

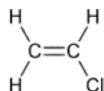


Risikobezogener Leitwert für Vinylchlorid (Chlorethen) in der Innenraumluft

Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Stoffidentifikation und Eigenschaften

- Systematischer Name: Chlorethen
- Synonyme: Vinylchlorid, (Mono) Chlorethylen
- CLP-Index-Nr: 602-023-00-7
- EC-Nr: 200-831-0
- CAS-Nr: 75-01-4
- Summenformel: C_2H_3Cl
- Strukturformel:



Vinylchlorid ist ein farbloses Gas, schwerer als Luft mit einem milden, süßlichen Geruch und fällt aufgrund seines niedrigen Siedepunktes in die Kategorie der VVOC (very volatile organic compounds). Es wird industriell synthetisiert und im Wesentlichen (> 95 %) für die Herstellung von Polyvinylchlorid verwendet [1–3].

- Molekulargewicht: 62,5 g/mol
- Schmelzpunkt: -154°C
- Siedepunkt: $-13,4$ – $-13,8^\circ\text{C}$
- Dampfdruck: 3373 hPa (bei 20°C)
- Wasserlöslichkeit: 1,1 g/l (bei 25°C)
- Log $P_{\text{Octanol/Wasser}}$: 0,6
- Umrechnung (bei 25°C , 1013 hPa): $1 \text{ ml/m}^3 = 2,6 \text{ mg/m}^3$;
 $1 \text{ mg/m}^3 = 0,385 \text{ ml/m}^3$

Exposition

Innenraumluft

Vinylchlorid kann aus Deponien und Altlasten im Umfeld von Wohngebäuden

über den Bodenpfad und bauliche Undichtigkeiten in Innenräume eindringen. Auch muss im Umfeld von Betrieben, die Polyvinylchlorid (PVC) herstellen oder verarbeiten, mit Immissionen gerechnet werden [2, 4]. Außerdem können verbliebene Monomere in PVC-haltigen Produkten, wie z. B. Bodenbelägen und Tapeten sowie insbesondere der Zigarettenrauch, grundsätzlich eine Quelle darstellen.

Untersuchungen zum Vorkommen von Vinylchlorid in der Innenraumluft von Wohngebäuden in Deutschland sind bisher nicht publiziert worden. Eine Erklärung ist in der Tatsache zu sehen, dass die Probenahme und Analytik von Vinylchlorid in der Luft schwierig ist und in der Vergangenheit oft relativ hohe Bestimmungsgrenzen beschrieben worden sind [5, 6]. Üblicherweise wurde Vinylchlorid daher nicht gemessen, so dass weder Ergebnisse aus den Deutschen Umweltstudien zur Gesundheit 2003–2006 sowie 2014–2017 (GerES) noch im Rahmen von Messungen der Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute e. V. (AGÖF) vorliegen.

Im Umfeld von Deponien, Altlasten und Altablagerungen stammt Vinylchlorid im Wesentlichen aus dem mikrobiellen Abbau von Tetra- oder Trichlorethen, die z. B. aus chemischen Reinigungen oder Betrieben der Metallentfettung in den Boden bzw. das Grundwasser gelangt waren [5, 7]. Im Deponiegas wurden in deutschen Untersuchungen in den 1980er Jahren Konzentrationen zwischen 30 und $41.000 \mu\text{g/m}^3$ und in den 1990er Jahren in Bayern von 600 bis $9800 \mu\text{g/m}^3$ gefunden

(zitiert in [7, 8]). Bei 25 Einzelmessungen (Passivsammlung über jeweils 2 Wochen) in der Luft eines Büroraums in unmittelbarer Nähe zu einer Altlast zwischen März und September 2013 wurde Vinylchlorid in 76 % der Messungen oberhalb der Bestimmungsgrenze von $0,3 \mu\text{g/m}^3$ nachgewiesen, wobei der Maximalwert $1,7 \mu\text{g/m}^3$ betrug [9]. Die Autoren weisen darauf hin, dass die Werte aufgrund der geringen Wiederfindungsrate fraglich sind.

In einer niederländischen Studie wurde von Juni 2016 bis Dezember 2017 ein Gebäude untersucht, in dem in der Zeit von 1962–1978 chemische Reinigungen durchgeführt wurden und sich anschließend noch bis 2000 eine Ausgabestelle von gereinigten Kleidungsstücken befand. In fünf unterschiedlichen Räumen einer ehemaligen Reinigung konnte Vinylchlorid, bei einer Bestimmungsgrenze von $0,05 \mu\text{g/m}^3$, nicht ermittelt werden. Andererseits lagen die Gehalte an Perchlorethylen und Trichlorethylen als Wochenmittel bei 59 – $1866 \mu\text{g/m}^3$ bzw. $0,36$ – $3,16 \mu\text{g/m}^3$. Auch in der exhalieren Luft von zwei Personen, vor und nach der Schicht, konnte Vinylchlorid während einer Messperiode in einer kalten und in einer warmen Jahreszeit nicht nachgewiesen werden ($< 0,3 \text{ ng/l}$). Als Quelle der Innenraumluftbelastungen wurde in diesem Fall eine Bodenkontamination angenommen [10].

In den USA wurde 1992 bei der viermaligen Untersuchung von zwei Schulklassenräumen, wo eine Grundwasserbelastung mit chlororganischen Verbindungen vorlag, Vinylchlorid nicht oberhalb der

Bestimmungsgrenze von 0,3 bzw. 2,0 µg/m³ gefunden. Auch in einer Kontroll-Schule ließ sich Vinylchlorid erwartungsgemäß nicht in der Luft nachweisen [11].

Das Rauchen von Tabak in Innenräumen stellt ebenfalls eine Vinylchlorid-Quelle dar. So wurde beim experimentellen Rauchen von 30 Zigaretten im Hauptstromrauch 1,3–15,8 ng Vinylchlorid/Zigarette (in der Referenzzigarette 12,4 ng/Zigarette) gefunden [12]. Sampson et al. (2014) berichten bei unterschiedlichen Zigaretten und Rauchintensitäten im Hauptstromrauch Vinylchlorid-Konzentrationen von 30–85 ng/m³ [13]. Belastungsdaten der Innenraumluft beim Rauchen von Tabakprodukten sind bisher nicht veröffentlicht worden.

Für die USA fassen Dawson & McAlary (2009) Ergebnisse zur Vinylchlorid-Belastung der Innenraumluft von sechs Studien mit insgesamt 1684 Proben aus der Zeit zwischen 1990 und 2005 zusammen [14]. Im Ergebnis ließ sich Vinylchlorid nur in 7 % der Proben mit Konzentrationen von 0,01–1,3 µg/m³ (95. Perzentil: 0,05 µg/m³) bestimmen. In 100 Wohnungen, die zwischen 2003 und 2006 in Vororten und ländlichen Regionen der USA beprobt wurden, ließ sich Vinylchlorid bei einer Bestimmungsgrenze von 0,51 bzw. 1,3 µg/m³ nicht finden [15]. In einer neueren Zusammenfassung der Daten aus den USA beschreiben die Autoren einen Mittelwert von 0,16 µg/m³ aus einer Studie, die nicht weiter spezifiziert wird [16].

