HW, Müller A, Bolt HM (1993) Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchange (SCE) in lymphocytes. *Arch Toxicol* 67: 173–178
- Hanifin JM (1971) Ethylene oxide dermatitis. *J Am Med Assoc* 217: 213
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1994) Some industrial chemicals. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 60, IARC, Lyon, FR, 73–159, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol60/mono60-7.pdf>
- IARC (2008) 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 97, IARC, Lyon, FR, 185–309, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol97/mono97-7.pdf>
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2017) Ethylenoxid, GESTIS-Stoffdatenbank, <https://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index.jsp>
- Ippen H, Mathies V (1970) Die „protrahierte Verätzung“ (unter besonderer Berücksichtigung der Hautschäden durch Epoxide und Propansulton). *Berufsdermatosen* 18: 144–165
- Jacson F, Beaudouin E, Hotton J, Moneret-Vautrin DA (1991) Allergie au formol, latex et oxyde d'éthylène: triple allergie professionnelle chez une infirmière. *Rev Fr Allergol* 31: 41–43
- Kerre S, Goossens A (2009) Allergic contact dermatitis to ethylene oxide. *Contact Dermatitis* 61: 47–48
- Kessler M, Moneret-Vautrin AD, Mariot A, Cao HT, Chanliu J, Gueant JL, Nicolas JP (1990) Allergic risks of hemodialysis. Results of an allergologic investigation in 138 patients. *Nephrologie* 11: 249–254
- Kiran S, Cocco P, 't Mannetje A, Satta G, D' Andrea I, Becker N, de Sanjose S, Foretova L, Staines A, Kleefeld S, Maynadie M, Nieters A, Brennan P, Boffetta P (2010) Occupational exposure to ethylene oxide and risk of lymphoma. *Epidemiology* 21: 905–910
- Kirman CR, Sweeney M, Teta MJ, Sielken RL, Valdez-Flores C, Albertini RJ, Gargas ML (2004) Addressing nonlinearity in the exposure-response relationship for a genotoxic carcinogen. Cancer potency estimates for ethylene oxide. *Risk Anal* 24: 1165–1183
- Kreuzer PE (1992) Kinetik der Permeation von gasförmigem und in verschiedenen Matrices gelösten Ethylenoxid durch die Haut von Ratte, Meerschweinchen und Mensch. Dissertation, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Neuherberg
- LaDage LH (1979) Facial “irritation” from ethylene oxide sterilization of anesthesia mask? *Plast Reconstr Surg* 45: 179
- Lerman Y, Ribak J, Skulsky M, Ingber A (1995) An outbreak of irritant contact dermatitis from ethylene oxide among pharmaceutical workers. *Contact Dermatitis* 33: 280–281
- Li Q, Csanady GA, Kessler W, Klein D, Pankratz H, Pütz C, Richter N, Filser JG (2011) Kinetics of ethylene and ethylene oxide in subcellular fractions of lungs and livers of male B6C3F1 mice and male Fischer 344 rats and of human livers. *Toxicol Sci* 123: 384–398

