

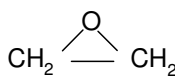
Ausgabe: April 2011
Stand: Mai 2010

ERB (Exposition-Risiko-Beziehung)-Begründung zu Ethylenoxid (CAS-Nr.: 75-21-8)

1. ERB

Toleranzrisiko (4:1000):	2.36 mg/m³
Akzeptanzrisiko (4:10000 bis 2013):	236 µg/m³
Akzeptanzrisiko (4:100000 nach 2013, spätestens 2018):	23.6 µg/m³

2. Stoffcharakterisierung

Summenformel:	C ₂ H ₄ O
Strukturformel:	
Molekulargewicht:	44,05
CAS-Nr.:	[75-21-8]
Schmelzpunkt:	-112 °C
Siedepunkt:	10,5 °C (1.013 hPa)
Dampfdruck bei 20 °C:	1459 mbar
Wasserlöslichkeit:	Unbeschränkt mischbar
Verteilungskoeffizient (log Pow):	-0,3 (25 °C)
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 2 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,5 ppm

3. Einleitung

Das toxikologische Wirkbild von Ethylenoxid (EO) ist zusammenfassend in den MAK-Dokumentationen der DFG (1984 mit den Nachträgen 1996 und 2002) dargestellt. Es existieren weitere Übersichten von ECETOC (1982/1984), BUA (1993), IARC (1994), Thier und Bolt (2000), EPA (2006) und SCOEL (2009). Details zur insgesamt sehr umfangreichen Datenlage von EO können diesen Dokumentationen entnommen werden.

4. Toxikokinetik / Metabolismus / DNA-Reaktivität

EO ist gut wasser- und lipidlöslich, wird inhalativ leicht resorbiert und im Körper verteilt; seine Halbwertszeit im Blut beträgt ca. 20 bis 30 Minuten. Teilweise kann EO durch Epoxidhydrolase und Glutathion-S-Transferase (GST) detoxifiziert werden. EO

hat ein alkylierendes Potenzial und reagiert leicht mit Hämoglobin, Glutathion, aber auch mit anderen Eiweißmolekülen und mit Nukleinsäuren. Aufgrund seiner guten systemischen Verfügbarkeit kann EO auch die Gonaden erreichen, und vermutlich in allen somatischen Zellen mutagen wirken (vgl. Kap. 6).

Es konnte ferner gezeigt werden, dass Enzym polymorphismen („non GSH-conjugators“ und „conjugators“) die individuelle SCE-Rate in Lymphocyten bestimmen (Hallier et al. 1993; Pemble et al., 1994; Wiebel et al., 1999; Thier et al., 1999).

Zum Aspekt des EO-Metabolismus gehört auch, dass EO im Stoffwechsel aus Ethylen endogenen und exogenen Ursprungs gebildet wird (Thier und Bolt, 2000; SCOEL, 2009).

5. Allgemeine Toxizität

Die akute Toxizität von EO kann durch die folgenden 4 Std.LC50-Werte charakterisiert werden: Ratte 1740 ppm; Maus 660 ppm; Hund 960 ppm. Nicht – lethale Konzentrationen lagen bei 1020, 400 bzw. 600 ppm (Rusch et al., 2009).

Bei subchronischer Exposition waren 10 ppm ohne erkennbare Wirkung (Snellings et al. 1984). Ab 33 ppm zeigten Ratten bei chronischer Exposition vermehrt Hirntumoren (Kap 7.), und noch Körpergewichtsverminderungen. Ein eindeutiges Zielorgan trat bei Ratte und Maus nicht in Erscheinung.

Subchronische Exposition von Affen führte in Dosisbereichen von > 100 ppm zu neurotoxischen Effekten (Setzer et al., 1996; Sprinz et al., 1982).

6. Gentoxizität

In den meisten Gentoxizitätstests in vitro und in vivo wirkt EO positiv.

Zum alkylierenden Potenzial von EO vgl. auch Kapitel 4.

An der DNA führt EO zu Hydroxyethylierungen, insbesondere in N7-Stellung von Guanin (van Sittert et al., 2000; Swenberg et al., 2000; Rusyn et al. 2005). Dieser Addukttyp gilt wegen seiner relativ geringen Stabilität* und guten Reparaturfähigkeit allerdings als wenig prämutagen; gleiches gilt offenbar auch für die N3-Adenin-Addukte.

