

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Vinylchlorid (Status:“interim“, Stand: 12/2006)

Vinylchlorid (VC) ist ein farbloses, brennbares Gas von leicht süßlichem Geruch. Es ist schwerer als Luft und reichert sich am Boden von Räumen, Tanks usw. an. Die weltweite Produktion beträgt etwa 27000000 Tonnen pro Jahr und der Großteil hiervon wird zu PVC polymerisiert. Bei der Verbrennung von VC entstehen Kohlendioxid und Chlorwasserstoff. Für VC wurden Geruchsschwellenwerte im Bereich zwischen 10 und 25000 ppm berichtet. Valide Studien mit quantitativen Angaben zu Wahrnehmungs- oder Erkennungsschwellen liegen jedoch nicht vor, so dass ein LOA (“level of distinct odor awareness”) nicht abgeleitet werden kann.

Vinylchlorid ist eine anästhesierende Substanz. Nach 5-minütiger Exposition von Freiwilligen gegenüber 16.000 ppm VC traten Schwindel, Benommenheit, Brechreiz sowie eine Abstumpfung gegenüber visuellen und Gehörreizen auf (Lester et al., 1963). Leichte Kopfschmerzen und eine gewisse Trockenheit der Augen und Nase stellten die einzigen Beschwerden von Freiwilligen dar, die mehrere Stunden lang gegenüber 491 ppm VC exponiert waren (Baretta et al., 1969). Zur entwicklungs- oder reproduktionstoxischen Wirkung von VC nach akuter Exposition liegen beim Menschen keine Angaben vor. Nach akzidenteller Exposition traten Chromosomenaberrationen in humanen Lymphozyten auf. Nach chronisch beruflicher Exposition stellt VC ein bekanntes Humankanzerogen dar und verursacht Angiosarkome der Leber sowie möglicherweise Leberkarzinome und Hirntumoren. Die Hinweise auf Tumoren an anderen Lokalisationen sind widersprüchlich. Zwei neuere epidemiologische Studien (Mundt et al., 2000; Ward et al., 2001) fanden keine erhöhte SMR (“Standard Mortality Ratio”) nach 5 Jahren beruflicher VC-Exposition, während eine andere Untersuchung einen solchen Anstieg nach 1-jähriger Exposition nahelegte (Bofetta et al., 2003).

Im Versuchstier führte die akute Exposition gegenüber VC zu narkotischen Effekten (Mastro-matteo et al., 1960), Sensibilisierung des Herzens (Clark and Tinston, 1973; 1982) und Hepatotoxizität (Jaeger et al., 1974). Prodan et al. (1975) berichteten bei 2-stündiger Exposition LC₅₀-Werte für Mäuse, Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen in Höhe von 117500 ppm, 150000 ppm, 240000 ppm und 240000 ppm. Zur entwicklungs- oder reproduktionstoxischen Wirkung nach einmaliger Verabreichung liegen keine Untersuchungen vor. Nach wiederholter Applikation wurde Entwicklungstoxizität in Mäusen, Ratten und Kaninchen, beispielsweise eine verzögerte Ossifikation, nur bei maternal toxischen Dosen beobachtet. Die fetale/embryonale Entwicklung von Ratten war nach 2-wöchiger Exposition (6 h/d) der Muttertiere mit bis zu 1.100 ppm nicht beeinträchtigt (Thornton et al., 2002). Zur Gentoxizität von VC liegen sowohl aus in vitro Experimenten als auch nach einmaliger und wiederholter Applikation in vivo positive Befunde vor. Erhöhte Ethenoaddukte wurden nach einmaliger sowie nach Kurzzeitexposition beobachtet und standen mit Mutationsereignissen in Verbindung (Svenberg et al., 2000; Barbin, 2000). Nach identischer Behandlung wurden in jungen Tieren höhere Adduktgehalte nachgewiesen als in adulten Tieren (Fedtke et al., 1990; Laib et al., 1989; Ciroussel et al., 1990, Morinello et al., 2002). Aus einer Studie mit einmaliger Exposition adulter Ratten gegenüber 45 ppm über 6 Stunden kann geschlossen werden, dass bei dieser Konzentration keine relevante Erhöhung von Ethenoaddukten gegenüber dem Hintergrund erfolgte (Watson et al., 1991).

