

Ausgabe: Februar 2020

Stand: November 2019

Chlorethylen
(Vinylchlorid)
(CAS-Nr.: 75-01-4)**ERGEBNISZUSAMMENFASSUNG**

Für Vinylchlorid ist in der EU ein Binding-Limit-Value von 1 ppm beschlossen (2017/2398), der im Rahmen der formalen Umsetzung der EU Krebsrichtlinie in nationales Recht in Deutschland in die TRGS 900 übernommen wurde. Gleichzeitig wurde die Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung durch den AGS initiiert.

In dem folgenden Positionspapier werden Expositions-Risiko-Zahlen für Vinylchlorid begründet. Die ermittelten Risikozahlen lauten:

- 4 : 1.000: 100 mg/m³ (40 ppm)
- 4 : 10.000: 10 mg/m³ (4 ppm)
- 4 : 100.000: 1 mg/m³ (0,4 ppm)

Entsprechend dieser Expositions-Risiko-Beziehung liegt das Risiko bei Exposition gegen 1 ppm (dem EU Binding Limit Value) bei 1:10.000.

Der Schwellenwert Arbeitsplatz (für nicht krebserzeugende Wirkung; „AGW-analoger Wert“) beträgt 3,5 mg/m³ / 1,3 (gerundet 1) ppm.

Damit richtet sich die maximal tolerierte bzw. akzeptierte Konzentration am Arbeitsplatz nicht nur nach den Risikozahlen, sondern auch nach der nicht krebserzeugenden Wirkung. Die vorliegenden Daten sprechen nicht gegen einen Überschreitungsfaktor von 8, bezogen auf ein Binding-Limit-Value von 1 ppm.

INHALTSVERZEICHNIS

1. Stoffcharakterisierung
2. Einleitung
3. Toxikokinetik/Metabolismus
4. akute Toxizität und Toxizität nach wiederholter Belastung
 - 4.1. Akute Toxizität
 - 4.2. Subakute und subchronische Wirkungen
 - 4.3. Reproduktionstoxizität
5. Genotoxizität
6. Kanzerogenität
7. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität
8. Ableitung der ERB
9. Literatur

1. Stoffcharakterisierung (nach SCOEL 2004)

Summenformel:	C ₂ H ₃ Cl
Strukturformel:	CH ₂ = CH - Cl
Synonyma:	Chlorethylen, Chlorethen
Molekulargewicht:	62,5
CAS-Nr.:	75-01-4
Schmelzpunkt:	-159,7°C
Siedepunkt:	-13,8°C
Dampfdruck:	3 333 mbar at 20°C
Umrechnungsfaktoren:	1 ml/m ³ = 2,59 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,385 ml/m ³

Einstufung und Kennzeichnung nach Verordnung (EG) 1272/2008 (CLP):

Gefahrenkategorien: Kanzerogenität Kategorie 1A

Gefahrenhinweise: H220, H350

2. Einleitung

Zu Vinylchlorid liegen eine SCOEL-Bewertung (2004) sowie eine aktuelle DFG MAK-Begründung vor (DFG 2019), in denen alle für die Bewertung relevanten toxikologischen Aspekte ausführlich dargestellt werden. Die Informationen zu Erfahrungen am Menschen aus früheren Jahren sind in der DFG MAK-Begründung von 1986 (DFG 1986) zusammengefasst.

Vinylchlorid ist ein genotoxisches Kanzerogen, und es wird eine Expositions-Risiko-Beziehung abgeleitet. Im Nachfolgenden werden, insbesondere aufbauend auf der DFG MAK-Begründung von 2019, primär die für die Expositions-Risikobetrachtung relevanten Aspekte dargestellt.

3. Toxikokinetik/Metabolismus

Vinylchlorid wird zu Chlorethylenoxid und Chloracetaldehyd metabolisiert, wobei eine Sättigung bei Konzentrationen höher als 100 ppm beschrieben wurde. Die beiden reaktiven Metaboliten können mit Proteinen, DNA und RNA kovalente Bindungen bilden. Dabei wurde gezeigt, dass Chlorethylenoxid rasch mit DNA reagiert und Chloracetaldehyd langsam mit

Proteinen und dass nur eine kleine Menge des über den Metabolismus von Vinylchlorid entstehenden Epoxids für die Alkylierung der DNA in vivo zur Verfügung steht, während die Hauptmenge des Epoxids über Konjugation mit Glutathion entgiftet wird (DFG 2019).