- Lynch DW, Lewis TR, Moonman WJ, Burg JR, Groth DH, Khan A, Ackerman LJ, Cockrell BY (1984) Carcinogenic and toxicologic effects of inhaled ethylene oxide and propylene oxide in F344 rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 76: 69–84
- Lynch DW, Sharpnack DD, Krieg EP, Ketring K, Lewis TR (1992) Chronic inhalation toxicity of ethylene oxide in monkeys – lens opacities at termination of exposure and 10 years follow-up. *Toxicologist* 12: 1384
- Marsden DA, Jones DJL, Lamb JH, Tompkins EM, Farmer PB, Brown K (2007) Determination of endogenous and exogenously derived N7-(2-hydroxyethyl)guanine adducts in ethylene oxide-treated rats. *Chem Res Toxicol* 20: 290–299
- Marsden DA, Jones DJL, Britton RG, Ognibene T, Ubick E, Johnson GE, Farmer PB, Brown K (2009) Dose-response relationships for N7-(2-hydroxyethyl)guanine induced by low-dose [¹⁴C]ethylene oxide: evidence for a novel mechanism of endogenous adduct formation. *Cancer Res* 69: 3052–3059
- Meurice JC, Breuil K, Perault MC, Doré P, Underner M, Patte F (1990) Allergènes professionnels en milieu hospitalier (latex – trypsine – oxyde d'éthylène) et allergies alimentaires associées. *Rev Fr Allergol* 30: 247–249
- Mikoczy Z, Tinnerberg H, Björk J, Albin M (2011) Cancer incidence and mortality in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide: updated cohort study findings 1972–2006. *Int J Environ Res Public Health* 8: 2009–2019
- Müller M, Krämer A, Angerer J, Hallier E (1998) Ethylene oxide-protein adduct formation in humans: influence of glutathione-S-transferase polymorphisms. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 499–502
- NTP (National Toxicology Program) (1987) Toxicology and carcinogenesis studies of ethylene oxide (CAS No. 75-21-8) in B6C3F1 mice (inhalation studies), Technical Report N0 326 NIH, US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, Publication No 88-2582
- Olivieri P, Berchet-Montaut MP, Thomas P (1988) Analgésie obstétricale chez une femme allergique à l'oxyde d'éthylène. *Ann Fr Anesth Reanim* 7: 346–348
- Opstrup MS, Mosbech H, Garvey LH (2010) Allergic sensitization to ethylene oxide in patients with suspected allergic reactions during surgery and anesthesia. *J Invest Allergol Clin Immunol* 20: 269–270
- Osterman-Golkar S, Farmer B, Segerbäck D, Bailey E, Calleman CJ, Svensson K, Ehrenberg L (1983) Dosimetry of ethylene oxide in the rat by quantitation of alkylated histidine in hemoglobin. *Teratog Carcinog Mutagen* 3: 395–405
- Pemle S, Schroeder KR, Spencer SR, Meyer DJ, Hallier E, Bolt HM, Ketterer B, Taylor JB (1994) Human glutathione S-transferase theta (GSTT1): cDNA cloning and the characterization of a genetic polymorphism. *Biochem J* 300: 271–276
- Picut CA, Aoyama H, Holder JW, Gold LS, Maronpot RR, Dixon D (2003) Bromoethane, chloroethane and ethylene oxide induced uterine neoplasms in B6C3F1 mice from 2-year NTP inhalation bioassays pathology and incidence data revisited. *Exp Toxicol Pathol* 55: 1–9
- Purello D'Ambrosio E, Savica V, Gangemi S, Ricciardi L, Bagnato GF, Santoro D, Cuzzocrea S, Bellinghieri G (1997) Ethylene oxide allergy in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 12: 1461–1463
- Röckel A, Klinke B, Hertel J, Baur X, Thiel C, Abdelhamid S, Fiegel P, Walb D (1989) Allergy to dialysis materials. *Nephrol Dial Transplant* 4: 646–652
- Romaguera C, Grimalt F (1980) Irritant dermatitis from ethylene oxide. *Contact Dermatitis* 6: 351