In weitgehender Parallelität zur DNA-Hydroxyethylierung am N-7 des Guanins finden auch Hydroxyethylierungen am Valin des Hämoglobin-Moleküls statt. Dieser Parameter ist analytisch-biometrisch leichter zugänglich. Bei 1 ppm (wiederholte Exposition) lässt sich noch eine Hämoglobinalkylierung über den physiologischen Hintergrund hinaus registrieren (Wu et al., 1999).

N-7-Hydroxyethylierungen am Guanin werden auch spontan bzw. ohne exogene EO Exposition beobachtet; sie beruhen aller Wahrscheinlichkeit nach auf einer endogenen Bildung von EO aus Ethylen, ca. 0,4 – 11 nmol/Std./kg (Csanady et al., 2000). Die Hintergrundrate an Hydroxyethyl-Addukten am N-7-Atom von Guanin beträgt beim Menschen in peripheren Lymphocyten im Mittel ca. 3,0 bis 3,8 auf 10^7

* N-glykosidische Bindung an Ribose

Nukleotide (Zhao und Hemminki, 2002). Bei der Ratte fanden Marsden et al. (2007) in verschiedenen Organen einen physiologischen Hintergrund von 0,11 – 0,35 dieser Addukte auf 10^7 Nukleotide. Die Unterschiede der Adduktfrequenzen zwischen Ratte und Mensch können teilweise endogen bedingt sein, aber es hat sich auch die Empfindlichkeit der Analytik in diesen Jahren zunehmend verbessert. Marsden et al. (loc.cit.) injizierten ferner EO i.p. in Dosen von 0.01 bis 1.0 mg/kg und Tag über 1-3 Tage. In der untersten Dosisgruppe gab es noch keinen Anstieg der Adduktfrequenzen, zwischen 0.1 und 1.0 mg/kg wurde ein dosisabhängiger Anstieg registriert, dies ohne Einfluß der Expositionshäufigkeit (1-3 Tage). Unter Rückgriff auf ein pharmakokinetisches Modell (Fenell und Brown; 2001) errechneten die Autoren für 0.09 mg/kg i.p. eine Dosis, wie sie inhalativ bei 1 ppm über 6 Stunden aufgenommen würde. Hieraus könnte man schließen, dass bei 0,1 ppm die Adduktfrequenzen noch im Bereich der endogenen biologischen Variabilität liegen. Die Autoren weisen ferner darauf hin, dass das N7-HEG-Addukt einen Biomarker darstellt, aber keine prämutagene Läsion.

Donner et al. (2009) untersuchten die Gesamtzahl vererbbarer Translokationen (neben der Gesamtzahl von Chromosomenaberrationen) in peripheren Lymphocyten und meiotischen Spermatoocyten männlicher B6C3F1-Mäuse bei EO-Konzentrationen von 0, 25, 50, 100 und 200 ppm (6 Std. pro Tag, 5 Tage pro Woche). In Abhängigkeit von Expositionskonzentration und -dauer waren Chromosomenaberrationen in Lymphocyten bei 100 und 200 ppm nach 12 Wochen erkennbar vermehrt; nach 24 Wochen auch bei 50 ppm und nach 48 Wochen schließlich auch bei 25 ppm. Für die Translokationen zeigte sich ein ähnlicher Verlauf, allerdings waren diese bei 25 ppm und 48-wöchiger Exposition nicht erhöht. In Spermatoocyten tauchten Translokationen nach 48 Wochen auch bei 25 ppm auf, allerdings waren die Effekte schwächer und ohne klaren Dosisbezug.

Nach Galloway et al. (1986) bedarf es Expositionskonzentrationen über 5 ppm, um in peripheren Lymphocyten des Menschen Chromosomenaberrationen zu erzeugen.

Bei Mäusen, in Expositionskonzentrationen von 165-1800 ppm fanden Generoso et al. (1986, 1990) eine deutliche Konzentrationsabhängigkeit (bei identischen Dosen) für dominant-lethal-Effekte und vererbare Translokationen.

7. Kanzerogene Wirkung

Es existieren zu EO mehrere epidemiologische Studien am Menschen (7.1.).