4. Toxizität nach akuter und wiederholter Belastung

4.1. Akute Toxizität

Im Tierversuch wurden bei Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen LC50-Werte von > 100000 ppm 2 h und Veränderungen an Lunge, Leber und Nieren der Tiere sowie eine narkotische Wirkung beschrieben (DFG 1986). Auch beim Menschen ist die akute Toxizität sehr gering und die narkotische Wirkung steht im Vordergrund (DFG 1986).

4.2. Subakute und subchronische Wirkungen

Bei subchronischer und chronischer Exposition wurden im Tierversuch bei Expositionen oberhalb von 50 ppm Schäden an Leber, Lunge, Milz und Nieren beobachtet (DFG 1986). Auf der Grundlage einer chronischen oralen Studie an Ratten (Til et al. 1991, zitiert in DFG 2019) und dem Endpunkt „Leberzellpolymorphismus“ hat die US EPA einen NOAEL von 0,13 mg/kg KG beschrieben (LOAEL 1,3 mg/kg; DFG 2019).

Beim Menschen wurde in früheren Jahren die „VC-Krankheit“ beschrieben (fibrotische Leberschädigung mit entsprechender, Milzvergrößerung, Thrombozytopenie und Schädigung der arteriellen Handdurchblutung des Handskeletts und der Haut) (DFG 1986).

Im Tierversuch und beim Menschen trat eine erhöhte Inzidenz an Tumoren insbesondere in der Leber (seltene Angiosarkome) auf (vgl. Kapitel 6).

4.3. Reproduktionstoxizität

In Tierversuchen (2-Generationenstudie an der Ratte, Studie zur Entwicklungstoxizität an der Ratte) verursacht Vinylchlorid keine reproduktionstoxischen Effekte (DFG 2019).

5. Gentoxizität

Vinylchlorid ist genotoxisch in vitro und in vivo in Bakterien und Säugerzellen. Es induziert Genmutationen; mit metabolischer Aktivierung aus Rattenlebern wird die mutagene Antwort in Bakterien verstärkt. In Nagetieren werden DNA-Strangbrüche, Schwesterchromatid-austausch, Mikronuklei und chromosomale Aberrationen hervorgerufen. In Dominant-Letal-Tests an Mäusen und Ratten nach Inhalation von 3000–30000 ppm bzw. 50–1000 ppm

(Inhalation, 5 Tage bis 10 Wochen) wirkt Vinylchlorid in Keimzellen nicht genotoxisch (DFG 2019).

6. Kanzerogenität

Vinylchlorid ist ein genotoxisches Kanzerogen. Die Exposition gegen Vinylchlorid kann sowohl bei Menschen als auch bei Ratten hauptsächlich Angiosarkome (Hämangioendotheliome) der Leber induzieren, aber sehr wahrscheinlich auch hepatozelluläre Tumoren. Bei Ratten verursacht Vinylchlorid nach oraler Gabe von 1,3 mg/kg KG und inhalativer Exposition gegen 25 ppm Tumoren in der Leber, bei höheren Expositionen auch in Gehirn, Nieren und der Zymbaldrüse. Bei Mäusen werden Tumoren in Leber, Brust und Lunge beobachtet (DFG 2019).

Die Entstehung von Ethenoaddukten der DNA spielt eine wichtige Rolle bei der Induktion der Lebertumoren. Der Metabolismus von Vinylchlorid zeigt eine Linearität bei geringen Konzentrationen und eine Sättigung ab 100 ppm (DFG 2019).

7. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Vinylchlorid ist ein genotoxisches Kanzerogen, so dass entsprechend TRGS 910 mittels linearer Extrapolation eine Expositions-Risiko-Beziehung (ERB) abgeleitet wird. Es liegen keine Hinweise vor, dass Expositionsspitzen einen wesentlichen Beitrag zur Genotoxizität und zur kanzerogenen Wirkung leisten.

