

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

## Vinylchlorid

### MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

**Keywords:** Vinylchlorid; Leber; hepatische Angiosarkome; hepatozelluläre Karzinome; Humankanzerogen; Expositions-Risiko-Beziehung; Tumorrisiko; Genotoxizität

**Citation Note:** Hartwig A, MAK Commission. Vinylchlorid. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Aug;4(3):1537-1576]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/mb7501d0067\\_w](https://doi.org/10.34865/mb7501d0067_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7501d0067>

**Addendum abgeschlossen:** 12 Dez 2017

**Erstveröffentlichung (Online):** 01 Aug 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Das Werk enthält Elemente, die von der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ausgeschlossen sind. Abbildung 1 wurde übernommen aus Dragani T, Zocchetti C (2008) Occupational exposure to vinyl chloride and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Causes Control 19: 1193–1200, Springer Nature, mit Genehmigung von SNCSC.



# Vinyl chloride / Chloroethene

## [Vinylchlorid]

### MAK value documentation in German language

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>, MAK Commission<sup>2,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.mb7501d0067

#### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated vinyl chloride [75-01-4] considering all toxicological endpoints.

Vinyl chloride is a genotoxic liver carcinogen in humans and animals. The re-evaluation showed that a maximum concentration at the workplace (MAK value) cannot be derived and vinyl chloride remains classified in Carcinogen Category 1. However, the Commission has, for the first time, established an exposure-risk relationship for a carcinogen using an approach similar to that of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. Pre-defined excess risks for hepatic angiosarcomas after occupational exposure to vinyl chloride were calculated from two large epidemiological studies. The exposure-risk relationships for both studies were similar. Concentrations of 40, 4, and 0.4 ml/m<sup>3</sup> for a 40-year exposure correspond to risks of 4:1000, 4:10 000, and 4:100 000, respectively. A 40-year exposure to 1 ml/m<sup>3</sup> thus results in a risk of 1:10 000. These risk values also cover the risks for hepatocellular carcinomas.

Vinyl chloride is a mutagen in vitro and in vivo. It can reach the testes of animals, but does not lead to dominant lethal mutations in mice and rats and is therefore not classified as a germ cell mutagen. Vinyl chloride from the gas phase is not taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. Studies on sensitization are not available and there are no reports on sensitization in humans.

#### Keywords

Vinylchlorid; Monochlorethylen; Chlorethen; Chlorethylen; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Risikoabschätzung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

#### Author Information

<sup>1</sup> Vorsitzende 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

<sup>2</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

\* Email: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

# Vinylchlorid

[75-01-4]

## Nachtrag 2019

<b>MAK-Wert</b>	–
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (1977)</b>	<b>Kategorie 1</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–

<b>BAR</b>	<b>1,5 mg Thiodiglykolsäure/l Urin</b>	
<b>EKA</b>	<b>Vinylchlorid (Luft)</b>	<b>Thiodiglykolsäure (Urin)</b>
	<b>1 ml/m<sup>3</sup></b>	<b>1,8 mg/24 h</b>
	<b>2 ml/m<sup>3</sup></b>	<b>2,4 mg/24 h</b>
	<b>4 ml/m<sup>3</sup></b>	<b>4,5 mg/24 h</b>
	<b>8 ml/m<sup>3</sup></b>	<b>8,2 mg/24 h</b>
	<b>16 ml/m<sup>3</sup></b>	<b>10,6 mg/24 h</b>

**1 ml/m<sup>3</sup> (ppm)  $\triangleq$  2,59 mg/m<sup>3</sup>**

**1 mg/m<sup>3</sup>  $\triangleq$  0,385 ml/m<sup>3</sup> (ppm)**

Seit Abschluss der Begründung von 1986 sind neue Daten zum Wirkungsmechanismus, zur Genotoxizität, Kanzerogenität und Toxizität nach wiederholter Exposition sowie mehrere Übersichtsartikel (Bolt 2005; Kielhorn et al. 2000; IARC 2008; OECD 2001; Sherman 2009; WHO 1999) erschienen, die eine neue Bewertung erforderlich machen. Für Vinylchlorid gibt es einen Binding-Limit-Value der EU von 1 ml/m<sup>3</sup>, der ab 2020 gültig ist (EU 2017).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Siehe Begründung 1986.

## 2 Wirkungsmechanismus

Vinylchlorid ist ein genotoxisches Kanzerogen. Die Exposition gegen diese Substanz kann sowohl bei Menschen als auch bei Ratten hauptsächlich Angiosarkome (Hämangioendotheliome) der Leber induzieren. Dieser Tumor ist beim Menschen sehr selten und wird nur bei etwa 2 % aller primären Lebertumoren gefunden (Weihrauch et al. 2002 a).

Vinylchlorid wird über CYP2E1 zu Chlorethylenoxid und Chloracetaldehyd metabolisiert. Dieser metabolische Weg zeigt eine Sättigung bei Konzentrationen, die höher sind als  $100 \text{ ml/m}^3$ . 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 (Bolt 2005). Vinylchlorid induziert Genmutationen und chromosomale Aberrationen in Bakterien, Hefen, Säugetierzellen, Drosophila, Nagetieren und Menschen (WHO 1999). Dabei ist die DNA-Basenpaar-Substitution das häufigste mutagene Ereignis. Sowohl Chlorethylenoxid als auch Chloracetaldehyd können mit DNA-Basen reagieren, dabei entstehen 7-(2'-Oxoethyl)guanin als Hauptaddukt sowie vier exozyklische Ethenoaddukte,  $1,N^6$ -Ethenoadenin ( $\epsilon A$ ),  $3,N^4$ -Ethenocytosin ( $\epsilon C$ ),  $N^2,3$ -Ethenoguanin ( $N^2,3$ - $\epsilon G$ ) und  $1,N^2$ -Ethenoguanin ( $1,N^2$ - $\epsilon G$ ).  $1,N^6$ -Ethenoadenin ( $\epsilon A$ ) und  $3,N^4$ -Ethenocytosin ( $\epsilon C$ ) sind in vitro und in vivo schwach mutagen.  $N^2,3$ -Ethenoguanin ( $N^2,3$ - $\epsilon G$ ) ist stark mutagen (Hang et al. 1996, 1997, 1998). Alle vier Ethenoaddukte sind prämutagen und verursachen hauptsächlich Basenpaar-Substitutionen und Frameshiftmutationen. In In-vitro-Testsystemen, E.-coli- und Säugetierzellen wurde die Induktion folgender Basen-Transitionen nachgewiesen:  $\epsilon G$  und  $\epsilon C$  verursachen  $G:C \rightarrow A:T$ -Transitionen,  $\epsilon C$  verursacht  $C:G \rightarrow A:T$ -Transversionen.  $\epsilon A$  verursacht bei der DNA-Synthese die Fehlinkorporation von G, C oder A, sodass die Sequenzänderungen  $A:T \rightarrow C:G$ ,  $A:T \rightarrow G:C$  sowie  $A:T \rightarrow T:A$  zustande kommen. Das häufigste DNA-Addukt ist 7-(2'-Oxoethyl)guanin; auf dieses entfallen 98 % der Addukte. 7-(2'-Oxoethyl)guanin ist allenfalls ein schwaches Prämutagen. Es wird hauptsächlich durch chemische Depurinierung eliminiert, jedoch ist die Reparatur durch DNA-Glykosylase-Aktivität ebenfalls möglich (Swenberg et al. 2011). Etheno-DNA-Addukte werden von verschiedenen DNA-Glykosylasen repariert (Bartsch 1999). Es wurde gezeigt, dass die menschliche „mismatch-spezifische“ Thymin-DNA-Glykosylase  $3,N^4$ -Ethenocytosine reparieren kann, aber  $1,N^6$ -Ethenoadenin von dem Enzym Alkylpurin-DNA-N-Glykosylase repariert wird. Die zwei Addukte  $1,N^6$ -Ethenoadenin und  $3,N^4$ -Ethenocytosin werden demnach von zwei verschiedenen Genprodukten repariert (Hang et al. 1998, 1996, 1997).