Die Induktion von Lebertumoren wurde in Ratten nach kurzzeitiger (5 Wochen bzw. 33 Tagen) Exposition berichtet (Maltoni et al., 1981; 1984; Froment et al., 1994). In Mäusen induzierte VC nach einmaliger Exposition gegenüber hohen Konzentrationen Lungentumoren (Hehir et al., 1981). Die Experimente mit kurzzeitiger Exposition von Drew et al. (1983), Maltoni et al. (1981) sowie Froment et al. (1994) wiesen auf eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber der Tumorentstehung in neugeborenen und jungen Tieren hin.

Die AEGL-1-Werte basieren auf der Studie von Baretta et al. (1969) an 4-7 Freiwilligen, in der 2 Individuen leichten Kopfschmerz während einer 3,5-stündigen und einer 7,5-stündigen (3,5 Stunden, 0,5 Stunden Pause, 3,5 Stunden) Exposition gegenüber 491 ppm zeigten. Der Zeitpunkt des Einsetzens der Kopfschmerzen wird nicht eindeutig angegeben und wurde zu 3,5 Stunden angenommen. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 3 kam zur Anwendung. Da die AEGL-1-Werte auf Humanbefunden basieren, erfolgte keine Interspeziesextrapolation. Zur Berücksichtigung von toxikokinetischen und toxikodynamischen Unterschieden zwischen Individuen wurde ein Intraspeziesfaktor von 3 verwendet. Die anderen, expositionsdauerspezifischen Werte wurden durch ein Zeitscaling nach der Regressionsgleichung für die Dosis-Wirkungsbeziehung $C^n \times t = k$ ermittelt. Da für den Exponenten n keine geeigneten experimentellen Werte vorlagen, wurden die Defaultwerte von $n=3$ für kürzere Expositionszeiten und $n=1$ für längere Expositionszeiten eingesetzt. Die Extrapolation von einer 3,5-stündigen auf eine 10-minütige Exposition ist gerechtfertigt, da die Exposition von Menschen gegenüber 4000 ppm für 5 Minuten nicht zu Kopfschmerzen führte (Lester et al. 1963).

Die AEGL-2-Werte basieren auf präanarkotischen Effekten in Freiwilligen. Nach 5-minütiger Exposition gegenüber 16000 ppm zeigten 5 von 6 Personen Schwindel, Benommenheit, Brechreiz sowie eine Abstumpfung gegenüber visuellen und Gehörreizen. Bei einer Konzentration von 12000 ppm wies 1 von 6 Personen Schwindel und weitere Symptome („swimming head, reeling“) auf. Bei 4000 ppm wurden in dieser Studie keine Effekte mehr beobachtet. Ein Freiwilliger zeigte leichte Effekte („slightly heady“) von zweifelhafter Bedeutung bei 8000 ppm (dieser Freiwillige zeigte diese Symptome auch bei Placeboexposition, nicht jedoch bei 12000 ppm (Lester et al., 1963). Eine Konzentration von 12000 ppm wurde als Konzentration ohne Effekt hinsichtlich der Fluchtfähigkeit angesehen. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 3 zur Berücksichtigung toxikodynamischer Unterschiede zwischen Individuen kam zur Anwendung. Da unmetabolisiertes VC für diesen Effekt verantwortlich ist, wurden keine relevanten toxikokinetischen Unterschiede angenommen. In Analogie zu anderen Anästhetika wurde angenommen, dass diese Effekte einzig von der Konzentration abhängen. Nach Erreichen des „steady state“ bei etwa 2-stündiger Exposition wird somit keine weitere Wirkungszunahme vermutet. Die anderen, expositionsdauerspezifischen Werte wurden durch ein Zeitscaling nach der Regressionsgleichung für die Dosis-Wirkungsbeziehung $C^n \times t = k$ ermittelt, wobei $n=2$ basierend auf den Daten von Mastromatteo et al. (1960) verwendet wurde. Diese Autoren beobachteten verschiedene zeitabhängige, präanarkotische Effekte bei Mäusen und Meerschweinchen während einer Exposition vor Erreichen des „steady state“. - Eine Zeitextrapolation wurde von 5 Minuten auf 10, 30, 60 und 120 Minuten vorgenommen, wobei zu letzterem Zeitpunkt die „steady state“ Konzentration berechnet wurde.