8. Ableitung der ERB

Die ERB Ableitung erfolgt auf der Basis der DFG MAK-Begründung von 2019:

Auszug aus der MAK-Begründung 2019:

In einer Studie an Ratten (Morinello et al. 2002 a) wurde ein linearer Zusammenhang zwischen den exogenen N²,3-Ethenoguanin-Addukten der DNA in Hepatozyten und der Expositionskonzentration von Vinylchlorid festgestellt. Dabei wurde berechnet, dass bei langfristiger Exposition gegen 1 ml Vinylchlorid/m³ die exogenen DNA-Addukte 50 % der endogenen Ethenoguanin-Addukte ausmachen. Da aber der Beitrag der endogenen Ethenoguanin-Addukte zum Krebsrisiko nicht bekannt ist, kann der Beitrag der exogenen Addukte zum Krebsrisiko nicht abgeschätzt werden. Seit die Exposition gegen Vinylchlorid unterhalb von 1 ml/m³ liegt, wurden keine Fälle von Angiosarkomen beschrieben (Albertini et al. 2003). Die epidemiologischen Studien liefern jedoch für die Entstehung von

Lebertumoren keine genauere NOAEC, die außerdem von der statistischen Power der Studien abhängt. Nach inhalativer Exposition von Ratten gegen 5 ml Vinylchlorid/m³ wurden keine Lebertumoren nachgewiesen.

...

In einer Studie an Wistar-Ratten, in der lebenslang Vinylchlorid mit dem Futter verabreicht wurde, wurde kein NOAEL erreicht (Til et al. 1991). Der LOAEL für basophile Leberherde (Verdoppelung im Vergleich zu Kontrolltieren) und für die Summe aller präneoplastischen Herde (1,7-mal der Wert der Kontrolltiere), einschließlich der klarzelligen, gemischtzelligen und eosinophilen, lag für die weiblichen Tiere bei 0,014 mg/kg KG und Tag. Allerdings sind sowohl bei doppelt-logarithmischer Auftragung als auch bei linearer Auftragung bei den weiblichen Tieren die Dosis-Wirkungs-Beziehungen der basophilen Leberfoci und aller Foci im Vergleich zur Inzidenz der Lebertumoren nicht parallel. Bei den männlichen Tieren war der NOAEL für histopathologische Veränderungen in der Leber 0,13 mg/kg KG und Tag (dies entspricht 5,5 ml/m³ am Arbeitsplatz), und die Dosis-Wirkungs-Beziehungen der basophilen Leberfoci und der Lebertumoren verliefen eher parallel, d. h. bis 0,13 mg/kg KG ergibt sich keine erhöhte Inzidenz der Foci und Lebertumoren. Der erhöhten Inzidenz an Leberfoci bei den weiblichen Tieren der niedrigsten Dosisgruppe steht keine erhöhte Inzidenz an Lebertumoren gegenüber. Die Tiere wurden über die gesamte Lebenszeit exponiert, so dass sich aus den Foci Tumoren hätten entwickeln können. Die Dosis von 0,014 mg/kg KG bei den weiblichen Tieren entspricht einer Arbeitsplatzkonzentration von 0,55 ml/m³.

Basierend auf den epidemiologischen Studien zum Angiosarkom-Risiko der Leber von Ward et al. (2001) und von Mundt et al. (2017) und nach der Umrechnung von Ulm (2017) wird folgende Expositions-Risiko-Beziehung erhalten: ...

(Ausführliche Ableitung in der MAK-Begründung dargestellt; Tabelle 1)

Expositions-Risiko-Beziehung für Vinylchlorid

Risiko	Vinylchloridkonzentration (95-%-KI) (ml/m ³)	Vinylchloridkonzentration (mg/m ³)
4:1000	40 (32,5–50)	100
4:10.000	4 (3,3–5)	10
4:100.000	0,4 (0,3–0,5)	1

Entsprechend liegt das Risiko bei 40-jähriger Exposition gegen 1 ml/m³ bei 1 pro 10 000. Wie oben angenommen, treten die Tumoren ab einem Alter von 50 Jahren auf und werden bis zum Alter von 100 Jahren beobachtet. Das Risiko pro Jahr ist dann 1/10 000/50 = 2 pro 1

Million pro Jahr. Das Hintergrundrisiko liegt bei 0,1 pro 1 Million pro Jahr. Das relative Risiko bei 1 ml/m³ beträgt 20.