Demgegenüber lassen sich erwartungsgemäß höhere Konzentrationen an Arbeitsplätzen finden [7]. So wurde z. B. in der SIREP-Datenbank (Italian Information System on Occupational Exposure to Carcinogens) in der Zeit von 1996–2016 für 8460 arbeitsplatzbezogene Messungen in der chemischen und plastikverarbeitenden Industrie ein geometrisches Mittel von 34 µg/m³ (25. Perzentil: 10 µg/m³; 75. Perzentil: 113 µg/m³) ermittelt [17]. Die Autoren berichten in diesem Zeitraum über signifikant abnehmende geometrische Mittelwerte.

Außenluft

Systematische Untersuchungen zur Belastung der Außenluft in Deutschland sind bisher nicht publiziert worden.

In einer niederländischen Studie wurde von Juni 2016 bis Dezember 2017 im Umfeld einer ehemaligen chemischen Reinigung Vinylchlorid als Wochenmittel nicht oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,05 µg/m³ gefunden [10]. Gemäß den Informationen aus dem Air Quality System (AQS) der amerikanischen Umweltschutzbehörde, lagen die landesweiten 24-Stunden Mittelwerte 2013 in den USA zwischen 0,0002 und 0,60 µg/m³ [6]. Für den Bundesstaat Texas konnten, auf Basis der 1996er National Air Toxics Assessment (NATA) Daten, in der landesweit Emissionsdaten mit Hilfe eines Modells in Expositionen umgerechnet werden, für alle 254 Countys die Belastung der Außenluft berechnet werden. Im modellierten Konzentrationsbereich von $4,12 \times 10^{-8}$ – 0,012 µg/m³ lag der Median bei $5,85 \times 10^{-4}$ µg/m³. [18].

Im Jahr 1996 entgleiten in Sachsen-Anhalt 18 mit Vinylchlorid befüllte Kesselwagen, einer explodierte und vier gingen in Flammen auf. Im Bereich angrenzender Häuser wurden in den ersten Tagen nach dem Unfall Konzentrationen zwischen 170–20.800 µg/m³ gemessen [19].

Nahrungsmittel

Studien zur Kontamination von Trinkwasser und Nahrungsmitteln mit Chemikalien lassen vermuten, dass Trinkwasser und Nahrungsmittel keine relevante Quelle für eine Vinylchlorid-Belastung darstellen. Im Rahmen einer Total-Diet-Studie konnte in Canada in 153 Mischproben von Nahrungsmitteln Vinylchlorid bei einer Bestimmungsgrenze von 1,9–27 ng/g in keiner Probe bestimmt werden [20]. Auch in 1208 untersuchten privaten Hausbrunnen einer landesweiten Studie in den USA in den Jahren 1985 bis 2002 wurde Vinylchlorid nur in einer Probe gefunden, bei einer Bestimmungsgrenze von 0,2 µg/l [21]. In 12 Häusern mit PVC-Trinkwasserrohren in New York wurde Vinylchlorid im Trinkwasser in Konzentrationen von 0,011–0,023 µg/l

bestimmt [22]. Das Alter der Trinkwasserrohre hatte dabei keinen Einfluss auf die Gehalte im Wasser. In der geltenden deutschen Trinkwasser-Verordnung, die die europäische Richtlinie 98/83/EG in nationales Recht umsetzt, ist für Vinylchlorid als Restmonomerkonzentration ein Grenzwert von 0,5 µg/L festgelegt. Vinylchlorid muss als produktbezogener Parameter nicht regelhaft im Trinkwasser analysiert werden [23]. Dennoch muss gemäß den Produktspezifikationen eines entsprechenden Polymers in Kontakt mit Trinkwasser nachgewiesen werden, dass der Parameterwert nach Trinkwasser-Verordnung eingehalten wird.

Toxikokinetik

Vinylchlorid wird inhalativ gut aufgenommen und zu großen Teilen nicht wieder ausgeatmet. In einem älteren Versuch mit fünf gesunden männlichen Freiwilligen (26–31 Jahre), die Vinylchlorid über eine Gasmaske für sechs Stunden eingeatmet haben, war die durchschnittliche Retention in der Lunge für den Konzentrationsbereich von 7,5 bis 60 mg/m³ unabhängig von der Vinylchlorid-Konzentration in der Luft [24]. Jedoch deuten die fünf Messreihen auf relevante interindividuelle Unterschiede hin, so lagen die individuellen Retentionen innerhalb der sechs Stunden zwischen 30 und 71 % bei einer Exposition gegenüber 30 mg/m³. Im Mittel ergab sich hier eine Retention von 44 % und gemittelt über alle Konzentrationen von 42 %. Nach Expositionsende sank die ausgeatmete Vinylchlorid-Konzentration in den ersten 30 min auf 1/10 des Wertes vor Expositionsende [24]. Die Aufnahme von Vinylchlorid in Ratten scheint ähnlich effizient zu sein, so wurde in Versuchen mit Konzentrationen bis 260 mg/m³ eine mittlere Vinylchlorid-Aufnahme von 40 % bestimmt [25]. In Expositionskammern wurde die Abnahmerate für Vinylchlorid bestimmt und für verschiedene Spezies aufs Körpergewicht normiert (l/(h × kg)). In diesem Vergleich ist die Aufnahmerate beim Menschen etwa um den Faktor zwei geringer als beim Rhesus-Affen und vier- bis sechsfach geringer als bei Ratten [26, 27]. Diese Werte entsprechen den üblichen Allometriefaktoren [28] und zeigen somit, dass für eine Risikobewer-

tung in der Innenraumlufte auf Basis der Konzentrationen in der Atemluft keine relevanten toxikokinetischen Speziesunterschiede bestehen.

Die dermale Aufnahme des Gases aus der Luft scheint hingegen vernachlässigbar. In einer tierexperimentellen Studie, in der Rhesus-Affen für 2–2,5 h gegen radioaktiv-markiertes Vinylchlorid ganzkörperexponiert waren (der Kopf war nicht exponiert), wurden dermale Absorptionsraten von 0,031 % bzw. 0,023 % bei 2 und 18 g/m³ Kammerkonzentration bestimmt [29].

Vinylchlorid ist systemisch verfügbar und wurde dementsprechend bei Versuchen mit Ratten in folgenden Organen und Geweben wiedergefunden: Leber, Gallengang, Verdauungstrakt, Niere, Harnwege, Tränendrüsen, Haut und Thymus [30] sowie Gehirn, Milz, Fettgewebe und Muskeln [25]. In einer Studie mit einer initialen Luftkonzentration von 130 mg/m³ mit ¹⁴C-markiertem Vinylchlorid wurden 69,4 % der Radioaktivität nach 24 h im Urin wiedergefunden, am 2. Tag nur noch 1,7 % und am 3. und 4. Tag jeweils nur noch 0,5 % [25]. In einer weiteren Studie zum Verbleib von ¹⁴C-Vinylchlorid in Ratten, die 6 h gegenüber 26 mg/m³ exponiert wurden, wurden 2 % ausgeatmet, während 68 % der Radioaktivität im Urin und 14 % im restlichen Körper (Karkasse) gefunden wurden. Bei 2600 mg/m³ wurden 12 % als Vinylchlorid und 12 % als CO ausgeatmet, aber 56 % im Urin, 4 % in den Fäzes und 15 % im restlichen Körper wiedergefunden. Für die pulmonale Elimination ergaben sich für beide Luftkonzentrationen Halbwertszeiten von ca. 20 min für die Elimination in den Urin vier bis fünf Stunden [31].