EO ist nach mehreren Untersuchungen im Tierversuch als komplettes Kanzerogen zu werten (7.2.) und aufgrund der positiven Gentoxizitätsbefunde als Tumorigen anzusehen. Seine tumorpromovierenden Wirkungen sind weniger deutlich, denn ein typisches Zielorgan auf Basis subchronischer zytotoxischer Wirkungen lässt sich nicht ausmachen, wenn man von der bei hohen Dosen (> 100 ppm) auftretenden Neurotoxizität (s. Kap. 8) absieht. Auch das irritative Potenzial an der Eintrittspforte ist bei gasförmigem EO relativ gering.

7.1 Beobachtungen am Menschen

Die IARC hat vor kurzem (2007) die vorliegenden Daten zum Ethylenoxid bewertet.

Ethylenoxid ist als kanzerogen für den Menschen eingestuft (Gruppe 1) worden, obwohl die epidemiologische Evidenz dafür als begrenzt („limited“) angesehen wurde.

Die Cancer Monograph Working Group der IARC zitiert insbesondere die US-amerikanische Studie der mit 18235 größten Kohorte Ethylenoxid-exponierter Beschäftigter (Steenland et al., 2004), in der sich keinerlei Hinweise auf eine erhöhte Krebsmortalität aus dem Vergleich der exponierten Beschäftigten mit der Normalbevölkerung ergaben.

Einzelne interne Analysen zeigten gewisse Assoziationen zwischen kumulativer Exposition (nicht aber Spitzen-, Durchschnitts- oder -dauer) und bösartigen Neubildungen des hämatopoetischen Systems (v.a. lymphoiden Tumoren) auf - dies allerdings nur bei Männern, nicht bei Frauen, und bei Anwendung eines statistischen Modells mit einer für diese Art von Neubildungen ungewöhnlich langen Lag-Phase von 15 Jahren. In anderen Studien mit Ethylenoxid-Exposition wurden diese Assoziationen nicht eindeutig bzw. konsistent bestätigt.

Darüber hinaus wurde in dieser Studie zwar insgesamt keine erhöhte Brustkrebsmortalität gefunden; bei einer Vielzahl weiterer interner Analysen wurde aber mit ansteigender kumulativer Ethylenoxid-Exposition ein schwacher Trend zu erhöhter Brustkrebsmortalität bei Frauen beschrieben (Steenland et al., 2003).

In einer ebenfalls 2004 publizierten Mortalitätsstudie an 2876 Ethylenoxid-Exponierten einer britischen Kohorte finden Coggon et al. (2004) in bezug auf keine Tumorkategorie eine signifikante Assoziation und folgern, dass jegliches Risiko vom Ethylenoxid in Konzentrationen, wie sie in den letzten Jahrzehnten in Großbritannien vorgekommen sind (< 5 ppm TWA, aber mit gelegentlichen Expositionsspitzen von mehreren 100 ppm), gering ist.

Bereits 1999 haben Teta et al. (1999) in einer Meta-Analyse der bis dahin in 10 Studien aufgetretenen 876 Krebstodesfälle (im Vergleich zu 928 erwarteten) für keinen der *a priori* interessanten Endpunkte (alle Krebsarten, Pankreas-, Gehirn-, Magen-, Leukämien, Non-Hodgkin-Lymphom) eine signifikante Assoziation mit Ethylenoxid-Exposition gefunden.

