

Vinylchlorid – Addendum: Aussetzung der EKA

Beurteilungswerte in biologischem Material

M. Nasterlack¹
H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}
MAK Commission^{4,*}

¹ 68526 Ladenburg

² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords

Vinylchlorid;
Expositionsäquivalente für
krebserzeugende Arbeitsstoffe;
EKA

Citation Note:

Nasterlack M, Drexler H,
Hartwig A, MAK Commission.
Vinylchlorid – Addendum:
Aussetzung der EKA.
Beurteilungswerte in
biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf.
2022 Dez;7(4):Doc079. [https://
doi.org/10.34865/bb7501d7_4ad](https://doi.org/10.34865/bb7501d7_4ad)

Manuskript abgeschlossen:
12 Apr 2021

Publikationsdatum:
19 Dez 2022

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated in 1989, and confirmed in 2009, the exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA) between inhalation exposure to vinyl chloride [75-01-4] monomer and urinary excretion of its main metabolite, thiodiglycolic acid (thiodiacetic acid, TdAA). It was based on a study that found a statistically significant correlation between the total excretion of TdAA over 24 hours following the start of a workshift and the time-weighted average of vinyl chloride exposure during this shift. This definition, however, required the collection of 24-hour urine samples and turned out to be limited in its applicability both for logistic and practical reasons. The Commission therefore examined the option to translate the values based on total TdAA excretion into TdAA concentrations expected in spot urine samples. A literature search, however, confirmed that vinyl chloride uptake, metabolism and excretion are influenced to a large extent by both individual (body mass, body fat content) and exposure characteristics (intensity and time course of vinyl chloride exposure), resulting in considerable variation of the peak of TdAA excretion after the end of exposure. Given that this time window extended over at least 36 hours, it was impossible to define an appropriate sampling time to allow for meaningful and representative results. This led to the conclusion that EKA cannot be established with a sufficient degree of reliability. Therefore, the EKA are withdrawn.

EKA (2021)	nicht festgelegt
BAR (2009)	1,5 mg Thiodiglykolsäure/l Urin Probenahmezeitpunkt: vor nachfolgender Schicht
MAK Wert	–
Krebserzeugende Wirkung (1977)	Kategorie 1

Reevaluierung

Für Vinylchlorid wurden 1986 Expositionsäquivalente für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA) abgeleitet (Müller und Norpoth 1989), die 2009 bestätigt wurden (Kraus und Schettgen 2010). Im Jahr 2009 wurde für Vinylchlorid zusätzlich ein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) abgeleitet (Kraus und Schettgen 2010). Als Parameter zur Beurteilung der Exposition wurde der quantitativ führende, wenn auch nicht spezifische Metabolit Thiodiglykolsäure (Thiodiessigsäure, TdAA) gewählt. Dieser war gemäß der EKA-Ableitung im 24-Stunden-Sammelurin nach Schichtbeginn zu bestimmen. Die Gewinnung eines 24-Stunden-Sammelurins ist unter praktischen Gesichtspunkten jedoch schwierig organisierbar und fehleranfällig. Daher wurde die verfügbare Datenlage hinsichtlich der Ableitung von EKA auf der Basis von TdAA-Konzentrationen in Spontanurinproben geprüft.

Als Grundlage für die Festlegung der EKA diente 1989 eine Studie an 15 Vinylchlorid-exponierten Arbeitern (Heger et al. 1981, 1982), bei der eine statistisch signifikante Korrelation zwischen den Vinylchlorid-Konzentrationen im personenbezogenen Schichtmittelwert (0,3–18,4 ml/m³; Heger et al. 1981) mit der jeweils innerhalb von 24 Stunden nach Schichtbeginn ausgeschiedenen Menge von TdAA (585,30–13758,60 µg; Heger et al. 1982) beobachtet wurde. Die Beziehung zu TdAA-Konzentrationen im Nachschichturin war nicht signifikant. Die Autoren gaben an, dass kurzfristig (< 5 min) stark schwankende Luftkonzentrationen zu einer geringeren Substanzaufnahme führen als längerfristige Expositionsschwankungen (Heger et al. 1982). Außerdem wird die Ausscheidung von Vinylchlorid-Metaboliten nicht unerheblich vom jeweiligen Körperfettgehalt bestimmt, da Vinylchlorid im Fettgewebe höher konzentriert wird als im Nichtfettgewebe und Spuren von Vinylchlorid teilweise noch monatelang nach Expositionsende im Fettgewebe nachweisbar waren (Wolff 1976). So ist davon auszugehen, dass im Fett gespeichertes Vinylchlorid dem Stoffwechsel nur in vermindertem Maße zur Verfügung steht. Eine weitere Unsicherheit ist dem Umstand geschuldet, dass TdAA in nicht zu vernachlässigendem Maße auch bei nicht exponierten Personen als endogenes Stoffwechselprodukt nachweisbar ist (Chen et al. 1983; Müller et al. 1978, 1979).