Die Metabolisierung von Vinylchlorid geht über den Schritt der oxidativen Aktivierung mittels CYP2E1 zum instabilen Chlorethylenoxid, das sich schnell in Chloracetaldehyd umlagert und durch die Aldehyddehydrogenase zu Chloresigsäure oxidiert. Sowohl das Epoxid als auch die Säure können durch Konjugation mit Glutathion im Urin ausgeschieden werden [3].

Der Metabolismus scheint bei höheren Expositionskonzentrationen in eine Sättigung zu laufen, da die Aufnahmezeiten bei höheren Luftkonzentrationen deut-

Bundesgesundheitsbl 2021 · 64:1616–1623 <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03437-3>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2021

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Risikobezogener Leitwert für Vinylchlorid (Chlorethen) in der Innenraumlufte. Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Zusammenfassung

Vinylchlorid ist im europäischen Gefahrstoffrecht als bekanntermaßen krebserzeugend (Karz. 1A) beim Menschen eingestuft. Die MAK-Kommission hat die Daten von zwei großen epidemiologischen Studien aufgrund ihrer Ähnlichkeit zusammen analysiert und eine lineare Exposition-Risiko-Beziehung (ERB) für die Inzidenzen von Angiosarkomen und der kumulativen Vinylchlorid-Exposition abgeleitet. Diese ERB wurde vom Ausschuss für Gefahrstoffe übernommen und ist auch die Basis der Ableitung des AIR. Nach Extrapolation auf eine lebenslange kontinuierliche Exposition mit einem Faktor von 5,7 und eines Faktors von 2 für die empfindlicheren

Kinder resultiert für ein Lebenszeitrisk von 10⁻⁶ eine Konzentration von 2,3 µg/m³. Ein Referenzwert, also das 95. Perzentil gemessener Innenraumluftekonzentrationen liegt derzeit nicht vor, aber verschiedene Einzelmessungen geben Grund zur Annahme, dass Innenraumbelastungen oberhalb des risikobasierten Leitwertes nicht dauerhaft zu erwarten sind.

Schlüsselwörter

Vinylchlorid · Innenraumlufte · Expositionsabhängige Angiosarkome in der Leber in Arbeitsplatzstudien · risikobezogener Leitwert

Derivation of risk-based guide value for vinyl chloride in indoor air. Communication from the German Committee on Indoor Air Guide Values (AIR)

Abstract

In the European Hazardous Substances Regulation No 1272/2008 vinyl chloride has been classified as known human carcinogen (Carc. 1A). Based on two large epidemiological studies with similar data, the German MAK-Commission derived a linear exposure-risk relationship (ERR) between incidences of angiosarcomas in the liver and cumulative exposure of vinyl chloride. This ERR was adopted by the Committee on Hazardous Substances and also the basis of the quantitative risk assessment of the German Committee on Indoor Air Guide Values. After extrapolation to lifelong continuous exposure by a factor of 5.7 and applying an extra factor

of 2 for the more sensible children, this results in a concentration of 2.3 µg/m³ vinyl chloride for a life-time risk of 10⁻⁶. A reference value, the 95th percentile of indoor air concentrations is not available. However, several single measurements near contaminated places indicate that an indoor air concentration above the risk-based guide value is not probable.

Keywords

Vinyl chloride · indoor air · exposure-related angiosarcomas in the liver · risk-based guide value

lich nachließen: bei Ratten oberhalb von 260 mg/m³ [32] und bei Rhesusaffen oberhalb von 520–780 mg/m³ [27].

Die metabolische Aktivierung ist nicht nur in den Hepatozyten möglich, wo das Enzym CYP2E1 vor allem zu finden ist, sondern auch in den Sinusoidalzellen der Leber (in vitro, [33]) sowie anderen Organen, in denen CYP2E1 nachgewiesen wurde [34, 35].

Sowohl Chlorethylenoxid als auch Chloracetaldehyd (allerdings langsamer)

können mit den Nukleinsäuren Adenin, Cytosin und Guanin stabile Addukte bilden. Den Hauptanteil der Addukte stellt das Aldehyd 7-(2'-Oxoethyl)guanin (7-OEG) dar; bei Ratten ca. 98 % [36]. Daneben entstehen die exozyklischen Ethenoaddukte N²,3-ethenoguanin (N²,3-εG), 3,N⁴-ethenodesoxycytosin (εdC) und 1,N⁶-ethenodesoxyadenosin (εdA). Während dem Hauptaddukt 7-OEG keine mutagene Aktivität zugesprochen wird, sind die Ethenoaddukte eindeutig muta-

gen. Diese unterscheiden sich wiederum in ihren Halbwertszeiten. Eine relativ lange Halbwertszeit von 150 Tagen wurde für das N²,3-εG bestimmt, während für εdA eine Halbwertszeit von ungefähr 24 h angenommen wird [36]. Für εdC wurde keine Angabe zur Halbwertszeit gefunden.

Ethenoaddukte können auch bei der körpereigenen Lipidoxidation in der Leber und in anderen Organen entstehen, z. B. beim Abbau von 4-Oxo-2-nonenal [37]. Für die drei Ethenoaddukte (3,N²-εG, εdC und εdA) wurden Hintergrundlevel gezeigt, die sowohl bei nicht exponierten Nagern, als auch bei Menschen mit unbekannter Exposition stark in ihrer Höhe variieren und u. a. auch von der aufgenommenen Nahrung beeinflusst werden [38–43].

Für das relativ langlebige N²,3-εG wurde in Ratten gezeigt, dass die Adduktkonzentration mit der Expositionsdauer zunimmt. So stieg nach ein- bzw. vierwöchiger Exposition von Ratten gegenüber 26 mg/m³ Vinylchlorid die N²,3-εG-Konzentration in der Leber auf das zwei- bzw. fünffache an, wobei die Adduktkonzentration nach vier Wochen in den nichtparenchymalen Zellen dreimal so hoch war wie in den Hepatozyten, was zellspezifische Unterschiede bei der Reparatur des N²,3-εG vermuten lässt [42].

In weiteren Rattenstudien zeigte sich, dass nach vier Wochen mit steigender Luftkonzentration (0, 26, 260, 2600 mg/m³) die Adduktkonzentration in der Leber in den nichtparenchymalen Zellen bis zur höchsten Dosis zunimmt, während in den Hepatozyten mit der mittleren Vinylchlorid-Dosis schon das Maximum erreicht wurde. Jedoch waren die finalen Adduktkonzentrationen in den Hepatozyten und nichtparenchymalen Zellen in diesem Versuch gleich [44].

