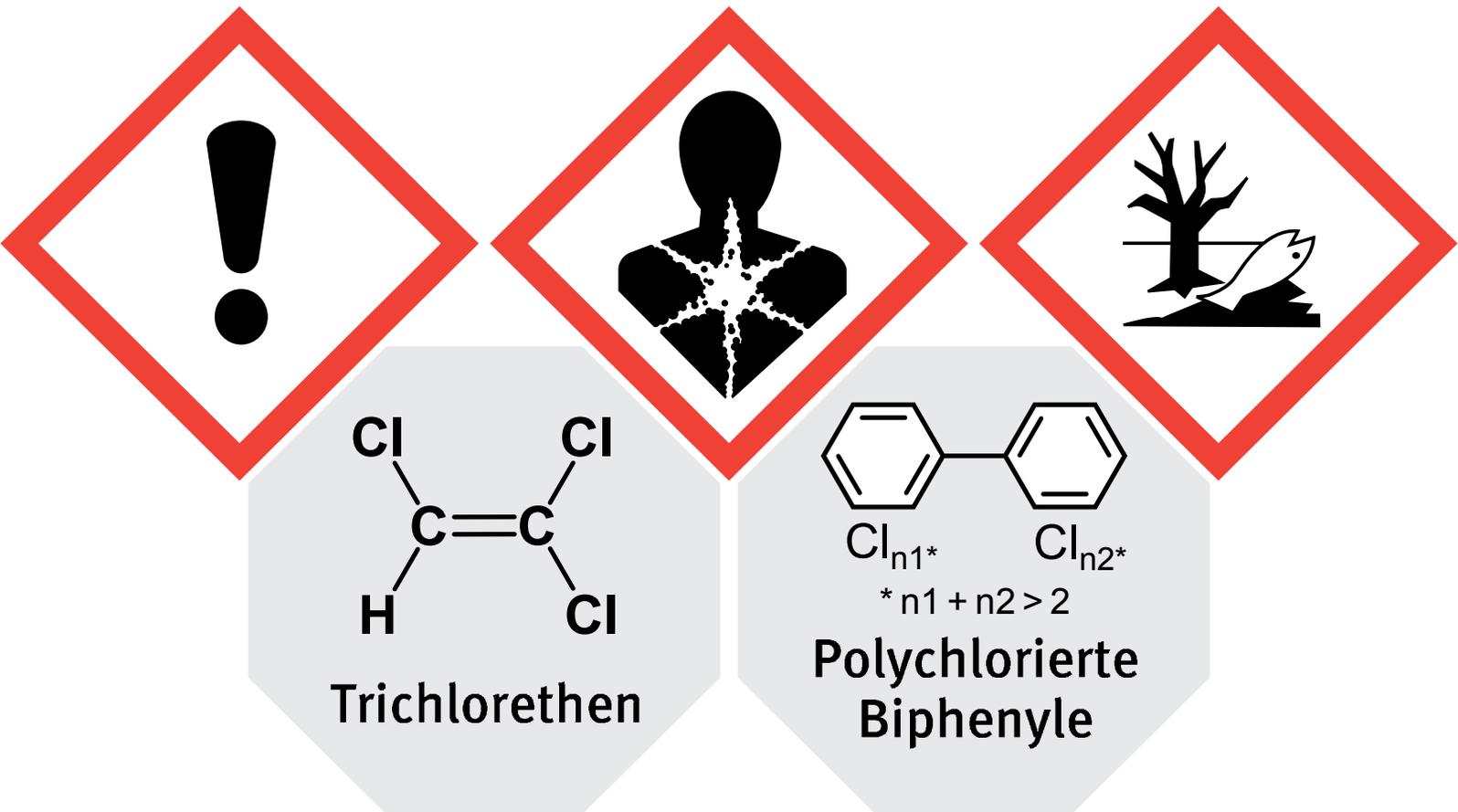


Wissenschaftliche Begründungen zur Berufskrankheit 1302

ÄSVB überarbeitet Anerkennungskriterien für Nierenkrebserkrankungen durch Trichlorethen und nicht-maligne Hauterkrankungen durch PCB