Dennoch haben diese Autoren versucht, auf Basis der oben beschriebenen umfangreichen Studie von Steenland et al. (zu dem Zeitpunkt lag nur eine frühere Publikation mit update bis Ende 1987 vor: Steenland et al., 1991) sowie einer weiteren mit relativ guter Expositionserfassung in einem chemischen Produktionsbetrieb (Teta et al., 1993) eine quantitative Risikoabschätzung vorzunehmen. Die Autoren kommen dabei im „worst case“ zu Lebenszeit-Risiken für Leukämien (lymphoide Tumoren) im Bereich zwischen 0 und $2,2(\text{bzw.}1) \times 10^{-4}$ für berufliche Expositionen in Höhe von 1 ppm. Diese Abschätzung wurde von Kirman et al. (2004) weitgehend bestätigt. Valdez-Flores et al., haben 2009 ebenfalls eine quantitative Risikoabschätzung anhand der letzten Evaluierungen (Steenland et al., 2004; Swaen et al., 2009) der beiden o.g. Kohorten vorgenommen, obwohl sie keine Evidenz für eine positive kumulative Expositions-Wirkungs-Beziehung gefunden haben. Wenn man die von Valdez-Flores et al. (2009) für die Umwelt berichteten Risiken auf den Arbeitsplatz umrechnet, kommt man zu Lebenszeitrisiken, die ebenfalls in dem Bereich von 2×10^{-4} für 1 ppm (lymphoide Tumoren bei Männern) liegen. Von SCOEL wurde ein Risiko für lymphoide/hämatologische Tumoren von $1,15 \times 10^{-6}$ einer Exposition von 0,1 ppm zugeordnet (SCOEL, 2009).

Während die Angabe von "worst case"-Abschätzungen wie oben zu einem Vergleich mit den tierexperimentell abgeleiteten Risikozahlen dienen kann, wird eine präzise quantitative Ermittlung von Krebsrisiken anhand der vorliegenden epidemiologischen Daten vom AK CM/UA III für die Ableitung einer ERB aufgrund folgender Aspekte für problematisch erachtet:

- Fehlender Nachweis einer kanzerogenen Wirkung in epidemiologischen Studien
- Inkonsistenz der einzelnen Studien; hier Beschränkung auf zwei Studien
- Relevantester Endpunkt aus dem hämatopoetischen Formenkreis unklar
- Mangelnde Präzision bei der Diagnostik hämatopoetischer Erkrankungen
- Expositionsabschätzung zu ungenau; fehlende Erkenntnisse über das relevante Expositionsmaß
- Lag-Periode von 15 Jahren fraglich

7.2 Tierexperimentelle Daten

Die kanzerogene Wirkung von Ethylenoxid manifestierte sich im Tierversuch in unterschiedlichen Geweben. Beobachtet wurden Hirntumoren, Peritonealmesotheliome an rattenspezifischen Prädilektionsstellen und MNC-Leukämien bei der Fischer-Ratte (Snelling et al., 1984); ferner Lungenadenome und -karzinome bei B6C3F1-Mäusen (NTP, vgl. Annex 1).

Bezogen auf die einzelnen Zielorgane, erscheint die Kanzerogenität von EO auf den ersten Blick relativ schwach. Doch muss bedacht werden, dass wegen seiner ubiquitären Mutagenität eine Vielzahl von Geweben, wenngleich mit jeweils relativ geringer Inzidenz, theoretisch zum Ausgangspunkt einer kanzerogenen Wirkung werden könnte. Risikozahlen, die auf der Inzidenz auf nur eines Tumortyps beruhen, können in einem solchen Fall eine Unterschätzung des Risikos anzeigen: Andererseits hat ein Teil der im Tierversuch beobachteten Tumortypen (Peritonealmesotheliome und MNC-Leukämien) offenbar nur wenig Relevanz für den Menschen.

Hirntumoren waren bei der Ratte bei 33 und 100 ppm vermehrt. Zur Ermittlung der Hirntumorinzidenzen wurde die Nachevaluierung von Garman et al. (1985) herangezogen (vgl. Annex 1). Ferner zeigte sich eine dosisabhängige Zunahme von Peritonealmesotheliomen mit rattenspezifischer Lokalisation (tunica albuginea) und von Fischer-Ratten typischen Leukämien (spleen mononuclear cell leukemia), die beide von geringer Relevanz für den Menschen sind. Die Lungentumoren bei den Mäusen sind möglicherweise ebenfalls von geringer Relevanz für den Menschen. Sie liegen zumindest bei 50 ppm noch nahe an den historischen Inzidenzen. Beim Menschen wurde trotz ausgedehnter epidemiologischer Untersuchungen keine erhöhte Lungentumorinzidenz gefunden, was allerdings die prinzipielle Möglichkeit solcher Tumoren durch EO-Exposition noch nicht ausschließt. Für eine möglichst konservative Linearextrapolation wird von den Lungentumoren an der Maus ausgegangen, zumal deren BMD 10 deutlich geringer ist als die BMD für die Hirntumoren an der Ratte (vgl. Annex 1).