In einer weiteren Arbeit wurde über die Kreatinin-adjustierte TdAA-Konzentration bei 16 gegen Vinylchlorid exponierten Personen in Spontanurinproben am Schichtende und vor Beginn der Arbeitsschicht am nächsten Morgen berichtet (Cheng et al. 2001). Die über 6 bis 7 Stunden gemessenen mittleren Vinylchlorid-Konzentrationen betragen zwischen 0,05 und 13,38 ml/m³. Nach Elimination eines Ausreißers fanden die Autoren eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Vinylchlorid in der Luft und der TdAA-Konzentration im Urin am Morgen des Folgetages, die aber nur für Konzentrationen > 5 ml/m³ belastbar war. Eine gesonderte Betrachtung der elf Wertepaare mit Belastungen < 5 ml/m³ zeigt, dass hier keine Differenzierung nach Expositionshöhe erfolgen kann (Cheng et al. 2001). Es wurden TdAA-Konzentrationen bis ca. 4 mg/g Kreatinin gemessen; eine Person, die bei der Korrelation nicht berücksichtigt wurde, schied nach einer Exposition gegen 2,91 ml/m³ sogar 21 mg/g Kreatinin aus. Für diese Subgruppe der unter 5 ml/m³ Exponierten galt, dass sie das Ausscheidungsmaximum bereits vor dem Morgen des Folgetages erreicht hatten.

In einer weiteren Untersuchung wurde die TdAA-Ausscheidung von 65 Arbeitern aus der Vinylchlorid- und PVC-Produktion bestimmt und mit 34 nicht exponierten Kontrollpersonen verglichen (Shayakhmetov et al. 2019). Die Expositionshöhe wurde mit 0,8–5,8 ml/m³ (2,0–14,6 mg/m³) angegeben, war aber nicht zusammen mit den Urinuntersuchungen gemessen worden. Darüber hinaus bestand eine Ko-Exposition gegen 1,2-Dichlorethan in Höhe von 15,0–87,2 mg/m³. Die Urinproben wurden 16 bis 64 Stunden nach Expositionsende untersucht. Die gemessenen TdAA-Konzentrationen betragen bei Arbeitern in der Vinylchlorid-Produktion 3,79 mg/l (SD ± 4,5; Bereich 0,18–13,29) und in der PVC-Produktion 1,18 mg/l (SD ± 1,01; Bereich 0,12–2,71). Es wurde kein Versuch unternommen, den Anteil der 1,2-Dichlorethan-Expo-

sition an diesen Werten abzuschätzen. Die nicht exponierten Kontrollpersonen schieden $0,27 \text{ mg/l}$ ($\text{SD} \pm 0,13$) aus. Perzentile und Wertebereich wurden nicht berichtet. Bemerkenswert ist, dass trotz der vergleichsweise geringen Hintergrundausscheidung diese Konzentration von 9 % der Vinylchlorid- und 26 % der PVC-Arbeiter nicht überschritten wurde. Bei Gruppierung der Messwerte nach Probenahmezeitpunkt fanden sich bei den im Durchschnitt höher exponierten „operators“ die höchsten Ausscheidungsmittelwerte 48 Stunden nach Expositionsende, wohingegen die geringer exponierten „auxiliary workers“ bereits nach 24 Stunden die höchsten Werte aufwiesen. Beide Gruppen zeigten 15–17 Stunden nach Expositionsende, somit zu einem Zeitpunkt, der ungefähr der Probenahme bei Cheng et al. (2001) entsprach, die durchschnittlich geringsten TdAA-Ausscheidungen. Hier ist festzustellen, dass die Untersuchungen nicht sequenziell bei den gleichen Personen durchgeführt wurden. Auch eine Untersuchung von Vor- und Nachschichtproben während einer Arbeitswoche in einer Subgruppe von 10 Personen konnte keinen klaren Zusammenhang zwischen Vinylchlorid-Exposition und TdAA-Ausscheidung über die Zeit zeigen.