Heiko Kässerlein, Wolfgang Zschesche, Tobias Weiß, Olaf Hagemeyer, Christian Eisenhawer, Thomas Brüning

Das Bundesministerium für Arbeit und Soziales hat neue wissenschaftliche Begründungen für die BK 1302 („Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“) veröffentlicht. Dabei wurden die Anerkennungskriterien für Nierenkrebserkrankungen durch Trichlorethen und nicht-maligne Hauterkrankungen durch polychlorierte Biphenyle überarbeitet.

Im Februar 2018 veröffentlichte das Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) die vom Ärztlichen Sachverständigenbeirat (ÄSVB) beschlossenen Aktualisierungen der wissenschaftlichen Begründungen zur BK 1302 („Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“). Sie enthalten Änderungen bezüglich der Anerkennungskriterien von Nierenkrebserkrankungen durch Trichlorethen sowie nicht-malignen Hautveränderungen (Chlorakne) durch polychlorierte Biphenyle (PCB).

Im Falle des Trichlorethen liegt eine einzige aktualisierte wissenschaftliche Stellungnahme vor, die sich mit den Erkenntnissen zu den gesundheitlichen Auswirkungen auf die Entstehung von Nierenkrebs befasst (BMAS 2018a). Im Falle von PCB wurde neben der spezifischen wissenschaftlichen Stellungnahme zu nicht-malignen Hautveränderungen

durch PCB (BMAS 2018b) auch diejenige zum allgemeinen Erkenntnisteil aktualisiert, unter anderem zur Charakteristik sowie zum Vorkommen, Gefahrenquellen und zur Toxikokinetik beziehungsweise -dynamik von PCB beim Menschen (BMAS 2018c).

Im Folgenden werden wesentliche Aspekte aus den jeweiligen wissenschaftlichen Begründungen zusammenfassend dargestellt.

(1) Trichlorethen

Trichlorethen – auch Trichlorethylen oder „TRI“ genannt – wird bis heute als Lösemittel für die Entfettung von Metallen, in der Trockenreinigung von Textilien und in Farben, Lacken und Pestizid-Formulierungen verwendet. Darüber hinaus diente es als intermediäre Chemikalie für die Her-

Kurz gefasst

stellung von Polyvinylchlorid sowie chlorierten und fluorierten Kohlenwasserstoffen. Aufgenommen wird Trichlorethen über die Atmung und die Haut, die Ausscheidung erfolgt überwiegend als Trichloressigsäure und Trichlorethanol im Urin. Die MAK-Kommission stufte Trichlorethen bereits 1996 als kanzerogen für den Menschen ein (Kategorie 1), die internationale Krebsagentur der WHO (IARC) folgte mit einer entsprechenden Einstufung (Group 1) im Jahr 2012 (Guha et al. 2012).

Dosis-Wirkungsbeziehungen zu Nierenkrebskrankungen

Systematische Reviews von Fall-Kontrollstudien und Kohortenstudien bei Beschäftigten mit einer Trichlorethen-Exposition bestätigen die Evidenz einer krebserzeugenden Wirkung beim Menschen mit dem Zielorgan Niere. Die entsprechenden Daten der Metaanalysen zeigen, dass insbesondere hohe Trichlorethen-Expositionen mit signifikant erhöhten relativen Risiken zwischen 1,58 und 1,96 verbunden waren (Karami et al. 2012; Scott & Jinot 2011).