Die drei Ethenoaddukte  $\epsilon$ A,  $\epsilon$ C und  $N^2,3$ - $\epsilon$ G wurden in der DNA der gegen Vinylchlorid exponierten Ratten und Mäuse nachgewiesen. Allerdings wurden diese Addukte auch bei nicht exponierten Menschen und Ratten identifiziert (Nair et al. 1995). Mehrere Autoren (Albertini et al. 2003; Nair et al. 2007) sind der Meinung, dass die endogenen Ethenoaddukte beim Fettsäuren-Metabolismus gebildet werden, wenngleich die molekularen Mechanismen im Einzelnen unklar sind. Bei der Lipidperoxidation ungesättigter Fettsäuren sind insbesondere Malondialdehyd und *trans*-4-Hydroxy-2-nonenal als Hauptprodukte zu erwarten, die einerseits Propanoaddukte, darüber hinaus aber auch substituierte Ethenoadenin-, Ethenoguanin- und Ethenocytosin-Addukte bilden sollten (Chung et al. 1996). Ein solches endogenes Addukt, das 7-(1',2'-Dihydroxyheptyl)-1, $N^6$ -ethenoadenin, das mit dem Epoxid von *trans*-4-Hydroxy-2-nonenal gebildet wird, wurde in Geweben von Ratten und Menschen in relativ hohen Konzentrationen identifiziert (Fu et al. 2014).

In einer Studie wurden Etheno-DNA-Addukte mit Hilfe von immunhistochemischen Methoden in den Zellkernen von menschlichen Leber-Proben bestimmt. Bei nicht erkrankten Personen war der Gehalt von Ethenoadenin ( $\epsilon$ A) 3,1 % (Anzahl der positiv gefärbten Zellen zur Gesamtzellzahl), bei Patienten mit Fettleber 15 %, bei Patienten mit Leberfibrose 50 % (Frank et al. 2004).

Die Ethenoaddukte sind für die Entstehung von spezifischen Punktmutationen (G:C $\rightarrow$ A:T-Transitionen und A:T $\rightarrow$ T:A-Transversionen, s. oben) in Onkogenen und Tumorsuppressorgen verantwortlich, die ihrerseits mit Angiosarkomen assoziiert sind (vgl. Tabelle 1 und 2). Analysen der Leberangiosarkome Vinylchlorid-exponierter Arbeiter zeigten in drei von fünf untersuchten Fällen A:T $\rightarrow$ T:A-Transversionen in verschiedenen Codons des *TP53*-Gens (Boivin et al. 1997; Hollstein et al. 1996; Marion und Boivin-Angele 1999). Für hepatozelluläre Karzinome von Ratten, die aufgrund der Exposition der Tiere gegen Vinylchlorid induziert worden waren, wurde gezeigt, dass das *Hras*-Gen in Codon 61 durch die A:T $\rightarrow$ T:A-Transversion aktiviert war (vgl. Tabellen 1 und 2; Kielhorn et al. 2000).

**Tab. 1** Vergleich der Mutationsspektren am *TP53*-Gen in der Leber von Menschen und Ratten nach Vinylchlorid-Exposition (Kielhorn et al. 2000; Smith et al. 1998)

Spezies	Tumoren	Mutationszahl/Zahl der Fälle	Anzahl und Mutationsart
Mensch	Angiosarkome	3/ 6	3 A:T $\rightarrow$ T:A CAT $\rightarrow$ CTT, Codon 179; AGG $\rightarrow$ TGG, Codon 249; ATC $\rightarrow$ TTC, Codon 255
Ratte	Angiosarkome	11/25	5 A:T $\rightarrow$ T:A 2 A:T $\rightarrow$ T:C 2 A:T $\rightarrow$ C:G 3 G:C $\rightarrow$ A:T eine 12-Basenpaar- Deletion 1 Deletion
	hepatozelluläre Karzinome	1/ 8	1 A:T $\rightarrow$ T:A

**Tab. 2** Mutagenese des *RAS*-Protoonkogens in Lebertumoren bei Mensch und Ratte nach Vinylchlorid-Exposition (Kielhorn et al. 2000)

Spezies	Tumor	Gen	Codon	Mutationszahl/ Tumorzahl	Basenpaar- Änderungen	Codon- Änderungen
Mensch	Angiosarkome	<i>KRAS</i>	13	15/18	G→A	GGC→GAC
Ratte	Angiosarkome	<i>Kras</i>		0/10		
	hepatozelluläre Karzinome	<i>Hras</i>	61	5/ 8	A:T→T:A	A:T→T:A

Die Mutationsspektren der Lebertumoren, d. h. der Angiosarkome und der hepatozellulären Karzinome, welche mit der Exposition gegen Vinylchlorid assoziiert sind, sind eindeutig verschieden von den Mutationsspektren der sporadisch vorkommenden Lebertumoren oder von Lebertumoren, die auf andere Kanzerogene zurückzuführen sind (Kielhorn et al. 2000). In vier von fünf Fällen mit Angiosarkomen bei Vinylchlorid-exponierten Personen wurden *KRAS*-Mutationen in der DNA der Tumoren und auch p21-Protein im Blut nachgewiesen, dagegen bei keiner der 18 nicht exponierten Kontrollpersonen. Weiter zeigten drei von 21 Vinylchlorid-exponierten Beschäftigten verändertes p53-Protein im Serum und nur einer von 18 Nicht-Exponierten. Da mutierte *TP53*-Gene anomale Proteinprodukte bilden und auch bereits der Nachweis von Anti-p53-Antikörpern im Serum von Patienten mit hepatozellulären Karzinomen erbracht wurde, versuchten mehrere Autoren, solche Antikörper im Serum als Biomarker für eine Frühdiagnose des Hämangiosarkoms zu nutzen. Dies ist bislang nicht mit der erforderlichen Verlässlichkeit gelungen (Marion et al. 1996; Trivers et al. 1995).