Aufgrund des zeitlichen Verlaufs der TdAA-Ausscheidung ist eine Umrechnung von Werten im 24-Stunden-Sammelurin auf Spontanurinproben nicht möglich.

Aus diesem Grund werden die EKA für Vinylchlorid ausgesetzt.

Alternative Biomarker der Vinylchlorid-Exposition

Außer der Bestimmung des Hauptmetaboliten TdAA bieten sich theoretisch auch andere Marker einer Vinylchlorid-Exposition an. Als Effektbiomarker wurden beispielsweise verschiedene Parameter der Genotoxizität bei Vinylchlorid-Exponierten und Kontrollpersonen verglichen (Kumar et al. 2013; Lei et al. 2004). Es handelte sich hierbei um den Comet-Assay, Chromosomenaberrationstest, Mikrokerntest, XRCC1 399 Arg/Gln-Polymorphismen und die Analyse von DNA-Strangbrüchen. Diesen Untersuchungen ist gemeinsam, dass sie zwar zwischen Exponierten und Nichtexponierten auf Gruppenbasis unterscheiden können, dass Rückschlüsse auf die Expositionshöhe bei Einzelpersonen jedoch nicht zuverlässig möglich sind. Diese Parameter sind unspezifisch und erlauben in der Regel keine Beurteilung arbeitsplatzrelevanter Vinylchlorid-Konzentrationen.

Eine weitere Alternative besteht in der Bestimmung von unverstoffwechseltem Vinylchlorid in der Ausatemluft. Diese Methode bietet den Vorteil, unbeeinflusst von Lebensstil- und anderen Störfaktoren zu sein und nur die tatsächliche Exposition gegen Vinylchlorid zu erfassen. In der Ausatemluft wurde bei 100 Probanden aus zwei verschiedenen Betrieben eine enge Korrelation zwischen dem Schichtmittelwert einer zurückliegenden Vinylchlorid-Exposition und der exhalieren Vinylchlorid-Konzentration gefunden (Azari et al. 2016). Die jeweiligen Expositionshöhen wurden mit $1,01 \pm 0,51 \text{ ml/m}^3$ in Betrieb A und $0,72 \pm 0,30 \text{ ml/m}^3$ in Betrieb B angegeben, somit in einem Bereich, der unter heutigen Produktionsbedingungen als relevant angesehen werden kann. In der ausgeatmeten Luft wurden in Betrieb A $0,36 \pm 0,20 \text{ ml Vinylchlorid/m}^3$ und in Betrieb B $0,21 \pm 0,13 \text{ ml Vinylchlorid/m}^3$ gemessen. Zum Probenahmezeitpunkt werden keine exakten Angaben gemacht. Lediglich wird angegeben, dass die Beschäftigten nach Schichtende untersucht wurden und vorher für fünf Minuten Reinluft atmeten. Bei nicht exponierten Personen konnte Vinylchlorid nicht in der Ausatemluft nachgewiesen werden. In dieser Studie wurden weder Untersuchungen zum zeitlichen Verlauf der Vinylchlorid-Konzentration in der Ausatemluft berichtet noch Hinweise auf mögliche Einflussfaktoren wie Atemtiefe, Atemfrequenz oder Ähnliches gegeben.

Aus einer experimentellen Untersuchung ist bekannt, dass die Vinylchlorid-Konzentration in der Ausatemluft nach Expositionsende rasch abfällt (Krajewski et al. 1980). Bei Expositionsende betrug sie etwa die Hälfte bis ein Drittel der äußeren Vinylchlorid-Konzentration und lag 30 Minuten später im Mittel nur noch bei etwa 4 % der Expositionskonzentration.