Die Ergebnisse konnten auch in weiteren epidemiologischen Studien mit Angaben zur Dosis-Wirkungsbeziehung bestätigt werden. So zeigte sich in einer großen Kohortenstudie in der amerikanischen Flugzeugindustrie mit über 5.000 untersuchten Beschäftigten ein signifikanter Trend zu einer höheren Nierenkrebsinzidenz mit steigender Exposition, unter anderem war gegenüber den niedrig exponierten Beschäftigten die Nierenkrebsinzidenz bei Beschäftigten mit hoher Exposition um den Faktor 4,9 und mit mittlerer Exposition um den Faktor 1,87 erhöht (Zhao et al. 2005). Eine Reihe weiterer Fall-Kontrollstudien bestätigte die genannten Ergebnisse im Kern, unter anderem dass für Personen mit hoher Exposition teils erhebliche Nierenkrebsrisiken bestanden, wobei auch eine in einzelnen Studien durchgeführte Adjustierung für Rauchen und Körpergewicht diese Ergebnisse im Wesentlichen nicht änderte.

Tierexperimentelle und mechanistische Befunde

Neben den epidemiologischen Befunden konnte auch in tierexperimentellen Studien gezeigt werden, dass Trichlorethen eine krebserzeugende Wirkung besitzt, zum Beispiel auf die Nieren von Nagern.

In Bezug auf die Wirkungsmechanismen geht man davon aus, dass sowohl genotoxische als auch zytotoxische Prozesse für die krebserzeugende Wirkung in der Niere verantwortlich sind. Von besonderer Bedeutung für eine Nierenschädigung ist bei hohen Dosen der reduktive Stoffwechselweg, der über die enzymvermittelte Bildung eines Glutathion-Konjugates (GSTT1) zur Bildung des toxischen Metaboliten 1,2-Dichlor-

- Der ÄSVB hat die wissenschaftliche Begründung zur BK 1302 bezüglich der Anerkennungskriterien von Nierenkrebskrankungen durch Trichlorethen sowie nicht-maligner Hautveränderungen durch polychlorierte Biphenyle (PCB) überarbeitet.
- Für das noch heute verwendete Trichlorethen nimmt der ÄSVB einen kausalen Zusammenhang zwischen einer intensiven Trichlorethen-Exposition und Nierenkrebs an. Allerdings müssen für die Anerkennung drei Voraussetzungen erfüllt sein.
- Die Herstellung und der Handel von PCB und PCB-haltigen Produkten wurde 1989 in Deutschland verboten. Allerdings können aufgrund der Langlebigkeit auch heute noch berufliche Expositionen auftreten.
- In der aktualisierten wiss. Begründung wird PCB als generell geeignet eingestuft, um Hyperpigmentierungen, Komedome und Narbenbildungen im Sinne einer sog. Chlorakne sowie akute Hautirritationen zu induzieren.

vinyl-N-Acetylcystein führt. Dieser Stoffwechselweg wird nur bei hohen Expositionen beschränkt, unter anderem wenn die über CYP450-vermittelte oxidative Metabolisierung des Trichlorethen überlastet ist.

Beurteilung des Kausalzusammenhangs

Aufgrund der vorliegenden Evidenz, insbesondere aus der Kombination der vorliegenden human-epidemiologischen Evidenz, der positiven Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung in tierexperimentellen Studien und dem Nachweis eines mutagenen Trichlorethen-Metaboliten, nimmt der ÄSVB einen kausalen Zusammenhang zwischen einer intensiven Trichlorethen-Exposition und Nierenkrebs an.

Daher wird basierend auf einem Vorschlag von Brüning et al. 2005 empfohlen, ein Nierenzellkarzinom im Rahmen der Berufskrankheit 1302 unter folgenden Voraussetzungen anzuerkennen:

- a. Der Beschäftigte war einer mindestens dreijährigen Einwirkung mit Trichlorethen ausgesetzt, die zu prä-narkotischen Symptomen in Form von Rausch- oder Trunkenheitsgefühl, Benommenheit, Schwindel oder Kopfschmerzen geführt hat.
- b. Die Latenzzeit zwischen der erstmaligen Trichlorethenexposition und dem Auftreten des Nierenzellkarzinoms beträgt mindestens zehn Jahre.
- c. Bei dem Beschäftigten wurde ein primäres Nierenzellkarzinom diagnostiziert.