Ob die Dosis-Wirkungsbeziehung bezüglich kanzerogener Effekte von EO auch im unteren Dosisbereich noch linear verläuft, ist wegen der Grenzen des statistischen Auflösungsvermögens für kanzerogene Effekte ungeklärt. Bis auf weiteres wird daher zur Ermittlung der Risikozahl die Linearextrapolation (der bei hohen Dosen erhobenen Tumorinzidenzen) in den niedrigen Dosisbereich durchgeführt. Doch könnten weitere Untersuchungen zum Spektrum verschiedener Gentoxizitätsparameter hierüber noch genauere Aufschlüsse geben.

8. Berechnung einer BMD₁₀ / ERB

Berechnungen der Benchmark-Dosen (Annex 1) für sämtliche Tumortypen bei Ratte und Maus ergaben unterschiedliche Werte für die einzelnen Tumorformen (Tab. 1). Die niedrigste 10%-Benchmark-Dosis (BMD₁₀) betrug 13,6 ppm für die (wohl wenig relevante) MNC-Leukämie bei der weiblichen Fischer-Ratte und 19,4 ppm für die Summe der alveolären und bronchiolären Karzinome bei männlichen B6C3F1-Mäusen. Um dies auf die Situation des Menschen am Arbeitsplatz zu übertragen (hMBD₁₀), wird ferner ein Verhältnis der jährlichen Expositionszeiten von 52 Wochen im Experiment gegenüber 48 Wochen Arbeitszeit angesetzt und die Gesamtarbeitszeit bei einer Lebensdauer von 75 Jahren wird mit 40 Jahren veranschlagt. Somit wäre mit einem Anpassungsfaktor von $\frac{6}{8} \times \frac{52}{48}$ zu multiplizieren und von einer hBMD von 29.55 ppm auszugehen; diese wäre dann mit einem zusätzlichen Tumorrisiko von ca. 10 % behaftet. Für das Toleranzrisiko von 4:1000 ergäbe sich hieraus eine ExpositionsKonzentration von 1.18 ppm.

Diese Risikoberechnung setzt voraus, dass die chemischen und biochemischen Reaktionen von EO bei 1.2 ppm tatsächlich qualitativ und quantitativ die gleichen sind wie im tierexperimentellen Dosisbereich von 10 - 100 ppm.

Im niedrigen Konzentrationsbereich – also unterhalb der im Langzeitversuch kanzerogenen Dosen – könnten bestimmte Sättigungsphänomene wie GSH-Depletion und Überlastung der Epoxidhydrolase nicht mehr ins Gewicht fallen. Ferner könnte es im experimentellen Dosisbereich auch zu einem disproportionalen Anstieg qualitativ anderer DNA-Addukte (O⁶-Hydroxyethylguanin; deutlich prämutagen) sowie weiterer gentoxischer Läsionen kommen, wofür es gewisse Hinweise gibt, denen jedoch weiter nachzugehen ist. Dies wären dann Indizien für eine sublineare Dosisbeziehung.

Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen im Gange, die zu einer Reevaluierung des Grenzwertes nach ca. 1-2 Jahren führen sollten.

Epidemiologische Daten haben in Expositionsbereichen zwischen 0,1 und 1 ppm keine EO-bedingte Tumoren erkennen lassen.

9. Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung (ERB)

9.1. Krebslokalisation mit Humanrelevanz und Quantifizierbaren Krebsinzidenzen

EO hat im Inhalationsexperiment an der Ratte zu Hirntumoren geführt. Darüberhinaus wurden auch Peritonealmesotheliome (an der tunica albuginea) beobachtet und MNC-Leukämien. Die Tumorzinzenzen finden sich im Anhang 1.