In einer Übersichtsarbeit wurde zusammengefasst, dass Lebertumoren, die mit einer Exposition gegen Vinylchlorid assoziiert sind, ein spezifisches Mutationsspektrum zeigen. Es handelt sich hierbei um Mutationen im *KRAS*-Gen von Angiosarkomen des Menschen, Mutationen im *Hras*-Gen in hepatozellulären Karzinomen von Ratten sowie Mutationen im *TP53*-Gen in Angiosarkomen von Menschen und Ratten (Barbin 2000).

Die Entstehung von Mutationen in zellulären Tumorsuppressor-Genen wie *p53* spielt bei der Induktion vieler Krebsarten eine Rolle. Diese Mutationen führen zur Expression „mutierter“ Formen des p53-Proteins. Vinylchlorid verursacht spezifische *TP53*-Mutationen bei Personen mit Angiosarkomen. Wie erwähnt, sehen mehrere Autoren in der Seropositivität für „mutiertes“ p53-Protein einen prädiktiven Wert (Smith et al. 1998; Trivers et al. 1995; vgl. Abschnitt 4.6). Andere Autoren dagegen (Sherman 2009) sind skeptisch hinsichtlich Spezifität und Empfindlichkeit des Nachweises veränderter p53-Proteine als Indiz für eine Exposition gegen Vinylchlorid oder sogar für die Quantifizierung des Risikos an einem Angiosarkom zu erkranken. Der Grund ist, dass Mutationen von *KRAS* und *TP53* in Angiosarkomen zwar eindeutig nachgewiesen wurden, aber auch in Tumorarten auftraten, die nicht auf eine Exposition gegen Vinylchlorid zurückzuführen waren. So wurden Mutationen im

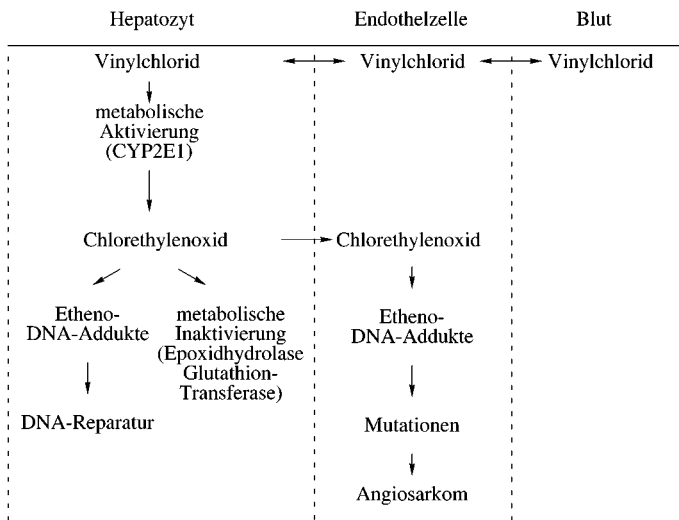
*KRAS*-Gen Codon 13, und seltener im Codon 12 desselben Gens beobachtet. Da die Mutationen im *TP53*-Gen von Angiosarkomen nach Vinylchlorid-Exposition in mehreren und verschiedenen Positionen des Gens entstehen, können sie nicht als charakteristisch für die Vinylchlorid-Exposition angesehen werden. Auch der generelle Nachweis „mutierter“ *KRAS*- und *p53*-Proteine im Blut Vinylchlorid-exponierter Arbeiter kann offenbar nicht die erforderliche Spezifität erbringen (Sherman 2009).

In anderen Arbeiten wurde der Beitrag des Genlocus *INK4a-ARF* (offizielles Gen-Symbol *CDKN2A*) bei der Entstehung von Angiosarkomen der Leber betrachtet (Chaubert et al. 1997; Weihs et al. 2002 a).

Zum Verständnis dieser Arbeiten sei eine kurze Erläuterung gegeben. Der Genlocus *INK4a-ARF* befindet sich am Chromosom 9p21. Die Transkripte unterscheiden sich hauptsächlich in ihrem Anfangsteil, da dieser aus zwei verschiedenen Exon-1-Abschnitten (von insgesamt drei Exons) hervorgeht und im Falle von *p14(ARF)* einen alternativen offenen Leserahmen hat (ARF: „alternate open reading frame“). Die resultierenden Genprodukte sind zwei Zellzyklus-regulierende Proteine unterschiedlicher Sequenzlänge: *p16(INK4a)* umfasst 156 Aminosäuren, *p14(ARF)* dagegen 132 Aminosäuren. *p14(ARF)* wirkt als Stabilisator des Tumorsuppressor-Proteins *p53*, da es eine Ubiquitin-Ligase, welche für den Abbau von *p53* verantwortlich ist, hemmt. *p16(INK4a)* dagegen verhindert den Beginn der Zellverdopplung, indem es das Schlüsselenzym für diesen Beginn, d. h. die Cyclin-abhängige Protein-Kinase 4/6, blockiert. Obwohl beide Proteine strukturell und funktionell unterschiedlich sind, ist ihnen gemeinsam, dass sie den Eintritt der Zelle in den Verdopplungszyklus unterdrücken. Diese Suppression entfällt, sobald die zugrundeliegenden (Tumorsuppressor-) Gene geschädigt oder durch (Über-)Methylierung („silencing“) ausgeschaltet sind. Die o. g. Autoren untersuchten den Genlocus *INK4a-ARF* in primären Leberangiosarkomen von 19 Patienten mittels einer Reihe von Analysetechniken, wie der methylierungsspezifischen Polymerase-Kettenreaktion, der Restriktionsenzym-basierten (d. h. Exon-bezogenen) Polymerase-Kettenreaktion (REPCR), der Mikrosatellitenanalyse und der DNA-Sequenzierung. Als Kontrollgruppe dienten 12 Angiosarkome von anderen Organen weiterer Patienten. Eine Promotor-Methylierung von *p14(ARF)* wurde in 5 der 19 Fälle (26 %) festgestellt, und *p16(INK4a)* zeigte anomale Promotor-Methylierung in 12 von 19 Fällen (63 %). Ein Tumor (5 %) wies homozygote Deletion des *INK4a-ARF*-Locus auf. Methylierung und Deletion korrelierten mit dem Verlust der mRNA-Transkription. Drei von fünf am *p14(ARF)*-Gen methylierten Angiosarkome zeigten gleichzeitig Methylierung am *p16(INK4a)*-Promotor. Demgegenüber war anomale Methylierung von *p14(ARF)* nicht an das Vorkommen von *TP53*-Mutationen gekoppelt. Anomale Methylierung von *p14(ARF)* wurde als einzige Veränderung in 6 von 19 (32 %) Fällen nachgewiesen. Diese Daten weisen darauf hin, dass der *INK4a-ARF*-Locus in Angiosarkomen der Leber häufig inaktiviert ist, und dass Promotor-Methylierung den Hauptgrund für die Inaktivierung dieses Gen-Ortes darstellt.