Polychlorierte Biphenyle wurden bis zu ihrem Verbot in Deutschland 1989 unter anderem auch in der Bauwirtschaft und im Innenraumbereich z. B. in Fugen- und Dichtungsmassen verwendet.

Nach Auffassung des ÄSVB spricht der Nachweis einer toxischen Nierenschädigung durch Trichlorethen in Form einer erhöhten Ausscheidung von niedermolekularen Proteinen wie β 2-Mikroglobulin, α 1-Mikroglobulin und einer erhöhten Aktivität tubulärer Enzyme wie N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase oder Glutathion-S-Transferase- α im Urin als Ausdruck eines tubulären Nierenschadens zusätzlich für das Vorliegen einer BK 1302. Angemerkt werden muss aus unserer Sicht, dass in Einzelfällen auch eine Glomerulonephritis, das heißt eine entzündliche Veränderung der Nierenkörperchen nachgewiesen werden kann. Diese äußert sich in einer Ausscheidung hochmolekularer Proteine (z.B. Albumin) im Urin (Brüning et al. 2005).

In der aktualisierten wissenschaftlichen Begründung des ÄSVB wird ausgeführt, dass Beschäftigte mit einer hohen Einwirkung von Trichlorethen zwar häufig, aber nicht immer eine toxische Nierenschädigung zeigen. Daher wird der Nachweis eines tubulären Nierenschadens in Form einer niedermolekularen Proteinurie nicht als Bedingung für die Anerkennung des Nierenkrebses durch Trichlorethen im Sinne der BK1302 gesehen. Der Nachweis eines tubulären aber auch glomerulären Schadens kann jedoch aus unserer Sicht in Grenzfällen bei der Beurteilung hilfreich sein. Umgekehrt kann aus unserer Sicht aus dem Nachweis einer toxischen Nierenschädigung nicht unbedingt auf eine hohe Exposition durch Trichlorethen geschlossen werden, da eine toxische

Nierenschädigung auch andere, nicht berufliche Ursachen haben kann. Entscheidendes Kriterium bleibt daher eine mindestens dreijährige Einwirkung, die zu prä-narkotischen Symptomen bei dem Beschäftigten geführt hat.

Weitere Beurteilungsmerkmale und Hinweise für einen Kausalzusammenhang, insbesondere zur spezifischen Höhe und Dauer einer Exposition bzw. Expositionsspitzen, die zum Auftreten prä-narkotischer Symptome führen wie auch zur Häufigkeit der prä-narkotischen Symptomatik selbst, können zusammen mit weiteren Brückenmerkmalen Brüning et al. (2005) entnommen werden.

(2) Polychlorierte Biphenyle (PCB)

PCB können – je nach Chlorierungsgrad – aus bis zu 209 unterschiedlichen Einzelverbindungen (sogenannten PCB-Kongeneren) bestehen und zeichnen sich durch eine hohe thermische Stabilität und niedrige Dielektrizitätskonstante aus. Sie sind lipophil und reichern sich entsprechend im Fettgewebe des Menschen mit zunehmendem Alter an; dies gilt insbesondere für die höher chlorierten PCB, für die deshalb altersabhängige Referenzwerte vorliegen. Die hohe Persistenz der PCB führte in Deutschland 1989 mit der Gefahrstoffverordnung zu einem Verbot der Herstellung, des Verkaufs sowie des Imports und Exports von PCB-haltigen Produkten; so mussten unter anderem Kondensatoren mit PCB-haltigen Isolierflüssigkeiten mit Volumina von 0,1 bis

1 Liter bis Ende 2010 ersetzt werden, kleinere Kondensatoren mit PCB-haltigen Isolierflüssigkeiten mit Volumina bis 0,1 Liter dürfen bis zur Außerbetriebsetzung weiter verwendet werden (DGUV-Information 213-045). Auf Grund des in den letzten Jahren stetig sinkenden Eintrags von PCB in die Umwelt und die Nahrungskette fallen die Referenzwerte in jüngerer Zeit ab.