Für alle Tumortypen wurden benchmark dose Berechnungen durchgeführt. Als eindeutig relevant für den Menschen sind die Hirntumoren zu bewerten. Für diese wurde eine relativ hohe BMD10 (>100 ppm) ermittelt. Bei den Peritonealmesotheliomen handelt es sich um eine rattenspezifische Prädelektionsstelle und bei den MNC-Leukämien um einen für die Fischer-Ratte spezifischen Tumortyp mit hoher Spontaninzidenz und Streubreite. Da jedoch EO eine genotoxische Wirkung hat und sich im Körper relativ gleichmäßig verteilt, kann man die prinzipielle Möglichkeit weiterer Zielgewebe nicht ausschließen, auch nicht, daß EO über eine Erhöhung der allgemeinen Mutationsrate als Co-Faktor bei den Mesotheliomen und den Leukämien gewirkt hat. Zur Ableitung einer ERB wurde die BMD10 für die Hirntumoren nicht genutzt, weil diese höher liegt als die BMD10 für Lungentumore bei Mäusen (Tab. 2 im Anhang). Hinzu kommt, daß die Hirntumoren eine flache Dosisbeziehung aufweisen.

Bei Mäusen waren die Lungentumorraten dosisabhängig erhöht. Deren Humanrelevanz ist zwar nicht gesichert, Lungentumoren wurden weder beim Menschen beobachtet noch sind solche Tumoren bei der Ratte aufgetreten, doch stellen die Lungen die wesentliche Eintrittspforte dar. Die BMD10 für die Lungentumoren ist mit 19.44 ppm bei den männlichen Tieren weitaus niedriger als die BMD10 für die Hirntumoren an der Ratte und fast so niedrig wie für die Leukämien bei den weiblichen Ratten (13.6 ppm). Daher kann die Verwendung der BMD10 für die Lungentumoren bei den Mäusen als ein ausreichend konservativer Ansatz angesehen werden.

Die Auswertung der epidemiologischen Studien ergab in ihrer Gesamtheit keinen Beleg für eine kanzerogene Wirkung von EO beim Menschen.

9.2. Nicht-kanzerogene Wirkungen

Bei 10 ppm waren im 2-Jahresinhalationsversuch keine adversen Effekte zu beobachten. Ab 33 ppm zeigte sich eine Tendenz zu unspezifischen Effekten mit verminderten Körpergewichten. Neurotoxische Effekte können nach subchronischen Studien an Ratten und Primaten in Dosisbereichen über 100 ppm auftreten, wahrscheinlich sind Dosen nahe des akut toxischen Bereiches erforderlich. Als gesicherter NOAEL an Primaten für solche Effekte können 50 ppm angesehen werden.

9.3. Schlussfolgerung

Danach lauten die Risikozahlen (zusätzliches nominelles Risiko bei inhalativer Exposition über Arbeitslebensdauer, an Krebs zu erkranken):

Risiko	Konzentration
“Point of Departure”: BMD ₁₀ für Lungentumoren an der Maus	38.88 mg/m ³ ; 19.44 ppm
4:1.000 (Toleranzrisiko)	2.36 mg/m ³ ; 1.18 ppm
4:10.000 (Akzeptanzrisiko bis 2013)	0.236 mg/m ³ ; 0.118 ppm
4:100.000 (Akzeptanzrisiko nach 2013, spätestens 2018)	23.6 µg/m ³ ; 11.8 ppb

Wie in Kap. 8 ausgeführt, entspricht die Risikozahl von 4:1000 einer Atemluftkonzentration von 1.18 ppm.

Die experimentelle Basis besteht aus mehreren Langzeitinhalationsstudien an Ratte und Maus, der Analyse von Tumorinzidenzen und deren linearer Extrapolation in den Niedrigdosisbereich.

Eine Reevaluierung der Linearextrapolation könnte vorgenommen werden, sobald die Ergebnisse der initiierten in vivo Untersuchungen verschiedener Gentoxizitätsparameter und deren Dosis-Beziehung vorliegen. Es kann erwartet werden, dass diese eine genauere Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung ermöglichen und insbesondere Vergleichsmöglichkeiten bieten zwischen dem Spektrum an Effekten im Bereich von 1 ppm und den eindeutig kanzerogenen Dosen (33 - 100 ppm).

Im Bereich des Toleranzrisikos sind keine nicht-kanzerogenen Wirkungen zu erwarten.