Jungtiere weisen besondere Empfindlichkeit gegenüber Vinylchlorid auf. In Studien mit ein- oder zweimaliger Exposition für je 6 h war der Anteil der Alkylierung in Jungtieren um ein Vielfaches höher als in älteren Tieren. In einer älteren Studie wurde in 11 Tage alten Ratten eine 8-fach höhere Radioaktivität (¹⁴C-Vinylchlorid) in den Purinen der DNA bestimmt als in ausgewachsenen Ratten [45]. In neueren Untersuchungen wurde entsprechend gezeigt, dass die

exogene Addukt-Konzentration bei frisch entwöhnten Jungtieren in der Leber vierfach und in Lunge und Nieren doppelt so hoch war wie bei ausgewachsenen Tieren [46]. Im Gegensatz zu ausgewachsenen Ratten war bei frisch entwöhnten Ratten auch eine dreifach höhere Adduktkonzentration im Gehirn nachweisbar [47].

Gesundheitliche Wirkungen

Vinylchlorid ist ein gentoxisches Kanzerogen, das über reaktive Metabolite wie z. B. Chlorethylenoxid bei Menschen und bei Ratten Hämangiosarkome in der Leber (in den sinusoidalen Endothelzellen) induzieren kann, in wenigen Fällen auch Leberzellkarzinome [2]. Für eine Gesamtübersicht über die gesundheitlichen Wirkungen von Vinylchlorid sei auf verschiedene Übersichten verwiesen [2, 48, 49].

Mutagenität und Kanzerogenität

Vinylchlorid wirkt in vitro nach metabolischer Aktivierung mutagen in Bakterien und Hefen und klastogen in Säugetierzellen. Auch in vivo wirkt Vinylchlorid mutagen und klastogen in Somazellen. Vinylchlorid induziert außerplanmäßige DNA-Synthese, erhöht die Anzahl der Schwester-Chromatidaustausche in Ratten- und Humanzellen sowie die Anzahl der Chromosomenaberrationen und Mikronuklei in Mäusen, Ratten und Hamstern in vivo. Auch in den Lymphozyten Vinylchlorid-exponierter Arbeitnehmer wurden vermehrt DNA-Schäden, Schwester-Chromatidaustausche, Chromosomenaberrationen, Mikronuklei und Mutationen in den Onkogenen ras-p21 und p53 gefunden [2, 6, 49]. In mehreren epidemiologischen Studien wurde eine Assoziation zwischen Vinylchlorid-Exposition und Angiosarkomen in der Leber gezeigt. In Tierstudien zeigte sich die Kanzerogenität von Vinylchlorid in Studien mit inhalativer und oraler Exposition mit erhöhter Empfindlichkeit der Jungtiere.

Ein zytotoxischer Mechanismus ist nicht erkennbar [50].

Für die Reparatur der einzelnen DNA-Addukte werden mindestens vier verschiedene Mechanismen diskutiert, Basenaustausch, Nukleotidaustausch, mismatch-Reparatur und AP-Endonuk-

lease-vermittelte Reparatur [51]. Welcher Mechanismus welche Rolle spielt ist noch nicht geklärt.

Der Einfluss von Polymorphismen in Genen, die Enzyme für die Metabolisierung und für die DNA-Reparatur kodieren, wurde ebenfalls untersucht. Es konnte z. T. gezeigt werden, dass Polymorphismen in den Reparaturgenen (XRCC1, ERCC2 oder XPD) mit Biomarkern von DNA-Schäden bzw. Mutationsraten in Vinylchlorid-exponierten Arbeitern korrelieren. Auch Kombinationen bestimmter Polymorphismen in den Genen XRCC1 und den Glutathion S-transferase Genen GSTM1 und GSTT1 wirkten sich negativ aus. Polymorphismen, die zur gesteigerten Aktivität des CYP2E1 führen, zeigten eine erhöhte Mutationshäufigkeit [49].

Tierexperimentelle Untersuchungen. In Kanzerogenitätsstudien an Ratten, Mäusen oder Hamstern mit z. T. sehr hohen Vinylchlorid-Konzentrationen wurden Brust-, Lungen-, Nasen-, Nieren- und Hauttumore gefunden, wobei die sinusoidalen Zellen der Leber der Ratte besonders empfindlich auf Vinylchlorid reagieren [2, 52]. In einer Studie von Maltoni et al. (1984) mit Sprague-Dawley-Ratten, die über 4 h/Tag, an 5 Tagen/Woche für einen Zeitraum von 52 Wochen gegenüber 0, 3, 13, 26, 65, 130, 260 bis 15.500 mg/m³ exponiert waren, traten Hämangiosarkome der Leber ab 26 mg/m³ auf [53].

In weiteren Studien an weiblichen Fischer-344 Ratten, Syrischen Goldhamstern, B6C3F1 Mäusen und CD-1 Swiss Mäusen wurde der Einfluss des Alters und der Expositionsdauer untersucht. Die Tiere waren für 6, 12, 18 oder 24 Monate gegenüber 260 mg/m³ Vinylchlorid exponiert, wobei die Vinylchlorid-Exposition 0, 6, 12 oder 18 Monate nach Studienanfang (5–6 Wochen alte Tiere) begann. Vinylchlorid induzierte Angiosarkome und Brustdrüsenkarzinome kamen in allen vier Spezies bzw. Stämmen vor, hepatozelluläre Karzinome in Ratten, Magenadenome und Hautkarzinome in Hamstern und Lungenkarzinome in Mäusen. Die Inzidenzen stiegen mit der Dauer der Exposition und waren geringer mit zunehmendem Alter der Tiere bei Expositionsbeginn [54]. Eine 5-wöchige Exposition von neugeborenen Ratten induzierte mehr Angiosarkome als

eine 52-wöchige Exposition, die im Alter von 13 Wochen startete [55].

Humanstudien. Schätzungen der chemischen Industrie zufolge, lagen in der Mitte des 20. Jahrhunderts hohe Vinylchlorid-Konzentrationen an Arbeitsplätzen vor, einige Tausend mg/m³ in den 40er und 50er Jahren und noch einige Hundert mg/m³ in den 60er und frühen 70er Jahren [3]. Zu Vinylchlorid wurden einige Arbeitsplatzstudien veröffentlicht, die auf eine Assoziation zwischen Vinylchlorid-Exposition und erhöhter Tumorrates hinweisen. Im Folgenden werden kurz die zwei Studien skizziert, die für die Ableitung der verwendeten quantitativen Expositions-Risikobeziehung relevant sind.