Die AEGL-3-Werte basieren auf einer Sensibilisierung des Herzens und der Konzentration ohne letale Wirkungen. Die 5-minütige VC-Exposition von Hunden führte zu einer Sensibilisierung des Herzens gegenüber Adrenalin (EC_{50} : 50000 oder 71000 ppm in zwei unabhängigen Experimenten) (Clark und Tinston, 1973; Clark und Tinston, 1982). Eine schwere Sensibilisierung des Herzens ist ein lebensbedrohlicher Effekt, aber bei 50000 ppm starben keine Tiere. Ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 3 zur Berücksichtigung toxikodynamischer Unterschiede zwischen Individuen kam zur Anwendung. Da die Gabe von Adrenalin und die verwendeten Adrenalinkonzentrationen konservative Szenarien darstellen, wurde kein Interspeziesfaktor eingesetzt. Da unmetabolisiertes VC für diesen Effekt verantwortlich ist, wurden keine relevanten toxikokinetischen Unterschiede angenommen. In Analogie zu anderen Halogenkohlenwasserstoffen (z.B. Halon 1211, HFC 134a), die zu einer Sensibilisierung des Herzens führten, wurde angenommen, dass diese Effekte einzig von der Konzentration abhängen. Nach Erreichen des „steady state“ bei etwa 2-stündiger Exposition wird somit keine weitere Wirkungszunahme vermutet. Die anderen, expositionsdauerspezifischen Werte wurden durch ein Zeitscaling nach der Regressionsgleichung für die Dosis-Wirkungsbeziehung $C^n \times t = k$ ermittelt, wobei $n=2$ basierend auf den Daten von Mastromatteo et al. (1960) verwendet wurde. Diese Autoren beobachteten verschiedene zeitabhängige, präanarkotische Effekte (mangelhafte Muskelkoordination, Seitenposition and Bewusstlosigkeit, Effekte, die unmittelbar vor dem Tod eintreten) bei Mäusen und Meerschweinchen während

einer Exposition vor Erreichen des "steady-states". Eine Zeitextrapolation wurde von 5 Minuten auf 10, 30, 60 und 120 Minuten vorgenommen, wobei zu letzterem Zeitpunkt die "steady-state"-Konzentration berechnet wurde.

Die berechneten AEGL-Werte sind in der folgenden Tabelle angegeben.

ZUSAMMENFASSENDE TABELLE DER AEGL-WERTE FÜR VINYLCHLORID						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	450 ppm (1200 mg/m ³)	310 ppm (800 mg/m ³)	250 ppm (650 mg/m ³)	140 ppm (360 mg/m ³)	70 ppm (180 mg/m ³)	Leichte Kopfschmerzen bei 2/7 Personen (Baretta et al., 1969)
AEGL-2 [#] (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	2800 ppm (7300 mg/m ³)	1600 ppm (4100 mg/m ³)	1200 ppm (3100 mg/m ³)	820 ppm (2100 mg/m ³)	820 ppm (2100 mg/m ³)	Leichter Schwindel bei 1/6 Personen (Lester et al. 1963); Konzentration ohne Effekt auf die Fluchtfähigkeit
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	12000* ppm (31000 mg/m ³)	6800 ppm* (18000 mg/m ³)	4800 ppm* (12000 mg/m ³)	3400 ppm (8800 mg/m ³)	3400 ppm (8800 mg/m ³)	Sensibilisierung des Herzens (Clark und Tinston, 1973; 1982); Konzentration ohne letalen Effekt

* Die Explosionsgrenzen für VC in der Luft liegen zwischen 38000 und 293000 ppm. Die AEGL-3-Werte bei 10 Minuten, 30 Minuten und 1 Stunden überschreiten 10% der unteren Explosionsgrenze („lower explosion limit“, LEL). Daher sind Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Explosionen erforderlich.

[#] Die abgeleiteten AEGL-2-Werte schützen nicht vor potentiellen Mutationen oder Geschwüren aufgrund kurzfristiger VC-Exposition.