10. Literatur

- [1] BUA: Ethylenoxide, Report 141 (1993)
- [2] 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.
- [3] Csanády GY, Denk B, Pütz C, Kreuzer PE, Kessler W, Baur C, Gargas 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
- [4] Dellarco V, Generoso W, Sega GA, Fowle JR, Jacobson-Kram D, Brockman HE et al. (1990) Review of the mutagenicity of ethylene oxide. *Environ. Mol. Mutagenesis* 16: 85-103

- [5] DFG: MAK-Dokumentationen (1984) (1996) (2002)
- [6] Donner EM, Wong BA, James RA, Preston EJ (2010) Reciprocal translocations in somatic and germ cells of mice chronically exposed by inhalation to ethylene oxide: implications for risk assessment. *Mutagenesis*, 25: 45-55
- [7] EPA: Evaluation of the Carcinogenicity of Ethylene Oxide (EPA/635/R-06/003; Aug. 2006)
- [8] Fenell TR und Brown CD (2001) A physiologically based pharmacokinetic model for ethylene oxide in mouse, rat and human. *Toxicol.Appl. Pharmacol.* 173: 161-175.
- [9] Galloway SM, Berry PK, Nichols WW, Wolman SR, Soper KA, Stolley PD, Archer P (1986) Chromosome aberrations in individuals occupationally exposed to ethylene oxide, and in a large control population. *Mut Res* 170: 55-74
- [10] Garman RH, Snellings WM, Maronpot RR (1985) Brain tumors in F344 rats associated with chronic inhalation exposure to ethylene oxide. *Neurotoxicol.* 6: 117-137
- [11] Generoso WM, Cain KT, Hughes LA, Sega GA, Braden PW, Gosslee DG, Shelby MD (1986) Ethylene oxide dose and dose-rate effects in the mouse dominant-lethal test. *Environ Mut* 8: 1-7
- [12] Generoso WM, Cain KT, Cornett CV, Cacheiro NLA, Hughes LA (1990) Concentration-response curves for ethylene-oxide-induced heritable translocations and dominant lethal mutations. *Environ Mol Mutagen* 16: 126-131
- [13] Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Coglianò V (2007) Carcinogenicity of 1,3-butadiene, ethylene oxide, vinyl chloride, vinyl fluoride, and vinyl bromide. *The Lancet* : 679-680.
- [14] Hagmar L, Bellander T, Högstedt B, Hallberg T, Attewell A, Raihle G, Au WW, Legator MS, Mitelman F, Skerfving S (1988) Biological effects in a chemical factory with mutagenic exposure I. Cytogenetic and haematological parameters. *Int. Arch. Occup. environ. Health* 60: 437-444
- [15] Hallier E, Langhof T, Dannappel D, Leutbecher M, Schröder K, Goergens HW, Müller A, Bolt HM (1993) Polymorphism of glutathione conjugation of methylbromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchange (SCE) in lymphocytes. *Arch. Toxicol.* 67: 173-178
- [16] Kirman CR, Sweeney LM, 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 Analysis* 24: 1165-1183.
- [17] Lynch DW, Lewis TR, Moorman 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. *TAP* 76: 69-84
- [18] Marsden DA, Jones DJL, Lamb JH, Tompkins E, Farmer PB (2007) Determination of endogenous and exogenously derived N7-(2-hydroxyethyl)guanine adducts in ethylene oxide treated rats. *Chem Res Toxicol* 20: 290-299