1422 MAK Value Documentations

- Romaguera C, Vilaplana J (1998) Airborne occupational contact dermatitis from ethylene oxide. *Contact Dermatitis* 39: 85
- Royce A, Moore WKS (1955) Occupational dermatitis caused by ethylene oxide. *Br J Ind Med* 12: 169–171
- Rumpf KW, Rieger J, Jansen J, Scherer M, Seubert S, Seubert A, Sellin HJ (1986) Quincke's edema in a dialysis patient after administration of acrylic bone cement: possible role of ethylene oxide allergy. *Arch Orthop Trauma Surg* 105: 250–252
- Rumpf KW, Seubert S, Seubert A, Lowitz HD, Valentin R, Rippe H, Ippen H, Scheler F (1985 a) Hypersensitivitätsphänomene bei Dialysepatienten. Häufigkeit von Eosinophilie, IgE-Erhöhung und Ethylenoxid-induzierten Antikörpern. *Dtsch Med Wochenschr* 110: 1641–1645
- Rumpf KW, Seubert S, Seubert A, Lowitz HD, Valentin R, Rippe H, Ippen H, Scheler F (1985 b) Association of ethylene-oxide-induced IgE antibodies with symptoms in dialysis patients. *Lancet* 326: 1385–1387
- Rusyn I, Asakura S, Li Y, Kosyk O, Koc H, Nakamura J, Upton PB, Swenberg JA (2005) Effects of ethylene oxide and ethylene inhalation on DNA adducts, apurinic/aprimidinic sites and expression of base excision DNA repair genes in rat brain, spleen and liver. *DNA Repair (Amst)* 4: 1099–1110
- Schettgen T, Müller J, Ferstl C, Angerer J, Göen T, Hartwig A, MAK Commission (2016) Hämoglobinaddukte von Ethylenoxid (N-(2-Hydroxyethyl)valin), Propylenoxid (N-(2-Hydroxypropyl)valin), Acrylnitril (N-(2-Cyanoethyl)valin), Acrylamid (N-(2-Carbonamidethyl)valin) und Glycidamid (N-(2-Hydroxy-2-carbonamidethyl)valin) [Biomonitoring Methods in German Language, 2015] *MAK Collect Occup Health Saf* 1: 2221–2253
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bi7521d0021>
- Schröder KR, Wiebel FA, Reich S, Dannappel D, Bolt HM, Hallier E (1995) Glutathione-S-transferase (GST) theta polymorphism influences background SCE rate. *Arch Toxicol* 69: 505–507
- Schröder KR, Hallier E, Meyer DJ, Wiebel FA, Müller AMF, Bolt HM (1996) Purification and characterization of a new glutathione-S-transferase, class theta from human erythrocytes. *Arch Toxicol* 70: 559–566
- Sexton RJ, Henson EV (1949) Dermatological injuries by ethylene oxide. *J Ind Hyg Toxicol* 31: 297–300
- Sexton RJ, Henson EV (1950) Experimental ethylene oxide human skin injuries. *Arch Ind Hyg Occup Med* 2: 549–564
- Shupack JL, Andersen SR, Romano SJ (1981) Human skin reactions to ethylene oxide. *J Lab Clin Med* 98: 723–729
- van Sittert NJ, Boogaard PJ, Natarajan AT, Bates AD, Ehrenberg LG, Törnqvist MA (2000) Formation of DNA adducts and induction of mutagenic effects in rats following 4 weeks inhalation exposure to ethylene oxide as a basis for cancer risk assessment. *Mutat Res* 447: 27–48
- Stayner L, Steenland K, Greife A, Hornung R, Hayes RB, Nowlin S, Morawetz J, Ringenburg V, Elliot L, Halperin W (1993) Exposure-response analysis of cancer mortality in a cohort of workers exposed to ethylene oxide. *Am J Epidemiol* 138: 787–798
- Steenland K, Stayner L, Greife A, Halperin W, Hayes R, Hornung R, Nowlin S (1991) Mortality among workers exposed to ethylene oxide. *N Engl J Med* 324: 1402–1407
- Steenland K, Whelan E, Deddens J, Stayner L, Ward E (2003) Ethylene oxide and breast cancer incidence in a cohort study of 7576 women (United States). *Cancer Causes Control* 14: 531–539
- Steenland K, Stayner L, Deddens J (2004) Mortality analyses in a cohort of 18235 ethylene oxide exposed workers: Follow up extended from 1987 to 1998. *Occup Environ Med* 61: 2–7