Die Abschätzung des Krebsrisikos wurde basierend auf einer Studie von Maltoni et al. (1981) durchgeführt. Neugeborene Ratten wurden im Alter von 1 Tag bis zu 5 Wochen gegenüber 6000 oder 10000 ppm inhalativ exponiert (4 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche). Hierbei wurden in 17 von 42 der gegenüber 6000 ppm exponierten Tiere und bei 15 von 44 der gegenüber 10000 ppm exponierten Tiere Angiosarkome der Leber festgestellt, während in den identisch exponierten Muttertieren keine Angiosarkome auftraten. Die Exposition von Ratten gegenüber 6000 ppm an 4 Stunden/Tag, 5 Tagen/Woche über 5 Wochen wurde mittels eines PBPK-Modells als einer kontinuierlichen Exposition des Menschen gegenüber 51 ppm äquivalent angesehen. Hieraus wurde ein Risiko von 1:10.0000 bei einer Konzentration von 33 µg/m³ (5 Wochen) bzw. 34,7 mg/m³ (13,2 ppm; 24 Stunden) berechnet. Die Berechnungen für die anderen Expositionsdauern wurde mittels des PBPK-Modells für VC durchgeführt und sind in der folgenden Tabelle sowie Anhang C des TSD-Dokuments dargestellt. Es ist zu betonen, dass Berechnungen des Krebsrisikos nach 24 h mit erheblichen Unsicherheiten verbunden sind.

Abschätzung der kanzerogenen Potenz (10⁻⁴ Risiko) bei einmaliger Exposition				
	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden
Maltoni et al., 1981; extrapoliert aus 5-Wochen-Studie; Humanäquivalente Konzentration zu 6000 ppm im Versuchstier	1200 ppm (3100 mg/m ³)	350 ppm (910 mg/m ³)	81 ppm (210 mg/m ³)	40 ppm (100 mg/m ³)

Die Risiken von 10⁻⁵ und 10⁻⁶ entsprechenden Werte sind in Anhang C des TSD-Dokuments dargestellt. Aufgrund extremer Unsicherheit wurde ein Risiko für eine Expositionsdauer von 10 Minuten nicht berechnet.

Das Auftreten von DNA-Addukten und tumorigenen Wirkungen nach Einmalexposition kann bei den AEGL-Konzentrationen oder darunter nicht ausgeschlossen werden. Eine Erhöhung der relevanten Etheno-Addukte oberhalb des Hintergrunds wird bei einmaliger Exposition gegenüber 3,4 ppm für 8 Stunden nicht erwartet. Dieser Wert schließt bereits eine Extrapolation auf empfindliche Bevölkerungsgruppen wie Neugeborene durch Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von 10 ein (Details hierzu sind in Berechnung D, Anhang C des TSD-Dokumentes dargestellt).