- [19] NTP (1987) Techn.Rep. 326: Toxicology and Carcinogenesis Studies of Ethylene Oxide in B6C3F1 Mice (inhalation studies); NIH Publ. 88-2582; PB 88-169 859
- [20] Pemble S, Schröder 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
- [21] Rusch GM, Bast CB, Cavender FL (2009) Establishing a point of departure for risk assessment using acute inhalation toxicology data. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 54: 247-255
- [22] 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/apyrimidinic sites and expression of base excision DNA repair in rat brain, spleen and liver. *DNA Repair* 4: 1099-1110
- [23] SCOEL / SUM /160B - Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure limits for Ethylen oxide. April 2009
- [24] Setzer JA, Brightwell WS, Russo JM, Johnson BL, Lynch DW, Madden G, Burg JR, Sprinz H (1996) Neurophysiological and neuropathological evaluation of primates exposed to ethylene oxide and propylene oxide. *Toxicol Indust Health* 12(5): 667-682
- [25] Snellings WM, Weil CS, Maronpot RR (1984) A two-year inhalation study of the carcinogenic potential of ethylene oxide in Fischer 344 rats. *TAP* 75:105-117
- [26] Sprinz et al., NIOSH contr. 210-81; MRI-Proj. 7222-B (1982)
- [27] 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 and Control* 14: 531-539.
- [28] Steenland K, Stayner L, Deddens J (2004) Mortality analyses in a cohort of 18 235 ethylene oxide exposed workers: follow up extended from 1987 to 1998. *Occup Environ Med* 61: 2-7.
- [29] Swaen GM, 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
- [30] Swenberg JA, Ham A, Koc H, Morinello E, Ranasinghe A, Tretyakova N, Upzon PB, Wu KY (2000) DNA adducts: effects of low exposures to ethylene oxide, vinyl chloride and butadiene. *Mutation Res.* 464: 77-86
- [31] Teta MJ, Sielken RL, Valdez-Flores C, (1999) Ethylene oxide cancer risk assessment based on epidemiological data: Application of revised regulatory guidelines. *Risk Analysis* 19: 1135-1155.
- [32] 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.
- [33] Thier R, Lewalter J, Kempkes 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

- [34] Thier R, Bolt HM (2000) Carcinogenicity and genotoxicity of ethylene oxide: new aspects and recent advances. *Crit Rev Toxicol* 30: 595-608
- [35] Valdez-Flores C, Sielken RL, Teta MJ (200) Quantitative cancer risk assessment based on NIOSH and UCC epidemiological data for workers exposed to ethylene oxide.
- [36] *Regul Toxicol Pharmacol.* 2009 Oct 17. [Epub ahead of print] doi:10.106/j.yrtph.2009.10.001
- [37] Van Sittert NJ, Boogaard PJ, Natarajan AT, Tated AD, Ehrenberg LE, 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. *Mutation Res* 447: 27-48
- [38] Wiebel FA, Dommermuth A, Their R (1999) The hereditary transmission of the glutathione transferase hGST1-1 conjugator phenotype in a large family. *Pharmacogenetics* 9: 251-256
- [39] Wu KY, 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
- [40] Yong LC, Schulte PA, Kao CY, Giese RW, Boeniger MF, Strauss GHS, Petersen MR, Wiencke JK (2007) DNA Adducts in Granulocytes of Hospital Workers Exposed to Ethylene Oxide. *Amer J Ind Med* 50: 293-302
- [41] 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

Annex 1

Inhalation, Fischer 344, 6h/d, 5d/w

Tumor incidences:

	Brain tumors, males	Brain tumors, females	Peritoneal mesothelioma, males	Spleen mononuclear cell leukemia, males	Spleen mononuclear cell leukemia, females
0 ppm	1 / 196	1 / 194	2 / 97	13 / 97	11 / 116
10 ppm	1 / 99	1 / 98	2 / 51	9 / 51	11 / 54
33 ppm	5 / 98	3 / 99	4 / 39	12 / 39	14 / 48
100 ppm	7 / 99	4 / 99	4 / 30	9 / 30	15 / 26

Tab. 1: BMD values from rats

	BMD₁₀
Brain tumors, males	101.50 ppm
Spleen mononuclear cell leukemia, males	37.68 ppm
Peritoneal mesothelioma, males	68.10 ppm
Brain tumors, females	120.89 ppm
Spleen mononuclear cell leukemia, females	13.60 ppm

Inhalation B6C3F1 mice, 6h/d, 5d/w

Tumor incidences:

Alveolar/bronchiolar adenomas and carcinomas

	males	females
0 ppm	11 / 50	2 / 49
50 ppm	21 / 50	5 / 48
100 ppm	27 / 50	24 / 49

Tab. 2: BMD values from mice

	BMD₁₀
Alveolar/bronchiolar adenomas, males	64.33 ppm
Alveolar/bronchiolar adenomas, females	54.27 ppm
Alveolar/bronchiolar carcinomas, males	53.82 ppm
Alveolar/bronchiolar carcinomas, females	86.87 ppm
Alveolar/bronchiolar adenomas and carcinomas, males	19.44 ppm
Alveolar/bronchiolar adenomas and carcinomas, females	43.11 ppm

Alveolar/bronchiolar adenomas and carcinomas, male mice (Ethylene Oxide)