Aus anderen epidemiologischen Studien wurden Risiken für eine Arbeitsplatzexposition gegen 1 ml/m³ von 0,5 bis 6 Angiosarkomfällen pro 10 000 Exponierte berechnet....

Risikoabschätzungen für Vinylchlorid (SCOEL 2004)

	Risiko Allgemeinbevölkerung, lebenslange Exposition	Risiko Arbeitsplatzexposition (=14% des Risikos f. Allg.bev.) bei 1 ml/m ³
epidemiologische Studien		
WHO 1987, unit risk, Leberangiosarkome und andere Tumoren	$1 \times 10^{-6}/\mu\text{g}/\text{m}^3$, $2,59 \times 10^{-3}/\text{ml}/\text{m}^3$	$3,6 \times 10^{-4}$
Clewell et al. 1995, nur Leberangiosarkome, PBPK:		
Fox und Colliers 1977	$0,71-4,22 \times 10^{-3}/\text{ml}/\text{m}^3$	$1-6 \times 10^{-4}$
Jones et al. 1988	$0,97-3,6 \times 10^{-3}/\text{ml}/\text{m}^3$	$1,4-5 \times 10^{-4}$
Simonato et al. 1991	$0,4-0,79 \times 10^{-3}/\text{ml}/\text{m}^3$	$0,56-1,1 \times 10^{-4}$
Tierstudien:		
Clewell et al. 1995, nur Leberangiosarkome, PBPK:		
Mittelwert aus Maltoni-Studien	$3,0 \times 10^{-3}/\text{ml}/\text{m}^3$	$4,2 \times 10^{-4}$
Reitz et al. 1996, PBPK:		
Maltoni-Studien, obere Konfidenzgrenze	$1,5 \times 10^{-3}/\text{ml}/\text{m}^3$	$2,1 \times 10^{-4}$
US EPA 2000, PBPK:		
Maltoni-Inhalationsstudien, Angiosarkome, Hepatome und Noduli weibl. Ratten, obere Konfidenzgrenze	$11,4 \times 10^{-3}/\text{ml}/\text{m}^3$ für Erwachsene, Kinder werden als empfindlicher eingeschätzt	16×10^{-4}
SCOEL 2004		3×10^{-4}

Hinweis: neben der DFG MAK-Begründung liegt eine weitere aktuelle Expositions-Risiko-Beziehung vor: DECOS hat 2017 basierend auf der epidemiologischen Studie von Ward et al. (2001) folgende ERB abgeleitet:

The Committee estimated that the concentration of VCM in the air, which corresponds to an excess cancer risk of

- 4 per 1,000 (4×10^{-3}), for 40 years of occupational exposure, equals to 65.5 mg/m³*
- 4 per 100,000 (4×10^{-5}), for 40 years of occupational exposure, equals to 0.65 mg/m³.*

Die Expositions-Risiko-Beziehung von DFG (2019) basiert auf den epidemiologischen Studien von Ward et al. (2001) und von Mundt et al. (2017), so dass sie umfassender ist als die DECOS-Ableitung. Es wird daher die Expositions-Risikobeziehung aus DFG 2019 zur Übernahme in die TRGS 910 vorgeschlagen. Entsprechend dieser Expositions-Risiko-Beziehung liegt das Risiko bei Exposition gegen 1 ppm (dem EU Binding Limit Value) bei 1:10.000.

Aus den tierexperimentellen Studien würden sich bei dieser Konzentration Risiken in gleicher Größenordnung ergeben (siehe Tabelle „Risikoabschätzungen Vinylchlorid (SCOEL 2004“).