PCB wurden bis zu ihrem Verbot in geschlossenen Systemen als Hydrauliköl (u.a. in Maschinen im Bergbau) sowie als Kühlmittel und Dielektrikum in Transformatoren und Kondensatoren eingesetzt. Sogenannte „offene“ Anwendungen beinhalteten die Verwendung als Schmier- und Imprägniermittel, als Weichmacher in Farben, Lacken und Kunststoffen und als Flammschutzmittel in Dichtungsmassen und Wärmeaustauschflüssigkeiten. Die Verwendung von PCB beim Bau von Gebäuden kann bekanntermaßen aufgrund des Ausgasens aus den PCB-haltigen Materialien zu einer Belastung der Innenraumluft führen.

Aufgrund ihrer Langlebigkeit und ihres ehemals weitverbreiteten Einsatzes sind auch heutzutage noch berufliche Expositionen gegen PCB möglich, insbesondere bei der Wartung, Instandhaltung und dem Recycling PCB-haltiger Bestandteile von Maschinen und Geräten sowie in der Bauwirtschaft und im Innenraumbereich z. B. aus Fugen- und Dichtungsmassen. Aus praktischen Gründen werden bei der Expositionserfassung sechs sogenannte „Indikator-Kongenere“ analysiert (PCB 28, 52, 101, 138, 153 und 180). Diese sind zu einem relativ großen Anteil in den technischen PCB-Gemischen enthalten und reflektieren gleichzeitig die unterschiedlichen physikalisch-chemischen Eigenschaften aller Kongenere im Gemisch.

Die aktualisierte wissenschaftliche Begründung des ÄSVB weist im allgemeinen Teil zu PCB darauf hin, dass insbesondere das Humanbimonitoring zum Nachweis einer PCB-Belastung im Blutplasma gut etabliert ist. Vor allem eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Belastung gegenüber niedrig chlorierten PCBs gilt als Indikator einer beruflichen Belastung innerhalb der letzten 1-2 Jahre. Auch unterliegen niedrig chlorierte PCB keinem Altersanstieg.

Nicht-maligne Hauterkrankungen beim Menschen

Die vorliegenden Erkenntnisse zum Zusammenhang zwischen PCB und nicht-malignen Hauterkrankungen umfassen sowohl Studien aus Japan und Taiwan (Yusho- und Yu-Cheng-Kohorten) nach Aufnahme von PCB-kontaminiertem Reisöl über die Nahrung als auch Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien sowie Fallberichte aus unterschiedlichen industriellen

Ergänzende Hinweise

Der ÄSVB hat sich in der jetzt veröffentlichten wissenschaftlichen Begründung zur BK 1302 im Hinblick auf PCB ausschließlich zur Frage nicht-maligner Hauterkrankungen geäußert. Berufliche PCB-Einwirkungen werden jedoch in der Literatur auch mit einer Vielzahl anderer Erkrankungen, größtenteils des Hormon-, Immun- und Nervensystems in Verbindung gebracht, wobei für einige auch erhärtende Ergebnisse zu kausalen Mechanismen aus tier- und zellexperimentellen Untersuchungen vorliegen (EFSA 2005; WHO 2003; Esser et al. 2016; Gaum et al. 2016).

Darüber hinaus werden in Humanstudien teilweise Überhäufigkeiten maligner Erkrankungen verschiedener Organe gefunden. Dies hat im Jahr 2013, unter spezifischem Hinweis auf das erhöhte Auftreten maligner Hautmelanome, zur Einstufung aller PCB-Kongenere als humankarzinogen (Group 1) durch die Internationale Krebsagentur geführt (Lauby-Secretan et al. 2013), wobei eine neuere Metaanalyse diesen Zusammenhang nicht bestätigen konnte (Zani et al. 2017).