Literatur

- Barbin, A. 2000. Etheno-adduct-forming chemicals: from mutagenicity testing to tumour mutation spectra. *Mut. Res.* 462:55-69.
- Baretta, E.D., R.D. Stewart, and J.E. Mutchler. 1969. Monitoring exposures to vinyl chloride vapor: breath analysis and continuous air sampling. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 30:537-544.
- Belej, M.A., D.G. Smith, and D.M. Aviado. 1974. Toxicity of aerosol propellants in the respiratory and circulatory systems. IV. Cardiotoxicity in the monkey. *Toxicology* 2:381-395.
- Boffetta, P., L. Matisane, K.A. Mundt, and L.D. Dell. 2003. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand. J. Work Environ. Health.* 29:220-229.
- Ciroussel, F., A. Barbin, G. Eberle, and H. Bartsch. 1990. Investigations on the relationship between DNA ethenobase adduct levels in several organs of vinyl chloride-exposed rats and cancer susceptibility. *Biochem. Pharm.* 39:1109-1113.
- Clark, D.G., and D.J. Tinston. 1973. Correlation of the cardiac sensitizing potential of halogenated hydrocarbons with their physicochemical properties. *Br. J. Pharm.* 49:355-357.
- Clark, D.G., and D.J. Tinston. 1982. Acute inhalation toxicity of some halogenated and non-halogenated hydrocarbons. *Hum. Toxicol.* 1:239-247.
- Drew, R.T., G.A. Boorman, J.K. Haseman, E.E. McConnell, W.M. Busey, and J.A. Moore. 1983. The effect of age and exposure duration on cancer induction by a known carcinogen in rats, mice, and hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68:120-130.
- Fedtke, N., J.A. Boucheron, V.E. Walker, and J.A. Swenberg. 1990. Vinyl chloride-induced DNA adducts. II. Formation and persistence of 7-(2'oxoethyl)guanine and N2-ethenoguanine in rat tissue DNA. *Carcinogenesis* 11:1287-1292.
- Froment, O., S. Boivin, A. Barbin, B. Bancel, C. Trepo, and M.J. Marion. 1994. Mutagenesis of ras proto-oncogenes in rat liver tumors induced by vinyl chloride. *Canc. Res.* 54:5340-5345.
- Hehir, R.M., B.P. McNamara, J. McLaughlin, D.A. Willigan, G. Bierbower, and J.F. Hardisty. 1981. Cancer induction following single and multiple exposure to a constant amount of vinyl chloride monomer. *Environ. Health Perspect.* 41:63-72.
- Jaeger, R.J., E.S. Reynolds, R.B. Conolly, M.T. Moslen, S. Szabo, and S.D. Murphy. 1974. Acute hepatic injury by vinyl chloride in rats pretreated with phenobarbital. *Nature* 252:724-726.
- Laib, R.J., H.M. Bolt, R. Cartier, and H. Bartsch. 1989. Increased alkylation of liver DNA and cell turnover in young versus old rats exposed to vinyl chloride correlates with cancer susceptibility. *Toxicol. Lett.* 45:231-239.
- Lester, D., L.A. Greenberg, and W.R. Adams. 1963. Effects of single and repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 24:265-275.
- Maltoni, C., G. Lefemine, A. Ciliberti, G. Cotti, and D. Carretti. 1981. Carcinogenicity bioassays of vinylchloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ. Health Perspect.* 41:3-31.
- Maltoni, C., G. Lefemine, A. Ciliberti, G. Cotti, and D. Carretti. 1984. *Experimental Research on Vinyl Chloride Carcinogenesis. Vol. II: Archives of Research on Industrial Carcinogenesis.* Princeton Scientific Publishers Inc., New Jersey.
- Mastromatteo, E., A.M. Fisher, H. Christie, and H. Danziger. 1960. Acute inhalation toxicity of vinyl chloride to laboratory animals. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 21:394-398.
- Morinello, E.J., A.-J.L. Ham, A. Ranasinghe, J. Nakamura, P.B. Upton, and J.A. Swenberg. 2002. Molecular dosimetry and repair of N(2),3-ethenoguanine in rats exposed to vinyl chloride. *Canc. Res.* 62:5189-5195.
- Prodan, L., I. Suci, V. Pislaru, E. Ilea, and L. Pascu. 1975. Experimental acute toxicity of vinyl chloride (monochloroethene). *Ann. NY Acad. Sci.* 246:154-158.
- Swenberg, J.A., A. Ham, H. Koc, E. Morinello, A. Ranasinghe, N. Tretyakova, P.B. Upton, and K. Wu. 2000. DNA adducts: effects of low exposure to ethylene oxide, vinyl chloride and butadiene. *Mut. Res.* 464:77-86.
- Thornton, S.R., R.E. Schroeder, R.L. Robison, D.E. Rodwell, D.A. Penney, K.D. Nitschke, and W.K. Sherman. 2002. Embryo-fetal development and reproductive toxicology of vinyl chloride in rats. *Toxicol. Sci.* 68:207-219.
- Watson, W.P., D. Potter, D. Blair, and A.S. Wright. 1991. The relationship between alkylation of haemoglobin and DNA in Fischer 344 rats exposed to [1,2-14C] vinyl chloride. In: Garner, R.C., Farmer, P.B., Steele, G.T., Wright, A. S.: *Human Carcinogen Exposure. Biomonitoring and Risk Assessment*, Oxford University Press, London, 421-428.