In der europäischen Studie (Italien, Norwegen, Schweden und UK) wurden 12.700 Arbeiter aus 19 Betrieben der Vinylindustrie in 22 Expositionsgruppen (job exposure matrix) eingeteilt. In dieser Kohorte wurden 71 Lebertumore identifiziert (37 Angiosarkome, 10 hepatozelluläre Karzinome, 7 mit anderer bekannter Histologie und 17 nicht spezifizierte Lebertumore). Basierend auf 53 mit Zertifikaten bestätigten Todesfällen durch Leberkrebs ergab sich eine standardisierte Mortalitätsrate (SMR) von 2,4 (95 % KI 1,8–3,1). Poissonregressionen für Leberkrebs, hepatozellulären Krebs und Angiosarkome und die Expositionsparameter Zeit seit der ersten Einstellung, Dauer der Beschäftigung und kumulative Exposition ergaben klar positive Assoziationen mit steigenden relativen Risiken mit Zunahme der Expositionsparameter, insbesondere bei Angiosarkomen in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition. Die beste Anpassung ergab sich mit einem log-linearen Modell mit dem relativen Risiko als Funktion des natürlichen Logarithmus der kumulativen Exposition. Für Leberkrebs und Angiosarkomen wurden relative Sterberisiken von 2,0 (95 % KI 1,7–2,4) und 2,9 (95 % KI 2,2–3,9) je logarithmische Einheit der kumulativen Exposition (ppm-Jahre) berechnet [56].

In der US-amerikanischen Kohorte der Vinyl-Industrie wurde ebenfalls das Risiko durch hepatozelluläre Karzinome oder Angiosarkome zu versterben analysiert. Die 9951 Mitarbeiter waren von 1942–1972 in der Vinyl-Industrie angestellt

und die Sterblichkeit bis 2013 verfolgt. Die Analysen ergaben ein erhöhtes Risiko (SMR) an Leberkrebs zu sterben von 2,9 (95 % KI 2,4–3,4). Für eine kumulative Exposition von 2249 mg/m³-Jahren ergab sich für Angiosarkome ein HR (hazard ratio) von 36,3 (95 % KI 13,1–100,5) und für Karzinome ein HR von 5,3 (95 % KI 1,6–17,7) bei einer Exposition von 5900 mg/m³-Jahren. Die mittlere Latenzzeit für das Auftreten der Tumore wurde auf 36 Jahre (13,5–55,9 Jahre) geschätzt. Für die seit 1969 in der PVC-Herstellung Beschäftigten wurden keine Angiosarkom-bedingten Todesfälle mehr verzeichnet [57].

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

In einer Zweigenerationsstudie, in der Sprague-Dawley Ratten gegenüber 0, 26, 260 und 2860 mg/m³ ganzkörper-exponiert waren, wurden keine reproduktionstoxischen Effekte an den Elterntieren und keine negativen Effekte auf die Entwicklung der Nachkommen beobachtet. Untersucht wurden Körpergewicht, Futterkonsum, Reproduktionsfähigkeit, Gestationsindex und -länge, Entwicklungsparameter, Spermienzahl, -beweglichkeit und -morphologie. Die Elterntiere (F0- und F1) wiesen ab 26 mg/m³ eine Zunahme des absoluten und relativen Lebergewichts (außer den weiblichen F1-Elterntieren) und ab 260 mg/m³ histologisch nachweisbare zentrilobuläre Hypertrophien auf. Zudem wurde eine Studie zur embryofötalen Entwicklung durchgeführt und keine negative Beeinflussung, einschließlich Uterusimplantation, fötale Geschlechterverteilung, Fötusgewicht, Fötusmissbildung und -variationen festgestellt. Vinylchlorid induzierte eine ca. 10 % geringere maternale Körpergewichtszunahme bei allen Konzentrationen ohne veränderten Futterkonsum und ohne klinische Symptome. Bei den Muttertieren war das relative Nierengewicht ab 260 mg/m³ und das relative Lebergewicht bei 2860 mg/m³ erhöht [58].

Geruchswahrnehmung

Eine belastbare Geruchswahrnehmungsschwelle von Vinylchlorid wurde nicht gefunden.

Bewertung

Die von Endothelzellen der sinusoidalen Gefäße der Leber ausgehenden Hämangiosarkome zählen zu den sehr seltenen Tumoren. Angiosarkome sollen 2–3 % aller primären Lebertumore ausmachen; für Großbritannien mit ca. 50 Mio. Einwohnern wird für den Zeitraum 1968–1977 eine durchschnittliche jährliche Inzidenz von 7 davon (2 histologisch bestätigt) angegeben ($1,4 \times 10^{-7}$) [59].

Die Bildung der DNA-Addukte bzw. deren unzureichende Reparatur scheint der wesentliche Baustein der Vinylchlorid-bedingten Karzinogenese zu sein. Die existierende Hintergrundbelastung an etheno-DNA-Addukten und die sehr geringe Inzidenz von Leberangiosarkomen in der Bevölkerung lässt vermuten, dass es eine Schwelle gibt, bei der die Vinylchlorid-induzierten DNA-Addukte nicht mehr im Hintergrundrauschen nachweisbar sind. Der Konzentrationsbereich für dieses Hintergrundrauschen ist jedoch relativ groß und hängt u. a. von der individuellen Ernährung ab. Die Relevanz für die Tumorentwicklung bzw. für die Risikobewertung ist noch nicht geklärt. Albertini et al. (2003) gehen davon aus, dass die endogene Ethenoguanin-Konzentration (N²,3-εG) bei Ratten nach vierwöchiger Exposition gegenüber 1 ml/m³ (2,6 mg/m³) nur um ca. 5 % erhöht wird und vermuteten hierin vor dem Hintergrund der höheren DNA-Addukt-Belastung beim Menschen die Ursache für das Ausbleiben weiterer Angiosarkom-Fälle nach Einführung eines Arbeitsplatzgrenzwertes von 1 ml/m³ (2,6 mg/m³) [50]. Anderen Analysen zufolge waren die endogenen DNA-Addukt-Konzentrationen von Ratten und Menschen entweder ähnlich [27] oder nur tendenziell höher beim Menschen [36]. Die εG-Konzentrationen waren dabei in den nichtparenchymalen Leberzellen (die vor allem aus den sinusoidalen Endothelzellen bestehen, aus denen sich die Hämangiosarkome entwickeln) etwa gleich hoch wie in den parenchymalen Leberzellen (aus denen die hepatozellulären Karzinome entstehen) und können somit nicht die höhere Empfindlichkeit der sinusoidalen Zellen erklären. Eine Erklärung könnte aber die höhere basale Proliferationsrate dieser Zellen sein [47].

Bestehende Einstufungen und Bewertungen

Die IARC stufte Vinylchlorid als gentoxisches Kanzerogen ein, für das ausreichend Hinweise vorliegen, dass die Exposition gegenüber Vinylchlorid beim Menschen Angiosarkome in der Leber und hepatozelluläre Karzinome hervorrufen kann. Tierexperimentell liegen ebenfalls ausreichende Hinweise für eine krebserzeugende Wirkung von Vinylchlorid bzw. dessen Metaboliten Chlorethylenoxid vor [2]. Im europäischen Gefahrstoffrecht ist Vinylchlorid als bekanntermaßen krebserzeugend beim Menschen (Karz. 1A) eingestuft [60]. In der EU wurde ein verbindlicher Arbeitsplatzgrenzwert (BOELV – Binding Occupational Exposure Limit Value) von 1 ml/m^3 ($2,6 \text{ mg/m}^3$) festgelegt (RL 2017/2398 [61]), der bis Januar 2020 in den nationalen Regelwerken umzusetzen war.