Obwohl diese Methode für das Biomonitoring geeignet erscheint und die inhärenten Probleme der TdAA-Bestimmung für die EKA-Korrelation lösen könnte, sind weitere Untersuchungen und praktische Erfahrungen erforderlich, bevor sie allgemein empfohlen werden kann.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Azari MR, Tayefeh-Rahimian R, Jafari MJ, Soury H, Shokoohi Y, Tavakol A, Yazdanbakhsh Z (2016) Exploring a new method for the biological monitoring of plastic workers exposed to the vinyl chloride monomer. *Toxicol Ind Health* 32(12): 1921–1926. <https://doi.org/10.1177/0748233715596663>
- Chen ZY, Gu XR, Cui MZ, Zhu XX (1983) Sensitive flame-photometric-detector analysis of thiodiglycolic acid in urine as a biological monitor of vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 52(3): 281–284. <https://doi.org/10.1007/BF00526527>
- Cheng T-J, Huang Y-F, Ma Y-C (2001) Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *J Occup Environ Med* 43(11): 934–938. <https://doi.org/10.1097/00043764-200111000-00002>
- Heger M, Müller G, Norpoth K (1981) Untersuchungen zur Beziehung zwischen Vinylchlorid (=VCM)-Aufnahme und Metabolitenausscheidung bei 15 VCM-Exponierten. I. Messungen zur individuellen VCM-Exposition mit Hilfe stationärer und tragbarer Monitoren. *Int Arch Occup Environ Health* 48(2): 205–210. <https://doi.org/10.1007/BF00378442>
- Heger M, Müller G, Norpoth K (1982) Untersuchungen zur Beziehung zwischen Vinylchlorid (VCM)-Aufnahme und Metabolitenausscheidung bei 15 VCM-Exponierten. II. Messungen zur Ausscheidung des VCM-Metaboliten Thiodiglykolsäure im Harn. *Int Arch Occup Environ Health* 50(2): 187–196. <https://doi.org/10.1007/BF00378080>
- Krajewski J, Dobecki M, Gromiec J (1980) Retention of vinyl chloride in the human lung. *Br J Ind Med* 37(4): 373–374. <https://doi.org/10.1136/oem.37.4.373>
- Kraus T, Schettgen T (2010) Addendum zu Vinylchlorid. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*. 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7501d0017>
- Kumar AK, Balachandar V, Arun M, Ahamed SAKM, Kumar SS, Balamuralikrishnan B, Sankar K, Sasikala K (2013) A comprehensive analysis of plausible genotoxic covariates among workers of a polyvinyl chloride plant exposed to vinyl chloride monomer. *Arch Environ Contam Toxicol* 64(4): 652–658. <https://doi.org/10.1007/s00244-012-9857-1>
- Lei Y-C, Yang H-T, Ma Y-C, Huang M-F, Chang WP, Cheng T-J (2004) DNA single strand breaks in peripheral lymphocytes associated with urinary thiodiglycolic acid levels in polyvinyl chloride workers. *Mutat Res* 561(1–2): 119–126. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2004.04.002>
- Müller G, Norpoth K (1989) Vinylchlorid. In: Lehnert G, Henschler D, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA)*. 4. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7501d0004>
- Müller G, Norpoth K, Kusters E, Herweg K, Versin E (1978) Determination of thiodiglycolic acid in urine specimens of vinyl chloride exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 41(3): 199–205. <https://doi.org/10.1007/BF00572892>
- Müller G, Norpoth K, Wickramasinghe RH (1979) An analytical method, using GC-MS, for the quantitative determination of urinary thiodiglycolic acid. *Int Arch Occup Environ Health* 44(3): 185–191. <https://doi.org/10.1007/BF00381133>
- Shayakhmetov S, Zhurba O, Alekseenko A, Merinov A (2019) Dynamics of excretion of thiodiacetic acid into urine in polyvinyl chloride production workers. *Int J Occup Environ Med* 10(2): 73–79
- Wolff MS (1976) Evidence for existence in human tissues of monomers for plastics and rubber manufacture. *Environ Health Perspect* 17: 183–187. <https://doi.org/10.1289/ehp.7617183>