Dennoch sind auch in Deutschland PCB im Verzeichnis krebserzeugender, keimzellmutagener oder reproduktionstoxischer Stoffe (TRGS 905) in Kategorie 2 eingestuft. Auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft betrachtet PCB als eine Stoffgruppe mit humankarzinogenem Potenzial, für dessen Wirkung ein nicht-genotoxischer Mechanismus im Vordergrund steht (Kategorie 4). Dies bedeutet, dass unterhalb des derzeitigen MAK-Wertes ($3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für die Summe aller PCB-Kongenere in der einatembaren Fraktion) kein Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Der MAK-Wert wurde im Anschluss auch vom Vorordnungsgeber als Arbeitsplatzgrenzwert gemäß TRGS 900 übernommen. Die DGUV-Information 213-045 gibt entsprechende Informationen zu den erforderlichen Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit PCB-haltigen Produkten in verschiedenen Branchen. Hierin ist auch eine Empfehlung zu einem abgestuften Vorgehen der arbeitsmedizinischen Vorsorge enthalten.

Auch wenn insgesamt die Ergebnisse zu weiteren PCB-assoziierten Erkrankungen unterschiedlicher Art inkonsistent und in der jetzigen wissenschaftlichen Begründung zur BK 1302 nicht genannt sind, können sie im Einzelfall anerkennungsfähig sein. Hierbei sind entsprechend vielfältige außerberufliche Einflussfaktoren mit zu berücksichtigen.

Branchen und Tätigkeiten, unter anderem der Abfall- und Elektroindustrie, Kondensator- und Transformatorherstellung sowie Instandhaltungsarbeiten.

Betrachtet man alle vorliegenden epidemiologischen Studien gemeinsam, so traten Chlorakne und akneiforme Eruptionen vor allem bei Mischkontaminationen mit anderen Substanzen

(Furanen, Dioxinen) auf. Hier ist es schwierig zu unterscheiden, welche Substanz letztlich die Manifestation an der Haut ausgelöst hat, da auch Furane und Dioxine Chlorakne und akneiforme Eruptionen auslösen können. Ein synergistischer Effekt kann hier nicht ausgeschlossen werden.

Diejenigen ausgewählten Studien zum Auftreten nicht-maligner Hauterkrankungen bei arbeitsassoziierten PCB-Expositionen entsprechen laut aktualisiertem Merkblatt nicht den heutigen Qualitätsstandards. So werden zwar teilweise Angaben zur Gesamtexposition gegenüber der Summe aller gemessenen Kongenere im Blut gemacht, jedoch fehlen spezifische Angaben zu den einzelnen Kongeneren. Auch in den arbeitsplatzassoziierten Studien ist darüber hinaus von einer Mischexposition von PCB mit Furanen und Dioxinen auszugehen. Da die Komponenten dieser Gemische nachweislich korrelieren, ist auch hier nicht auszuschließen, dass eine Reihe der zum Teil festgestellten nicht-malignen Hauterkrankungen durch Dioxine/Furane mitverursacht wurde.

In nur wenigen Studien konnte für PCB alleine ein statistischer Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Expositions-kategorien (niedrig vs. hoch) und Pigmentierungsstörungen, Komedonen und Narbenbildung nachgewiesen werden. Während Pigmentierungsstörungen bereits bei niedrigeren Expositionen von ca. 10 µg/l (PCB im Blutplasma) beobachtet wurden, traten akneiforme Hautveränderungen zumeist nach Belastungen von ca. 100 µg/l auf. Exakte Schwellenwerte konnten aus den Studien nicht abgeleitet werden. Im Falle akuter Expositionen gab es zusätzlich Anzeichen von Hautirritationen, die sich im Laufe von Wochen als reversibel erwiesen.