Die MAK-Kommission hat für Vinylchlorid als gentoxisches Kanzerogen basierend auf den Daten der epidemiologischen Studien zum Angiosarkom-Risiko von Ward et al. (2001) [56] und Mundt et al. (2017) [57] eine Exposition-Risiko-Beziehung (ERB) abgeleitet, die einen linearen Zusammenhang zwischen Inzidenz und kumulativer Exposition beschreibt: Inzidenz $I = 9,03 \times 10^{-8} \times \text{ml/m}^3 \times \text{Jahre}$ [49]. Demnach liegt das zusätzliche Risiko an Krebs zu erkranken bei 40-jähriger Exposition gegenüber 1 mg/m^3 VC bei 4×10^{-5} .

Im Jahr 2020 hat der AGS in seinem Begründungspapier die ERB der MAK-Kommission übernommen. Zudem hat der AGS einen AGW-analogen Wert von $3,5 \text{ mg/m}^3$ ($1,3 \text{ ml/m}^3$) für die nicht kanzerogene Wirkung abgeleitet. Dieser basiert auf dem Endpunkt Leberzellpolymorphismus, der in einer Rattenstudie mit chronischer oraler Applikation festgestellt wurde [62]. Gerundet entspricht dieser AGW-analoge Wert dem o.g. BOELV von 1 ml/m^3 , der als gültiger Arbeitsplatzgrenzwert in der TRGS 900 veröffentlicht ist.

Die Risikoeinschätzung der US-EPA fußt auf den Angiosarkomen, die in den Inhalationsstudien an Ratten und Mäusen von Maltoni [53, 55] gefunden wurden, wobei die weiblichen Ratten am empfindlichsten auf Vinylchlorid reagierten. Diese Inzidenzen sind in die quantitative Risi-

koschätzung eingeflossen. Mit dem linearen Risikoansatz wurde für Erwachsene ein Unit Risk von $4,4 \times 10^{-6}$ je $\mu\text{g/m}^3$ abgeleitet. Aufgrund der in tierexperimentellen Studien gezeigten höheren Empfindlichkeit von neugeborenen Ratten [45], empfiehlt die US-EPA für die Bewertung einer lebenslangen Vinylchlorid-Exposition von Geburt an ein Unit Risk von $8,8 \times 10^{-6}$ je $\mu\text{g/m}^3$ heranzuziehen [63]. Ein Risiko von 10^{-6} entspricht also einer lebenslangen Exposition gegenüber Vinylchlorid-Konzentrationen von $0,227 \mu\text{g/m}^3$ für Erwachsene und $0,114 \mu\text{g/m}^3$ bei Exposition von Geburt an.

Von der Weltgesundheitsorganisation liegt ebenfalls eine ältere Bewertung vor. Für die quantitative Abschätzung wurde das Unit Risk einer älteren US-amerikanischen Arbeitsplatzstudie verwendet und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Atemvolumina und der unterschiedlichen Expositionsauern auf eine lebenslange kontinuierliche Exposition linear weiter extrapoliert. Um die Anzahl der Tumoren in anderen Zielorganen zu berücksichtigen, wurde eine lebenslange Exposition gegenüber $1 \mu\text{g/m}^3$ Vinylchlorid für ein Risiko von 10^{-6} als angemessen angesehen [64].

Ableitung des Leitwertes für Vinylchlorid in der Innenraumluft

Gemäß Basisschema für krebserzeugende Verunreinigungen sind für die Risikoabschätzung Daten aus Humanstudien gegenüber tierexperimentellen Studien vorzuziehen, da letztere größere Unsicherheiten bzgl. möglicher toxikodynamischer und toxikokinetischer Unterschiede zwischen den Spezies mit sich bringen [65]. Die Ableitung der MAK-Kommission basiert auf Humandaten aus epidemiologischen Studien von Ward et al. (2001) [56] und Mundt et al. (2017) [57]. Da die Expositions-Risiko-Beziehungen (ERB) beider Kohorten sehr ähnlich verlaufen, konnten sie zusammen analysiert werden. Die aus allen Daten berechnete ERB zeigt einen linearen Verlauf mit Schnittpunkt im Nullpunkt. Somit ist die Inzidenz I (Fälle pro Personenjahr) allein aus der kumulativen Exposition (Luftkonzentration $\times$ Dauer der Exposition) berechenbar: $I = 9,03 \times 10^{-8} \times \text{ml/m}^3 \times \text{Jahre}$. Mittels

der sogenannten Life-Table-Methode und der Berücksichtigung der Arbeitsplatzexposition ergaben sich risikobasierte Toleranz- und Akzeptanzkonzentrationen ($4 \times 10^{-3} / 10^{-4} / 10^{-5}$) von 40, 4 und $0,4 \text{ ml/m}^3$ ($100, 10$ bzw. 1 mg/m^3) [49].

Tierexperimentelle Studien zeigen eine signifikant höhere Empfindlichkeit neugeborener Ratten [45]. Nach den Auswertungen der EPA verdoppelt sich das Risiko, wenn die Vinylchlorid-Exposition direkt nach der Geburt beginnt. Eine höhere Empfindlichkeit von Neugeborenen kann durch Arbeitsplatzstudien nicht abgebildet werden.

Ausgehend von den arbeitszeitbezogenen Risikokonzentrationen ergibt sich nach Extrapolation auf eine lebenslange kontinuierliche Exposition ($20 \text{ m}^3\text{d}^{-1} / 10 \text{ m}^3\text{d}^{-1} \times 7\text{d}/5\text{d} \times 52\text{w}/48\text{w} \times 75\text{a}/40\text{a}$) ein Faktor von 5,7 und bei Anwendung des „Kinderfaktors“ von 2 ein risikobasierter Leitwert von $2,3 \mu\text{g/m}^3$ für ein Risiko von 10^{-6} .

In der Regel wird im Rahmen der Ableitung des Leitwertes ein Vergleich des risikobasierten Wertes mit dem üblichen Vorkommen der Substanz in der Innenraumluft in Form seines 95. Perzentils (Referenzwert) vorgenommen. In diesem Fall fehlen aber umfangreichere und belastbare Untersuchungsergebnisse aus Deutschland. Unter Berücksichtigung aller bisher vorliegenden Messergebnisse, auch aus Innenräumen in denen eine Kontamination erwartet werden konnte, sind repräsentative Innenraumbelastungen deren 95. Perzentil oberhalb des abgeleiteten risikobasierten Leitwertes liegt, nicht zu erwarten.

Vor diesem Hintergrund legt der Ausschuss für Vinylchlorid einen risikobasierten Leitwert von $2,3 \mu\text{g/m}^3$ fest.

Anmerkungen

Der Textentwurf dieser Mitteilung wurde federführend von Katrin Schröder und Hermann Fromme mit Beiträgen von Katrin Bossmann, Robert Bethke, Madlen David, Martin Kraft, Claudia Haring und Nadja von Hahn erstellt und vom Ausschuss für Innenraumrichtwerte im Mai 2021 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im Mai 2021 abgeschlossen.