- Swaen GMH, Burns C, Teta JM, Bodner K, Keenan D, Bodnar CM (2009) Mortality study update of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: A 15 year update. *J Occup Environ Med* 51: 714–723
- Swenberg JA, Fryar-Tita E, Jeong Y-C, Boysen G, Starr T, Walker VE, Albertini RJ (2008) Biomarkers in toxicology and risk assessment: informing critical dose-response relationships. *Chem Res Toxicol* 21: 253–265
- Swenberg JA, Lu K, Moeller BC, Gao L, Upton PB, Nakamura J, Starr TB (2011) Endogenous versus exogenous DNA adducts: their role in carcinogenesis, epidemiology, and risk assessment. *Toxicol Sci* 120: 130–145
- Teta MJ, Benson LO, Vitale JN (1993) Mortality study of ethylene oxide workers in chemical manufacturing: a 10 year update. *Br J Ind Med* 50: 704–709
- Teta MJ, Sielken RL jr, Valdez-Flores C (1999) Ethylene oxide cancer risk assessment based on epidemiological data: Application of revised regulatory guidelines. *Risk Anal* 19: 1135–1155
- Thier R, Bolt HM (2000) Carcinogenicity and genotoxicity of ethylene oxide: new aspects and recent advances. *Crit Rev Toxicol* 30: 595–608
- Thier R, Lewalter J, Kemkes M, Selinski S, Brüning T, Bolt HM (1999) Haemoglobin adducts of acrylonitrile and ethylene oxide in acrylonitrile workers, dependent on polymorphisms of the glutathione transferases GSTT1 and GSTM1. *Arch Toxicol* 73: 197–202
- Thiess AM (1963) Beobachtungen über Gesundheitsschädigungen durch Einwirkung von Äthylenoxid. *Arch Toxikol* 20: 127–140
- Tompkins EM, McLuckie KI, Jones DJ, Farmer PB, Brown K (2009) Mutagenicity of DNA adducts derived from ethylene oxide exposure in the pSP189 shuttle vector replicated in human Ad293 cells. *Mutat Res* 678: 129–137
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2006) Evaluation of the carcinogenicity of ethylene oxide. US EPA, Washington, DC, USA, http://ofmpub.epa.gov/eims/eimscomm.getfile?p_download_id=458625
- US EPA (2016) Evaluation of the inhalation carcinogenicity of ethylene oxide. In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS) US EPA, Washington, DC, USA, https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/1025tr.pdf
- Valdez-Flores C, Sielken RL jr, Teta MJ (2010) Quantitative cancer risk assessment based on NIOSH and UCC epidemiological data for workers exposed to ethylene oxide. *Regul Toxicol Pharmacol* 56: 312–320
- Valdez-Flores C, Sielken RL jr, Teta MJ (2011) Quantitative cancer risk assessment for ethylene oxide inhalation in occupational settings. *Arch Toxicol* 85: 1189–1193
- Verraes S, Michel O (1995) Occupational asthma induced by ethylene oxide. *Lancet* 346: 1434–1435
- Walker VE, Fennell TR, Boucheron JA, Fedtke N, Cirousel F, Swenberg JA (1990) Macromolecular adducts of ethylene oxide: a literature review and a time-course study on the formation of 7-(2-hydroxyethyl)guanine following exposures of rats by inhalation. *Mutat Res* 233: 151–164
- Walker VE, Fennell TR, Upton PB, Skopek TR, Prevost V, Shuker DEG, Swenberg JA (1992) Molecular dosimetry of ethylene oxide: formation and persistence of 7-(2-hydroxyethyl)guanine in DNA following repeated exposures of rats and mice. *Cancer Res* 52: 4328–4334
- Wass U, Belin L, Delin K (1988) Longitudinal study of specific IgE and IgG antibodies in a patient sensitized to ethylene oxide through dialysis. *J Allergy Clin Immunol* 82: 679–685
- Wendling JM, Dietemann A, Oster JP, Pauli G (1994) Allergie professionnelle a l'oxyde d'ethylene. *Arch Mal Prof* 55: 287–289

1424 MAK Value Documentations

- WHO (World Health Organization) (2003) Ethylene oxide. International Programme on Chemical Safety. Concise International Chemical Assessment Document, 54, WHO, Geneva, <http://www.inchem.org/documents/cicads/cicads/cicad54.htm>
- Wu K-Y, Ranasinghe A, Upton PB, Walker VE, Swenberg JA (1999) Molecular dosimetry of endogenous and ethylene oxide-induced N7-(2-hydroxyethyl) guanine formation in tissues of rodents. *Carcinogenesis* 20: 1787–1792
- Yong LC, Schulte PA, Wiencke JK, Boeniger MF, Connally LB, Walker JT, Whelan EA, Ward EM (2001) Hemoglobin adducts and sister chromatid exchanges in hospital workers exposed to ethylene oxide: Effects of glutathione S-transferase T1 and M1 genotypes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 10: 539–550
- Yong LC, Schulte PA, Kao C-Y, Giese RW, Boeniger MF, Strauss GHS, Petersen MR, Wiencke JK (2007) DNA adducts in granulocytes of hospital workers exposed to ethylene oxide. *Am J Ind Med* 50: 293–302
- Zhao C, Hemminki K (2002) The in vivo levels of DNA alkylation products in human lymphocytes are not age dependent: An assay of 7-methyl- and 7-(2-hydroxyethyl) guanine DNA adducts. *Carcinogenesis* 23: 307–310
- Zhao C, Kumar R, Hemminki K (1998) Measurement of 7-methyl and 7-(2-hydroxyethyl)-guanine DNA adducts in white blood cells of smokers and nonsmokers. *Biomarkers* 3: 327–334
- Zhao C, Tyndyk M, Eide I, Hemminki K (1999) Endogenous and background DNA adducts by methylating and 2-hydroxyethylating agents. *Mutat Res* 424: 117–125

abgeschlossen am 12.12.2017