Tierexperimentelle und mechanistische Befunde

Das aktualisierte Merkblatt führt im spezifischen Teil zu nicht-malignen Hauterkrankungen auch unterschiedliche Daten aus tierexperimentellen Befunden und zum Wirkmechanismus von PCB auf die Haut auf. So konnte gezeigt werden, dass PCB nach chronischer oraler Gabe – ähnlich wie in den Yusho- und Yu-Cheng-Kohorten – nicht-maligne Hautveränderungen in Primaten auslösen können.

Insbesondere bei der Hyperpigmentierung gibt es Anzeichen für eine PCB-induzierte Stimulation der Melaninsynthese, die sowohl über eine Aktivierung des Aryl-Hydrocarbonrezeptor (AHR) als auch über einen AHR-unabhängigen Signalweg in Form einer Erhöhung der Eicosanoide stattfinden kann. Die Stimulation der Melanogenese geht dabei jedoch nicht mit einer Stimulation der Zellproliferation und damit einer Erhöhung der Melanozyten einher.

Insbesondere Dioxin-ähnliche PCB aktivieren den AHR, was neben der Stimulation der Melaninsynthese auch zur Ausschüttung von Zytokinen führen kann. So konnte gezeigt werden, dass PCB über diesen Weg Einfluss auf inflammatorische Hauterkrankungen wie Psoriasis und atopische Dermatitis nehmen.

Insgesamt ergibt sich aus unserer Sicht der Eindruck, dass oben genannte Mechanismen (AHR, Ausschüttung Zytokine, etc.) größtenteils Wirkmechanismen dioxin-ähnlicher PCB darstellen, die Wirkung nicht-dioxinartiger PCB jedoch nicht ausreichend erklären können. Hier deuten die vorhandenen Erkenntnisse eher auf eine entgegengesetzte, immunsuppressive Wirkungsweise hin (Santoro et al. 2015, Levin et al. 2005).

Beurteilung des Kausalzusammenhangs

Der ÄSVB stellt in seiner aktualisierten wissenschaftlichen Begründung fest, dass PCB generell geeignet sind, Hyperpigmentierungen, Komedone und Narbenbildungen im Sinne einer sogenannten Chlorakne sowie akute Hautirritationen zu induzieren. Letztere sind nach aktueller Datenlage vollständig reversibel. Vor diesem Hintergrund ist aus unserer Sicht in der Beurteilung des Kausalzusammenhangs grundsätzlich eine zeitliche Assoziation zwischen der Exposition und dem Auftreten von irritativen Hautreaktionen zu prüfen. Hyperpigmentierungen der Haut und die sogenannte Chlorakne, die häufig langwierig und mit Narbenbildung auftritt, können unter Berücksichtigung der in der Begründung dargestellten Ausführungen als Berufskrankheit der Nr. 1302 anerkannt werden, wobei exakte Schwellenwerte für einzelne Kongenere oder summenspezifische Schwellenwerte der Effekte derzeit nicht abgeleitet werden können. Insofern können aus unserer Sicht die oben genannten Konzentrationswerte nur als „Richtwert“ in die Bewertung des Kausalzusammenhangs eingehen.

Im Gegensatz zu Trichlorethen werden keine spezifischen Voraussetzungen bzw. Kriterien ausgesprochen, unter denen das Auftreten von Hyperpigmentierungen beziehungsweise Chlorakne im Rahmen der Berufskrankheiten-Nr. 1302 anzuerkennen sei. Eine zukünftige Ausarbeitung derartiger Kriterien ist jedoch aus unserer Sicht für die Begutachtungspraxis notwendig und daher zu empfehlen.