Weiter wurde gezeigt, dass der Polymorphismus der Gene für Enzyme, die für den Metabolismus von Vinylchlorid verantwortlich sind, insbesondere in Phase I (d. h. CYP2E1) und möglicherweise in Phase II (d. h. GSTT1 = Glutathion-S-Transferase theta 1) das Risiko für die Entstehung der Vinylchlorid-induzierten Mutationen beeinflussen kann, und zwar unabhängig von der Höhe der Vinylchlorid-Exposition (Schindler et al. 2007; vgl. Abschnitt 4.6).

Obwohl Vinylchlorid vorwiegend in Hepatozyten metabolisiert wird, sind die Sinusoidalzellen der Leber die Zielzellen der kanzerogenen Wirkung. In einer Studie wurden mögliche Gründe für die Zellspezifität bei der Entstehung der Angiosarkome nach Exposition gegen Vinylchlorid betrachtet (Dragani und Zocchetti 2008). CYP2E1 ist für die Metabolisierung von Vinylchlorid zu Chlorethylenoxid in Hepatozyten verantwortlich (Begründung 1986), dagegen zeigten die sinusoidalen Endothelzellen, aus welchen die Angiosarkome entstehen, eine nur geringe metabolische Aktivität für Vinylchlorid. Das prämutagene  $N^2,3$ -Ethenoguanin wird als hauptsächliche Ursache für die Entstehung der Angiosarkome angesehen. Studien *in vitro* und *in vivo* haben gezeigt, dass die Metaboliten von Vinylchlorid genügend stabil sind, um von den Hepatozyten zu den o. g. Endothelzellen und in die Leberkapillaren zu diffundieren, wo sie DNA-Schäden induzieren können. Es wurde auch gezeigt, dass die Enzyme Epoxidhydrolase und GST, die an der Detoxifizierung der Vinylchlorid-Metaboliten in Säugetierzellen beteiligt sind, vorwiegend in den Parenchymzellen vorkommen. Zusätzlich ist bei Ratten die basale Proliferationsrate der nicht parenchymatösen Zellen mehr als zweimal höher als die der Hepatozyten; dies wiederum kann zu einer höheren Zahl von Mutationen bei gleicher Adduktkonzentration führen. Ein weiterer Faktor für die Zellspezifität könnte die DNA-Reparaturkapazität sein. So wurde gezeigt, dass der Gehalt der 3-Methylpurin-DNA-Glykosylase der Hepatozyten um mehr als das Vierfache höher ist als der der nicht parenchymatösen Zellen (Dragani und Zocchetti 2008; Swenberg et al. 1999; vgl. Abbildung 1). Nach Exposition gegenüber Vinylfluorid, das dem Vinylchlorid analog ist, wiesen die nicht parenchymatösen Zellen im Vergleich zu Hepatozyten sogar nur ein Achtel der (induzierten) Menge an 3-Methylpurin-DNA-Glykosylase-mRNA auf (Swenberg et al. 1999).



**Abb. 1** Kanzerogener Mechanismus von Vinylchlorid unter Berücksichtigung der höheren Empfindlichkeit der Leber-Endothelzellen im Vergleich zu Hepatozyten (Dragani und Zocchetti 2008)



Die Wahrscheinlichkeit, dass ein DNA-Addukt zu neoplastischen Transformationen führt, hängt unter anderem von seiner Persistenz und der Genauigkeit der Reparatur des DNA-Schadens ab. Alle Ethenoaddukte werden zwar von derselben DNA-Glykosylase, speziell der 3-Methyladenin-DNA-Glykosylase repariert, aber nicht mit der gleichen Geschwindigkeit. Insbesondere zeigt das  $N^2,3$ -Ethenoaddukt des Guanins im Vergleich zu dem des  $1,N^6$ -Adenins eine lange Verweilzeit (Halbwertszeit  $\epsilon G$ : ca. 150 Tage gegenüber  $\epsilon A$ : ca. 24 Stunden) (Dosanjh et al. 1994; Mutlu et al. 2010). Es wurde jedoch auch darauf hingewiesen, dass beim Menschen die für Basenpaarungsfehler zuständige Thymin-DNA-Glykosylase zur Exzision des  $3,N^4$ -Ethenocytosins beiträgt (Separbaev und Laval 1998).

Vinylchlorid kann bei den Exponierten neben Angiosarkomen der Leber auch hepatozelluläre Karzinome hervorrufen. Vinylchlorid ist kausal mit der Entwicklung einer Form von nicht-zirrhotischer Portal-Hypertension assoziiert, die zu Schäden des sinusoidalen Endothels und damit indirekt zur Bildung der selten auftretenden Angiosarkome der Leber beitragen kann. Das hepatozelluläre Karzinom jedoch ist keine seltene Krebsart. So können Vinylchlorid-Exponierte hepatozelluläre Karzinome entwickeln, auch wenn Vinylchlorid nicht die eigentliche Ursache ist. Dennoch sah die IARC (2008) „sufficient evidence“ für Vinylchlorid als Ursache hepatozellulärer Karzinome. Indes hält Sherman (2009) die Evidenz, dass Vinylchlorid hepatozelluläre Karzinome verursacht, nicht für überzeugend.

Es gibt keine Hinweise dafür, dass die nach Exposition gegen Vinylchlorid induzierten Lebertumoren durch einen zytotoxischen Mechanismus entstehen (Albertini et al. 2003). Die Sättigung des Metabolismus-Weges über CYP2E1 wurde für Menschen, Affen und Ratten bei der Expositionshöhe nachgewiesen, bei welcher auch ein Plateau für die Entstehung von Angiosarkomen bei Ratten erreicht ist (Albertini et al. 2003).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass der Wirkungsmechanismus von Vinylchlorid auf dem mutagenen Potenzial der induzierten DNA-Basenmodifikationen basiert, die eine Folge der Metabolisierung des Vinylchlorids zu Chlorethylenoxid und Chloracetaldehyd und der Bildung von DNA-Addukten sind. Dies wird durch das kohärente Mutationsspektrum, das bei den für Angiosarkome verantwortlichen Genen nachgewiesen wurde, unterstützt (Dogliotti 2006). Allerdings wird in einer neueren Publikation auf den möglicherweise notwendigen proliferativen Stimulus auf die Leberendothelzellen hingewiesen, bei welchen Mutationen durch Exposition gegen Vinylchlorid verursacht werden. Nach Exposition gegen hohe Konzentrationen von Vinylchlorid ( $1000 \text{ ml/m}^3$ ) wurde bei 25 % der Arbeiter, die Angiosarkome aufwiesen, auch Steatohepatitis, d. h. eine mit einer Entzündung einhergehende Fettleber, festgestellt. Die Autoren sind der Ansicht, dass, falls Steatohepatitis für die Induktion von Angiosarkomen der Leber nach Exposition gegen Vinylchlorid notwendig ist, dieser Wirkungsmechanismus einen „Schwellenwert“ zeigen muss (Cohen et al. 2009).