Literatur

- WHO (1999) Vinyl chloride. International Programme on Chemical Safety (IPCS)—Environmental health criteria (EHC) 215, WHO, Genf. http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_215.pdf?ua=1. Zugriffen: 29. Juni 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2008) 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide), Bd 97, IARC, Lyon, FR, 311–443. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol97/mono97-8.pdf>. Zugriffen: 29. Juni 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012) Chemical Agents and Related Occupations. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Volume 100F. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3076/73443059d4ec0adde733204bab30939c7470dd2b.pdf. Zugriffen: 29. Juni 2021
- Wu YS, Yu YF, Chiang CF (2020) Environmental monitoring and benchmarking of VCM airborne emissions for a major PVC plant in Taiwan with 15 PVC plants in the USA. *Environ Monit Assess* 192(5):268
- Cal-ARB (California AIR RESOURCES BOARD) Cal-ARB (California AIR RESOURCES BOARD) 1990 Public exposure to, sources, and emissions of vinyl chloride in California. Technical document. https://ww2.arb.ca.gov/sites/default/files/classic/toxics/id/summary/vinyl_a.pdf. Zugriffen: 29. Juni 2021
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2006) Toxicological Profile on Vinyl Chloride. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA, USA. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp20.pdf>. Zugriffen: 1. Okt. 2021
- Kielhorn J, Melber C, Wahnschaffe U, Aitio A, Mangelsdorf I (2000) Vinyl chloride: still a cause for concern. *Environ Health Perspect* 108:579–588
- LfU (Bayerisches Landesamt für Umwelt) (2009) Merkblatt Altlasten 2. Hinweise zur Untersuchung und Bewertung von flüchtigen Stoffen bei Altlasten und schädlichen Bodenveränderungen. Wirkungspfad Boden – Bodenluft – Mensch.
- MÜLLER-BBM GmbH (2014) Immissionsmessungen auf Tetrachlorethen und seine Abbauprodukte im Rahmen der Altlastensanierung Jarrestraße (Hamburg-Winterhude). Bericht Nr. M100974/01. <https://www.hamburg.de/altlasten-jarrestrasse/3988696/altlastensanierung-jarrestrasse-luftbelastung/>. Zugriffen: 29. Juni 2021
- Scheepers PTJ, Graumans MHF, van Dael M, de Werdt L, Pinckaers N, Beckmann G, Anzion R (2019) Intrusion of chlorinated hydrocarbons and their degradation products from contaminated soil. Measurement of indoor air quality and biomonitoring by analysis of end-exhaled air. *Sci Total Environ* 653:223–230
- Underwood MC (1996) Assessing the indoor air impact from a hazardous waste site: a case study. *Toxicol Ind Health* 12(2):179–188
- Hoffmann D, Patrianakos C, Brunnemann KD, Gori GB (1976) Chromatographic determination of vinyl chloride in tobacco smoke. *Anal Chem* 48(1):47–50
- Sampson MM, Chambers DM, Pazo DY, Moliere F, Blount BC, Watson CH (2014) Simultaneous analysis of 22 volatile organic compounds in cigarette smoke using gas sampling bags for high-throughput solid-phase microextraction. *Anal Chem* 86(14):7088–7095
- Dawson HE, McAlary T (2009) A compilation of statistics for VOCs from post-1990 indoor air concentration studies in North American residences unaffected by subsurface vapor intrusion. *Ground Water Monit Remediat* 29:60–69
- Weisel C, Alimokhtari S, DSanders PF (2008) Indoor air VOC concentrations in suburban and rural New Jersey. *Environ Sci Technol* 42:8231–8238
- Logue JM, McKone TE, Sherman MH, Singer BC (2011) Hazard assessment of chemical air contaminants measured in residences. *Indoor Air* 21:92–109
- Scarselli A, Corfiati M, Di Marzio D, Massari S, Marinaccio A, Iavicoli S (2021) The impact of vinyl chloride exposure on the health of Italian workers: an evaluation from SIREP compliance data. *Arch Environ Occup Health* 19:1–10
- Towle KM, Benson SM, Egnot NS, Marsh GM (2021) An ecological evaluation of vinyl chloride exposure and liver cancer incidence and mortality in Texas. *J Clin Transl Hepatol* 9(1):99–105
- Thriene B, Benkwitz F, Willner H, Neske P, Bilsing H (2000) Der Chemieunfall in Schönbeck – eine Abschätzung der Gefahren für Gesundheit und Umwelt. *Gesundheitswesen* 62:34–38
- Cao XL, Sparling M, Dabeka R (2016) Occurrence of 13 volatile organic compounds in foods from the Canadian total diet study. *Food Addit Contam Part A* 33:373–382
- Rowe BL, Toccalino PL, Moran MJ, Zogorski JS, Price CV (2007) Occurrence and potential human-health relevance of volatile organic compounds in drinking water from domestic wells in the United States. *Environ Health Perspect* 115:1539–1546
- Walter RK, Lin PH, Edwards M, Richardson RE (2011) Investigation of factors affecting the accumulation of vinyl chloride in polyvinyl chloride piping used in drinking water distribution systems. *Water Res* 45(8):2607–2615
- UBA (2015) Bericht des Bundesministerium für Gesundheit und des Umweltbundesamtes an die Verbraucherinnen und Verbraucher über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Trinkwasser) in Deutschland. Berichtszeitraum: 1. Januar 2011 bis 31. Dezember 2013. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/umwelt_und_gesundheit_02_2015_trinkwasserbericht_des_bmg.pdf. Zugriffen: 29. Juni 2021
- Krajewski J, Dobecki M, Gromiec J (1980) Retention of vinyl chloride in the human lung. *Brit J Lnd Med* 37:373–374
- Bolt HM, Kappus H, Buchter A, Bolt W (1976) Disposition of [1,2-¹⁴C] Vinyl Chloride in the Rat. *Arch Toxicol* 35:153–162
- Buchter A, Bolt HM, Filser J, Goergens HW, Laib RJ, Bolt W (1978) (1978) Pharmakokinetik und Karzinogenese von Vinylchlorid. Arbeitsmedizinische Risikobeurteilung. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin Bd. 18. Gentner Verlag, Stuttgart, S 111–124
- Buchter A, Filser JG, Peter H, Bolt HM (1980) Pharmacokinetics of vinyl chloride in the rhesus monkey. *Toxicol Lett* 6(1):33–36
- ECHA (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version: 2.1. November 2012. Europäische Chemikalienagentur. https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af6223258. Zugriffen: 1. Okt. 2021
- Hefner RE Jr, Watanabe PG, Gehring PJ (1975) Percutaneous absorption of vinyl chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 34:529–532
- Duprat F, Fabry JP, Gradiski D, Magadur JL (1977) Metabolic approach to industrial poisoning: Blood kinetics and distribution of [14C]-vinyl chloride monomer (VCM). *Acta Pharmacol Toxicol* 41(suppl):142–143
- Watanabe PG, McGowan GR, Madrid EO, Gehring PJ (1976) Fate of ¹⁴C-vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 37(1):49–59