Die Autoren:

**Prof. Dr. Thomas Brüning, Dr. Christian Eisenhauer,
Dr. Olaf Hagemeyer, Dr. Heiko Käfferlein,
Dr. Tobias Weiß, PD Dr. Wolfgang Zschiesche**

IPA

Literatur

- BMAS. Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ – Nierenkrebs durch Trichlorethen. Bek. d. BMAS vom 1. Februar 2018a – IVa 4 -45222 – 1302; GMBI 12/13: 220-2
- BMAS. Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ – Erkrankungen durch Polychlorierte Biphenyle, Nicht-maligne Hautveränderungen. Bek. d. BMAS vom 1. Februar 2018b – IVa 4 -45222 – 1302; GMBI 12/13: 229-235
- BMAS. Wissenschaftliche Stellungnahme zur Berufskrankheit Nr. 1302 „Erkrankungen durch Halogenkohlenwasserstoffe“ – Erkrankungen durch Polychlorierte Biphenyle, Allgemeiner Teil. Bek. d. BMAS vom 1. Februar 2018c – IVa 4 -45222 – 1302; GMBI 12/13: 223-229
- Brüning T, Weiß T, Kätterlein HU, Pesch B, Mensing T, Bolt HM. Nierenzellkarzinome durch Trichlorethen – Kriterien für die Anerkennung als Berufskrankheit der Nr. 1302 (Erkrankungen durch Halogenwasserstoffe) der Anlage zur BKV. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2005; 40: 354-356
- DGUV-Information 213-045. Tätigkeiten mit PCB-haltigen Produkten (bisher: BGI/GUV-I 8665), 2014; online: <http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/i-8665.pdf>
- EFSA, European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on contaminants in the food chain on a request from the commission related to the presence of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls (PCB) in feed and food. *EFSA J* 2005; 284: 1-137
- Esser A, Schettgen T, Gube M, Koch A, Kraus T. Association between polychlorinated biphenyls and diabetes mellitus in the German HELPCB cohort. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 557-565
- Gaum PM, Lang J, Esser A, Schettgen T, Neulen J, Kraus T, Gube M. Exposure to polychlorinated biphenyls and the thyroid gland – examining and discussing possible longitudinal health effects in humans. *Environ Res* 2016; 148: 112–121
- Guha N, Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of trichloroethylene, tetrachloroethylene, some other chlorinated solvents, and their metabolites. *Lancet Oncol* 2012; 13:1192-1193
- Karami S, Lan Q, Rothman N, Stewart PA, Lee KM, Vermeulen R, Moore LE. Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2012; 69: 858-867
- Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol* 2013; 14: 287-288
- Levin M, Morse B, Mori C, Nambiar PR, De Guise S. Non-coplanar PCB-mediated modulation of human leukocyte phagocytosis: a new mechanism for immunotoxicity. *J Toxicol Environ Health A* 2005; 68: 1977-1993
- Santoro A, Ferrante MC, Di Guida F, Pirozzi C, Lama A, Simeoli R, Clausi MT, Monnolo A, Mollica MP, Mattace Raso G, Meli R. Polychlorinated biphenyls (PCB 101, 153, and 180) impair murine macrophage responsiveness to lipopolysaccharide: involvement of NF- κ B pathway. *Toxicol Sci* 2015; 147: 255-269
- Scott CS, Jinot J. Trichloroethylene and cancer: systematic and quantitative review of epidemiologic evidence for identifying hazards. *Int J Environ Res Public Health* 2011; 8: 4238-4272
- WHO, World Health Organization. Concise International Chemical Assessment Document 55 – Polychlorinated Biphenyls, Human Health Aspects. WHO, Genf 2003; online: http://www.who.int/pes/pubs/pub_cicad.html
- Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H, Ritz B. Estimated effects of solvents and mineral oils on cancer incidence and mortality in a cohort of aerospace workers. *Am J Ind Med* 2005; 48: 249-258
- Zani C, Ceretti E, Covolo L, Donato F. Do polychlorinated biphenyls cause cancer? A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies on risk of cutaneous melanoma and non-Hodgkin lymphoma. *Chemosphere* 2017; 183: 97-106