Herde veränderter Hepatozyten („foci of altered hepatocytes“) entstehen bei inhalativer Exposition vor der Entwicklung der Lebertumoren. Sie werden als präneoplastische Läsionen betrachtet (Bannasch 1986; Goodman et al. 1994; Williams et al. 2000). Auch nach oraler Verabreichung von Vinylchlorid wurde die Erhöhung der basophilen und gemischtzelligen, also der eosinophilen und basophilen Zellen ent-

haltenden Leberherde bei Ratten festgestellt (Til et al. 1991). Prinzipiell zeigt ein gewisser Prozentsatz an Leberherden je nach Dosierung und weiteren experimentellen Bedingungen phänotypische Reversibilität (Bannasch 1986). Der Anteil der Herde, der sich durch Promotion zu Neoplasmen entwickeln kann, liegt bei weniger als 1 zu 1000. Unter hohen Dosierungen, die kompensatorische Zellproliferationen auslösen, ist, wie am Beispiel des Diethylnitrosamins gezeigt wurde, die Entstehung der präneoplastischen Leberherde supralinear (Williams 1989; Williams et al. 2000).

### 3 Toxikokinetik und Metabolismus

Siehe Begründung 1986.

Es wurde gezeigt, dass nur eine kleine Menge des über den Metabolismus von Vinylchlorid entstehenden Epoxids für die Alkylierung der DNA in vivo zur Verfügung steht; die Hauptmenge des Epoxids wird über Konjugation mit Glutathion detoxifiziert (Bolt 2005).

In einer Studie wurden mit Hilfe von zweidimensionaler Flüssigchromatographie, kombiniert mit Elektrospray-Tandem-Massenspektrometrie sowie Gaschromatographie-Massenspektrometrie, zwei Etheno-Addukte des Guanins, 1,N<sup>2</sup>-Ethenoguanin und N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin, im Urin von 13 nicht exponierten Personen bestimmt (Gonzalez-Reche et al. 2002). Die Konzentration der Ethenoguanin-Isomeren im Urin lag im niederen nmol/l-Bereich (< 0,3–8 nmol/l). Diese Ethenoguanine könnten von der DNA-Reparatur herrühren, falls gesichert ist, dass die verschiedenen RNA, die ebenfalls Ethenoprodukte enthalten können, als Quellen ausscheiden (Chung et al. 1996).

Das N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin-Addukt ist in DNA-Hydrolysaten von Leber, Lunge und Nieren Vinylchlorid-exponierter Ratten mittels ähnlicher Analysenmethode (Flüssigchromatographie-Quadrupol-Massenspektrometrie) nachgewiesen worden. Dabei wurde eine Halbwertszeit des Addukts in Leber und Lunge von 150 Tagen und in Nieren von 75 Tagen bestimmt (Mutlu et al. 2010). Die Halbwertszeit für 7-(2-Oxoethyl)guanin wurde mit vier Tagen berechnet, die von 1,N<sup>6</sup>-Ethenoadenin mit 24 Stunden (Swenberg et al. 2011).

Die perkutane Aufnahme von gasförmigem Vinylchlorid ist vernachlässigbar gering. Eine Studie an Rhesus-Affen, die 2 bis 2,5 Stunden lang gegen radioaktiv markiertes Vinylchlorid ganzkörperexponiert waren (außer dem Kopf), ergab bei Konzentrationen von 800 oder 7000 ml/m<sup>3</sup> eine Resorption über die Haut von 0,031 bzw. 0,023 % der Menge an Vinylchlorid, die sich in der Kammer befand. Dies entsprach bei 7000 ml/m<sup>3</sup> 0,787 mg. Die Autoren schätzten, dass ein 90 kg schwerer Mann bei einer zweistündigen Exposition gegen 7000 ml/m<sup>3</sup> 4,75 mg Vinylchlorid über die Haut aufnehmen würde. Dies entspricht etwa der Menge, die bei einer 8-stündigen inhalativen Exposition gegen 0,2 ml/m<sup>3</sup> bei 100%iger inhalativer Resorption aufgenommen werden würde (Hefner et al. 1975). Wird auch die Aufnahme über die Haut auf 8 Stunden bezogen, ist der Anteil der über die Haut aufgenommenen Menge im Vergleich zur inhalativ aufgenommenen ca. 0,01 % und somit vernachlässigbar.

Aus der Körperoberfläche von Affen (3450 cm<sup>2</sup>), der Expositionszeit von 2 Stunden, der Konzentration von 7000 ml/m<sup>3</sup>, der Henry-Konstante von 0,0278 atm·m<sup>3</sup>/mol

(SRC 2013) und der Molmasse von 62,5 g/mol kann die Konzentration von Vinylchlorid in einem wässrigen Film auf der Haut abgeschätzt werden. Daraus kann mit den Modellen von Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) sowie Wilschut et al. (1995) eine Aufnahme über die Haut von 1,15 bis 17 mg berechnet werden. Die Modellberechnungen liegen damit etwas höher als die experimentell bestimmte Aufnahme.