- Hefner RE Jr, Watanabe PG, Gehring PJ (1975) Percutaneous absorption of vinyl chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 34:529–532
- Ottenwälder H, Bolt HM (1980) Metabolic Activation of Vinyl Chloride and Vinyl Bromide by Isolated Hepatocytes and Hepatic Sinusoidal Cells. *J Environ Pathol Toxicol Actions* 4(1):411–417
- Botto F, Serec E, el Khyari S (1994) Tissue-specific expression and methylation of the human CYP2E1 gene. *Biochem Pharmacol* 48(6):1095–1103
- Goasduff T, Bellec G, Amet Y, Dreano Y, Menez JF, Berthou F (1996) P450 2E1 expression in liver, kidney, and lung of rats treated with single or combined inducers. *Alcohol* 13(3):301–308
- 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
- Barbin A (2000) Etheno-adduct-forming chemicals: from mutagenicity testing to tumor mutation spectra. *Mutat Res* 462:55–69
- Nair J, Barbin A, Guichard Y, Bartsch H (1995) 1,N6-ethenooxyadenosine and 3,N4-ethenodeoxycytine in liver DNA from humans and untreated rodents detected by immunoaffinity/32P-postlabeling. *Carcinogenesis* 16:613–617
- Nair J, Vaca CE, Velic I, Mutanen M, Valsta LM, Bartsch H (1997) High dietary v-6 polyunsaturated fatty acids drastically increase the formation of etheno-DNA base adducts in white blood cells of female subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6:597–601
- Nair J, Barbin A, Velic I, Bartsch H (1999) Etheno DNA-base adducts from endogenous reactive species. *Mutat Res* 424:59–69
- Fedtko N, Boucheron JA, Walker VE, Swenberg JA (1990) Vinyl chloride-induced DNA adducts. II: Formation and persistence of 7-(2-oxoethyl) guanine and N2,3-ethenoguanine in rat tissue DNA. *Carcinogenesis* 11(8):1287–1292
- Swenberg JA, Bogdanffy MS, Ham S, Holt S, Kim A, Morinello EJ, Ranasinghe A, Scheller N, Upton PB (1999) Formation and repair of DNA adducts in vinyl chloride- and vinyl fluoride-induced carcinogenesis. In: Singer B, Bartsch H (Hrsg) *Exocyclic DNA adducts in mutagenesis and carcinogenesis*, Bd. 150. IARC Scientific Publications, Lyon, S 29–43
- Gonzalez-Reche LM, Koch MH, Weiß T, Müller J, Drexler H, Angerer J (2002) Analysis of ethenoguanine adducts in human urine using high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Toxicol Lett* 134:71–77
- Morinello EJ, Koc H, Ranasinghe A, Swenberg JA (2002) Differential induction of N2,3-ethenoguanine in rat brain and liver after exposure to vinyl chloride. *Cancer Res* 62:5183–5188
- Laib RJ, Bolt HM, Cartier R, Bartsch H (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(2):231–239
46. Mutlu E, Collins LB, Stout MD, Upton PB, Daye LR, Winsett D, Hatch G, Evansky P, Swenberg JA (2010) Development and application of an LC-MS/MS method for the detection of the vinyl chloride-induced DNA adduct N2,3-ethenoguanine in tissues of adult and weanling rats following exposures to [13C2]-VC. *Chem Res Toxicol* 23:1485–1491
 47. Morinello EJ, Ham A-JL, Rasasinghe A, Nakamura J, Upton PB, Swenberg JA (2002) Molecular dosimetry and repair of N2,3-ethenoguanine in rats exposed to vinyl chloride. *Cancer Res* 62:5189–5195
 48. 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>. Zugriffen: 29. Juni 2021
 49. DFG (2019) Vinylchlorid. *Mak Collect Occup Health Saf* 4(3):2019. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7501d0067>
 50. Albertini A, Clewell H, Himmelstein MW, Morinello E, Olin S, Preston J, Scarano S, Smith MT, Swenberg J, Tice R, Travis C (2003) The use of non-tumor data in risk assessment: reflections on butadiene, vinyl chloride and benzene. *Regul Toxicol Pharmacol* 37:105–132
 51. Hang B (2004) Repair of exocyclic DNA adducts: rings of complexity. *Bioessays* 26:1195–1208
 52. Bolt HM (2005) Vinyl chloride—a classical industrial toxicant of new interest. *Crit Rev Toxicol* 35:307–323
 53. Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D (1984) Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis. In: *Archives of research on industrial carcinogenesis*, Bd. 1 and 2. Scientific Publishers, Princeton, NJ
 54. Drew RT, Boorman GA, Haseman JK, McConnell EE, Busey WM, Moore JA (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
 55. Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D (1981) Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer, a model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect* 41:3–29
 56. Ward E, Boffetta P, Andersen A, Colin D, Comba P, Deddens JA, De Santis M, Engholm G, Hagmar L, Langard S, Lundberg I, McElvenny D, Pirastu R, Sali D, Simonato L (2001) Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 12:710–718
 57. Mundt KA, Dell LD, Crawford L, Gallagher AE (2017) Quantitative estimated exposure to vinyl chloride and risk of angiosarcoma of the liver and hepatocellular cancer in the US industry-wide vinyl chloride cohort: mortality update through 2013. *Occup Environ Med* 74:709–716
 58. Thornton SR, Schroeder RE, Robison RL, Rodwell DE, Penney DA, Nitschke KD, Sherman WK (2002) Embryo-fetal developmental and reproductive toxicology of vinyl chloride in rats. *Toxicol Sci* 68:207–219
 59. Baxter PJ, Anthony PP, Macsween RN, Scheuer PJ (1980) Angiosarcoma of the liver: annual occurrence and aetiology in Great Britain. *Br J Ind Med* 37(3):213–221
 60. Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and amending Regulation (EC) No 1907/2006, Latest consolidated version: 26/07/2019. <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2008/1272/oj>. Zugriffen: 29. Juni 2021
 61. EU (Europäische Union) (2017) Directive (EU) 2017/2398 of the European Parliament and of 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. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L2398&from=EN>. Zugriffen: 29. Juni 2021 (Official Journal of the European Union, L 345/87)
 62. AGS (2020) Ausschuss für Gefahrstoffe. Begründung zu Chlorethylen (Vinylchlorid) in TRGS 900 (Fassung v. 20. Febr. 2020). Ausgabe: Februar 2020. Stand: November 2019
 63. US EPA (2000) Toxicological review of vinyl chloride. In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). EPA/635R-00/004. <https://iris.epa.gov/static/pdfs/1001tr.pdf>. Zugriffen: 1. Okt. 2021
 64. WHO (2000) Air quality guidelines. Part II. Evaluation of human health risks. Geneva, Switzerland: World Health Organization. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/123070/AQG2ndEd_5_16vinyl-chloride.pdf. Zugriffen: 29. Juni 2021
 65. AIR (2015) Gesundheitliche Bewertung krebserzeugender Verunreinigungen der Innenraumluft – erste Ergänzung zum Basisschema. Ausschuss für Innenraumrichtwerte. Bundesgesundheitsbl 58:769–773