Die systemische Wirkung steht im Vordergrund, so dass Vinylchlorid der Kurzzeitwert-Kategorie II zuzuordnen ist. Der Metabolismus verläuft bis zur Konzentration von 100 ppm linear, darüber ist die Aktivierung zum genotoxischen Epoxid limitiert, so dass die vorliegenden Daten nicht gegen einen Überschreitungsfaktor von 8, bezogen auf ein Binding-Limit-Value von 1 ppm, sprechen.

Betrachtung der nicht-krebserzeugenden Wirkung:

Auf der Grundlage einer chronischen oralen Studie an Ratten (Til et al. 1991, zitiert in DFG 2019) und dem Endpunkt „Leberzellpolymorphismus“ hat die US EPA einen NOAEL von 0,13 mg/kg KG beschrieben, was laut US EPA bei Anwendung eines PBPK-Modells für den Menschen bei Lebenszeitexposition 2,5 mg/m³ entspricht (US EPA 2000, zitiert in DFG 2019). Da Vinylchlorid einen Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten von 1,16 (ATSDR 2006) hat, spielt das Atemvolumen keine Rolle. Unter Berücksichtigung der lebenslangen täglichen Exposition im Tierexperiment ergibt sich eine äquivalente Konzentration von 2,5 mg/m³ x 7 Tage/5 Tage x 24 h/ 8 h = 10,5 mg/m³. Bei Anwendung eines reduzierten Variabilitätsfaktors von 3 (LOAEL = 10 x NOAEL; Umrechnung mit einem PBPK-Modell erfolgte) ergibt sich dann ein AGW-analoger Wert von 3,5 mg/m³ = 1,3 ppm, der somit gerundet dem Binding-Limit-Value entspricht.

Da dieser Effekt von der AUC (Konzentration x Zeit) abhängt, ist auch hierfür ein ÜF von 8 akzeptabel.

Ergänzend sei noch eine aktuelle Studie von Lang et al., (2018) erwähnt, in der eine 12-wöchige inhalative Exposition männlicher C57BL/6J-Mäuse gegenüber 0,85 ppm Vinylchlorid mit einer Verstärkung Ernährungs-bedingter Leberschäden einherging. Wenngleich bei längerer Exposition gegenüber Konzentrationen von über 1000 ppm auch beim Menschen Leberschäden im Sinne einer Steatohepatitis beschrieben wurden, kann die Studie von Lang et al. aus folgenden Gründen nicht für eine quantitative Risikobewertung herangezogen werden:

Effekte von Vinylchlorid an Mäusen (eine Konzentration von 0,85 ppm, 5 Tiere pro Gruppe) wurden nur im Sinne einer Verstärkung „High-fat diet“-induzierter Schäden beobachtet, während bei derselben Vinylchlorid-Konzentration mit einer „Low-fat diet“ keine pathologischen Veränderungen beschrieben wurden.

Die „High-fat diet“ bestand zu über 50% aus Saccharose (341 g/kg) und wasserfreiem Milchlipp (210 g/kg) und kann keinesfalls als normale Ernährungsvariante betrachtet werden. C57BL/6J-Mäuse stellen einen Inzucht-Stamm da, der bekanntermaßen besonders sensibel für Nahrungs-induzierte Schäden wie Fettleibigkeit, Typ2-Diabetes, Atherosklerose etc. ist.

Hautresorption:

Die Resorption aus der Gasphase über die Haut ist weit unter 1% der inhalativen Resorption. Vinylchlorid wird daher nicht mit „H“ markiert (DFG 2019).

(wird bei ERB nicht angegeben, aber: kein Sh/Sa)

9. Literatur

- DFG 1986: DFG MAK-Begründung: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Vinylchlorid, 1986
- DFG 2019: DFG-MAK-Begründung: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Vinylchlorid, 2019
- DECOS (Dutch Expert Committee on Occupational Safety) (2017) Vinyl chloride monomer, Health-based calculated occupational cancer risk values. Health Council of the Netherlands, The Hague, The Netherlands, <https://www.gezondheidsraad.nl/documenten/adviezen/2017/02/22/vinylchloride-monomeer>
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2004) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for vinyl chloride, <http://ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=3872&langId=en>