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 4.2 Wiederholte Exposition

In einer Studie wurden die Leberfunktionsparameter von 347 Beschäftigten, die von 1994 bis 1997 gegen Vinylchlorid exponiert waren, erfasst. Es wurden die Enzyme Aspartat-Aminotransferase (AST), Alanin-Aminotransferase (ALT), Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (GGT) und Hepatitis-B-Virus-Antigen (Proteinfragment mit 57 Aminosäuren; HBsAg) und Anti-Hepatitis-C-Virus-Antikörper (Proteinfragment mit 543 Aminosäuren; Anti-HCV) im Serum bestimmt und ultrasonographische Untersuchungen von Leber und Milz durchgeführt. Die Fälle mit Präzirrrose und Zirrhose wurden unter Leberfibrose zusammengefasst. Die Konzentrationen von Vinylchlorid wurden jeweils mittels personengebundener oder stationärer Messung bestimmt und variierten zwischen weniger als 1 ml/m<sup>3</sup> und 80 ml/m<sup>3</sup>. Für 194 Beschäftigte mit hohen kumulativen Expositionen (2400 ml/m<sup>3</sup> × Monat) wurde ein hohes Chancenverhältnis (Odds-Ratio (OR) 5,5; 95 %-KI: 1,7–25,4) für Leberfibrose im Vergleich zu 153 Nicht-Exponierten ermittelt. Die ultrasonographisch ermittelte Leberfibrose stieg signifikant mit der kumulativen Dosis an, wobei von den niedrig Belasteten (n = 153) 2 %, von den gemäßigt Belasteten (n = 97) 5,2 % und den Hochbelasteten (n = 97) 12,4 % betroffen waren. Hepatitis-B- und -C-Virus-Infektionen steigerten bei den betroffenen Hochbelasteten das o. g. OR von 5,5 auf signifikante 10,7 %. Ein weiterer Risikofaktor für Leberfibrose war Übergewicht. Da die Hälfte der Personen, deren Leberfibrose mittels Ultrasonographie entdeckt wurde, keinerlei anomale Leberfunktionstests zeigten, empfehlen die Autoren die Ultrasonographie als zusätzliches Überwachungsinstrument einzusetzen (Hsiao et al. 2004).

In einer weiteren Studie wurde eine Korrelation zwischen Leberzirrhose und kumulativer Vinylchlorid-Exposition festgestellt. Bei 320 Beschäftigten von fünf verschiedenen Vinylchlorid-Produktionsstätten wurde die Leber ultrasonographisch untersucht. Die höchste kumulative Exposition war größer oder gleich 800 ml/m<sup>3</sup> × Jahr. Bei 13 Beschäftigten (4,1 %) wurde eine Leberfibrose diagnostiziert (Hsieh et al. 2007).

Im Gegensatz dazu wurde in der Studie von Maroni und Fanetti (2006) keine Korrelation zwischen der Exposition gegen Vinylchlorid und Veränderungen der Leber-

funktionsparameter festgestellt. In dieser Studie wurden bei 757 Beschäftigten in Vinylchlorid-Produktionsstätten die Leberfunktionsparameter im Blut und die Leber ultrasonographisch untersucht. Die mittlere jährliche Exposition betrug 1 bis 500 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup>.

Im Rahmen einer Fall-Kontrollstudie an 18 Patienten mit Leberkarzinomen und 68 Kontrollpersonen wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen viraler Hepatitis-B-Infektion und Erkrankung an Leberkrebs bei Vinylchlorid-Exposition untersucht. Für HbsAg-Träger, die gegen Vinylchlorid beruflich exponiert waren, wurde im Vergleich zu HbsAg-negativ-Patienten ein höheres Risiko errechnet, an Leberkrebs zu erkranken (Wong et al. 2003). Allerdings ist die Zahl der Fälle zu gering, um eine endgültige Aussage zu treffen. Ähnliche Ergebnisse liefert eine Übersichtsstudie an Vinylchlorid-exponierten Arbeitern (vgl. Abschnitt 4.7.1). In dieser Studie wurde eine additive Wirkung von viraler Hepatitis-Infektion und Vinylchlorid-Exposition auf die Entstehung von Leberkrebs festgestellt (Mastrangelo et al. 2004).

In einer Fall-Kontroll-Studie in China wurde die Beziehung zwischen genetischem Polymorphismus metabolischer Enzyme und Leberschäden bei Vinylchlorid-Beschäftigten untersucht. Die gemessenen Vinylchlorid-Konzentrationen lagen im Bereich von 0,85 bis 48 mg/m<sup>3</sup> (0,35–20 ml/m<sup>3</sup>) (geometrischer Mittelwert 7,11 mg/m<sup>3</sup>). Die berechnete kumulative Exposition war im Bereich von 1047 bis 33 357 mg. Eine kumulative Exposition > 15 000 mg wurde als hoch bezeichnet und eine von < 15 000 mg als niedrig. Die Gruppe der Vinylchlorid-Exponierten umfasste 238 und die der Kontrolle 212 Personen. Es wurden statistisch signifikante Unterschiede in Neurasthenie, pharyngealer Reizung, Leberanomalien (erfasst mit Ultrasonographie) und Hämoglobinveränderungen zwischen den Exponierten und den Kontrollpersonen festgestellt. Leberschäden waren in der hoch exponierten Gruppe signifikant häufiger als in der niedrig exponierten Gruppe. Die univariate Analyse zeigte, dass bei allen Exponierten der CYP2E1 c1c2/c2c2-Genotyp mit Leberschäden assoziiert war (Zhu et al. 2005 a).

Bei 80 % der nicht übergewichtigen, gegen hohe Konzentrationen (1000 ml/m<sup>3</sup>) von Vinylchlorid Exponierten wurde Steatohepatitis, bei 55 % davon Leberfibrose und bei vier Exponierten (20 %) Angiosarkome festgestellt. Bei allen, die Steatohepatitis zeigten, wurde eine Insulinresistenz mit verminderten Adipopektinkonzentrationen, erhöhtem Tumornekrose-Faktor  $\alpha$  und erhöhten Gehalten von Interleukin-1 $\beta$ , -6 und -8 festgestellt. Die antioxidative Aktivität im Serum war vermindert. Die Autoren weisen auf die mögliche Rolle von Steatohepatitis bei der Entwicklung von Vinylchlorid-assozierten Leberangiosarkomen hin (Cave et al. 2010).

### **4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute**

Es liegen keine neuen Daten vor.

### **4.4 Allergene Wirkung**

Es liegen keine Daten vor.

### 4.5 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Daten vor.

### 4.6 Genotoxizität

In Lymphozyten von Vinylchlorid-Exponierten wurden erhöhte Häufigkeiten von DNA-Schäden, Schwesterchromatidaustauschen, Mikronuklei und Chromosomenaberrationen festgestellt (ATSDR 2006). Nachfolgend werden neuere Genotoxizitäts-Studien beschrieben.

#### Mutationen

Bei 468 gegen Vinylchlorid exponierten Arbeitern wurde das Vorkommen von zwei für die Krebsentstehung relevanten Biomarkern für veränderte („mutierte“) Onkoproteine, ras-p21 und p53, in Abhängigkeit von der Exposition analysiert. Im Vergleich zu nicht exponierten Kontrollpersonen betrug das OR für das Auftreten beider Biomarker 7,3 ( $p < 0,05$ ) bei einer Exposition von 40 ml/m<sup>3</sup>-Jahren. Bei 10 bis 40 ml/m<sup>3</sup>-Jahren war das OR 5,7 ( $p < 0,05$ ) und bei  $< 10$  ml/m<sup>3</sup>-Jahren war das OR mit 1,7 nicht mehr statistisch signifikant erhöht. Die Autoren schlussfolgerten, dass Personen mit einer Exposition  $> 40$  ml/m<sup>3</sup>-Jahre ( $> 1$  ml/m<sup>3</sup>) möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Lebertumoren haben, dass aber eine 40-jährige Exposition gegen 0,25 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> (= 10 ml/m<sup>3</sup>-Jahre) kein signifikant erhöhtes Risiko für Lebertumoren verursacht (Brandt-Rauf et al. 2002). Eine Exposition gegen 0,25 ml/m<sup>3</sup> würde somit etwas weniger als einer Verdopplung des Hintergrundrisikos (OR 1,7) für das Auftreten beider Biomarker entsprechen. Bei den Kontrollpersonen waren 16/155, also etwa 10 %, positiv für einen der Biomarker.

Leberkrebs (primäres Leberzellkarzinom und Cholangiokarzinom) gehört in Deutschland zu den seltenen, jedoch häufig zum Tode führenden Tumorerkrankungen. Im Jahr 2013 entfielen insgesamt 1,8 % aller bösartigen Krebserkrankungen in Deutschland auf diese Diagnose. 2 630 Frauen und 6 160 Männer erkrankten daran (Robert Koch Institut 2016). Das Lebenszeitrisiko für Leberkrebs ist deutlich geringer (geschätzt: 47 % Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken (Robert Koch Institut 2016)  $\times 1,8 \% = 0,8 \%$ ) als die Häufigkeit für einen positiven Onkoprotein-Biomarker (10 %, s. o.), somit ist die Veränderung von p53 und ras-p21 ein Marker mit höherer Inzidenz als eine Erkrankung an Leberkrebs.

Im Bestreben, „mutierte“ p53-Antigene und deren spezifische Antikörper im Blut von Vinylchlorid-Arbeitern zu erkennen noch bevor sich ein Angiosarkom manifestiert, wurden 151 exponierte Arbeiter einer italienischen Vinylchloridfabrik (Expositionsbereich: 4 bis 2823 ml/m<sup>3</sup>) sowie 136 angepasste nicht exponierte Personen desselben Betriebs untersucht. Bei den Kontrollpersonen waren keine seropositiven Befunde nachzuweisen. Von den Exponierten zeigten nur drei (2,0 %) ein verändertes p53-Antigen, zwei weitere Arbeiter wiesen nur entsprechend spezifische Antikörper auf (Veränderungen im Zusammenhang mit p53 insgesamt bei 3,3 % der Arbeiter). Die seropositiv getesteten Beschäftigten waren gegen Konzentrationen exponiert, die höher waren als 1000 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup>. Auf der Basis ihrer eigenen Daten be-

zweifeln die Autoren die weitaus höher liegenden Seropositivitätszahlen, welche in anderen Labors bestimmt wurden, und sehen den Wert des p53-Antigens bzw. -Antikörpers als Marker einer Tumorfürdiagnose skeptisch (Mocci und Nettuno 2006).

Bei 251 Vinylchlorid-Arbeitern und 36 Kontrollpersonen in Taiwan wurden im Blutplasma das Asp13-p21-KRAS-Onkoprotein (verwendete Analysetechnik: Westernblotting-Chemolumineszenz) sowie ein „mutiertes“ p53 (Analysetechnik: ELISA), und zwar das Antigen selbst wie auch dessen Antikörper gemessen. Bei 25 von 251 Vinylchlorid-Arbeitern konnte das Asp13-p21-KRAS-Onkoprotein nachgewiesen werden, während keine der Kontrollpersonen dieses Protein aufwies. Von den 95 hoch Exponierten ( $> 480 \text{ ml/m}^3\text{-Monate}$ ) waren 15, von den 156 weniger hoch Exponierten ( $< 480 \text{ ml/m}^3\text{-Monate}$ ) 10 seropositiv. Die 36 Kontrollpersonen waren nicht seropositiv. Nach Berücksichtigung des Alters und des Alkoholkonsums konnte für die stark Exponierten ein OR von 4,8 (95%-KI: 0,8–28), für die weniger stark Exponierten ein OR von 1,2 (95%-KI: 0,1–9,8) errechnet werden. Das Ergebnis wurde als signifikanter linearer Trend zwischen Exposition und positiver Plasma-Reaktion ( $p = 0,001$ ) interpretiert. Dreiunddreißig der 251 Vinylchlorid-Arbeiter (13,2 %) zeigten einen positiven ELISA-Test für p53-Überexpression, davon entfielen 10 % auf positive Antigen-Träger und 3 % auf positive Antikörper-Träger. Somit errechnete sich zwar auch hinsichtlich der p53-Expression nach Berücksichtigung des Alters, des Alkoholkonsums und des Rauchens eine signifikante Abhängigkeit ( $p = 0,032$ ) von der kumulativen Vinylchlorid-Exposition, die Autoren äußern sich jedoch kritisch über die geringe Empfindlichkeit des p53-Antikörpertests, der bestenfalls bei 20 bis 40 % der Patienten mit *TP53*-Mutationen anspreche (Luo et al. 2003).

Das Serum von 225 Vinylchlorid-Exponierten (von 1987 bis 1992) und 111 Kontrollpersonen wurde analysiert. Mit Hilfe des Immunoabsorbent-Tests wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Vinylchlorid-Exposition und dem Biomarker für verändertes p53 im Serum erhalten. Allerdings waren die Expositionsdaten unvollständig, die Confounder wie Rauchen und Alkohol konnten wegen mangelnder Informationen nicht adäquat berücksichtigt werden und die Kontrollpersonen waren Patienten und unterschieden sich somit möglicherweise von der allgemeinen Bevölkerung (Smith et al. 1998).

Bei 15 Patienten, die beruflich gegen Vinylchlorid exponiert waren (mediane kumulative Exposition  $8260 \text{ ml/m}^3\text{-Jahre}$ ; Bereich  $3900\text{--}21\,000 \text{ ml/m}^3\text{-Jahre}$ ; mittlere Expositionszeit 249 Monate), wurden die *K-RAS*-2-Mutationen in Angiosarkomen der Leber analysiert. Bei 8 von 15 Patienten (53 %) wurden heterozygote Mutationen nachgewiesen. Fünf Patienten hatten eine Mutation im Codon 12 und drei im Codon 13. Die häufigsten Veränderungen waren G→A-Transitionen in fünf Leberangiosarkomen; diese verursachen die Substitution von Asparat durch Glycin im p21-Protein. Zusätzlich wurden bei zwei Patienten Mutationen im *K-RAS*-2-Gen im benachbarten nicht-neoplastischen Lebergewebe nachgewiesen (Weihrauch et al. 2002 b).

## Mikronuklei

Entsprechend ihrer kumulativen Exposition wurden 317 gegen Vinylchlorid exponierte Arbeiter, die durchschnittlich  $37 \pm 8$  Jahre alt waren, in Quartile unterteilt (0–0,47; 0,48–1,12; 1,13–6,35  $\text{mg/m}^3\text{-Jahre}$ ). Eine erhöhte Mikronukleus-Häufigkeit in peri-

pheren Blutlymphozyten wurde bei den Exponierten festgestellt ( $0,347 \pm 0,265$  %; 30 Kontrollpersonen:  $0,160 \pm 0,13$  %; 136 nicht gegen Vinylchlorid exponierte Arbeiter der gleichen Firma:  $0,251 \pm 0,196$  %). Diese Mikronukleus-Häufigkeit war bei den exponierten Arbeitern statistisch signifikant höher als bei den Kontrollpersonen. Die BMDL (95-%-Vertrauensgrenze) für eine 10%ige Erhöhung der Mikronukleus-Häufigkeit über das 95-Perzentil der Kontrollpersonen (0,5 %) hinaus betrug  $0,54 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$  ( $0,2 \text{ ml/m}^3\text{-Jahre}$ ) für Männer und  $0,23 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$  ( $0,1 \text{ ml/m}^3\text{-Jahre}$ ) für Frauen, für Männer und Frauen zusammen dagegen  $1,08 \text{ mg/m}^3$  ( $0,4 \text{ ml/m}^3\text{-Jahre}$ ). Die der BMDL für Männer und Frauen zusammen entsprechende Konzentration für eine 40-jährige Exposition entspricht  $0,01 \text{ ml/m}^3$  (Wang et al. 2013). Es ist biologisch nicht plausibel, dass die BMDL für Männer und Frauen getrennt jeweils niedriger sein sollen als die BMDL für beide Gruppen zusammen. Dieser Effekt kommt vermutlich dadurch zustande, dass sich die Konfidenzbereiche vergrößern und damit die BMDL verringert, wenn die Gruppengröße geringer ist. Außerdem wurden Arbeiter, die gegen 0 bis  $0,48 \text{ mg/m}^3\text{-Jahre}$  exponiert waren, mit den Nicht-Exponierten in einer Gruppe zusammengefasst und wie Nicht-Exponierte behandelt. Für die Berechnung der BMDL wurden offenbar nicht die Mittelwerte, sondern die untere Grenze der einzelnen Expositionsquartile verwendet. Insgesamt ist die Validität der berechneten BMDL fraglich.

In einer weiteren Studie wurde mit Hilfe des Mikronukleustests in menschlichen Lymphozyten die genotoxische Wirkung von Vinylchlorid bestimmt. Die Studie wurde an 402 Vinylchlorid-Beschäftigten und 141 Kontrollpersonen durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass die Exposition gegen Vinylchlorid die Mikronukleusrate in den Lymphozyten um den Faktor 3,7 erhöhte. Um die Progression der chromosomalen Schäden zu bestimmen, wurden die Mikronuklei in Lymphozyten der Beschäftigten im Jahr 2004 und erneut im Jahr 2007 gemessen. Die Anzahl der Mikronuklei war im Jahr 2007 höher als im Jahr 2004; dies weist auf eine Korrelation der Entstehung der Mikronuklei mit der Expositionsdauer hin. Auch wurde eine Korrelation der Mikronukleuszahl mit der kumulativen Exposition nachgewiesen. Beschäftigte mit kumulativer Exposition  $> 40\,000 \text{ mg}$  und  $4000$  bis  $40\,000 \text{ mg}$  hatten eine höhere Anzahl Mikronuklei als Beschäftigte mit kumulativer Exposition von  $< 4000 \text{ mg}$  (Ji et al. 2010).

### **Einfluss von Gen- und Enzympolymorphismen**

In der im Folgenden beschriebenen Studie wurde anhand von Lymphoblasten-Zelllinien untersucht, ob zwischen der Exzisionsreparaturleistung für Etheno-Adenosin und einem Schlüsselprotein der Exzisionsreparatur, dem „x-ray cross complementing1“-Protein (XRCC1), das häufig einen Polymorphismus der Aminosäure 399 (Arg > Gln) aufweist, eine Beziehung besteht. Diese sollte sich in der Variabilität der Vinylchlorid-exponierten Personen für mutagene Veränderungen äußern. Um den Grund dieser Variabilität herauszuarbeiten, wurden sieben Lymphoblasten-Zelllinien, die von Vinylchlorid-Arbeitern gewonnen worden waren, näher untersucht. Vier dieser Zelllinien waren homozygote Wildtyp-Linien, drei waren homozygote Polymorphismus-Varianten der Aminosäure in Position 399, (Arg > Gln). Die Zelllinien wurden gegen Vinylchlorid exponiert und die Exzisionsgeschwindigkeit des Etheno-Adenosin-Addukts wurde über einen Zeitraum von 24 Stunden gemessen. XRCC1 hat keine eigene enzymatische Aktivität, wirkt jedoch als Gerüstprotein („scaffold“)

für die Koordinierung des Basenexzisionskomplexes, welcher die Enzyme DNA-Glykosylasen, Apurinendonuklease-1, DNA-Polymerase  $\beta$ , DNA-Ligase III sowie die Poly(ADP-ribose)polymerasen 1 und 2 umfasst. Der o. g. Polymorphismus in Position 399 liegt in der Proteindomäne (Aminosäuren 315–403), die die Aktivität der Poly(ADP-ribose)polymerasen 1 und 2 und die der Apurinendonuklease-1 erst ermöglicht. Strukturänderungen dieser Domäne aufgrund des Polymorphismus (wahrscheinlich aufgrund einer A-T-Transversion) verminderte die DNA-Reparaturkapazität um 50 %. Dieses Ergebnis zeigt nicht nur, dass XRCC1 überhaupt an der Exzision Vinylchlorid-induzierter Addukte beteiligt ist, sondern auch, dass der Träger eines solchen – relativ häufigen – Polymorphismus beim Umgang mit Vinylchlorid einem gesteigerten Angiosarkom-Risiko unterliegt (Li et al. 2009 a).

In einer weiterführenden Studie wurde die Hypothese verfolgt, ob häufig vorkommende Polymorphismen in den DNA-Reparatur-Genen *XRCC1* (s. o.), *ERCC2/XPD* (Gen-Symbol: *ERCC2*; Name des Genprodukts: „TFII basal transcription factor complex helicase XPD subunit“) sowie *CYP2E1* (*c2-Allel*) bei Vinylchlorid-Exponierten die Empfindlichkeit für eine Tumorbildung steigern können. Als Maß für diese Disposition wurde die Mutationshäufigkeit in den Biomarkern *TP53* und *ras-p21* (Gen-Symbol: *RASA1*; Genprodukt: „RAS p21 protein activator“ („GTPase activating protein 1“)) herangezogen. Die Funktion von XRCC1 ist bereits im vorausgehenden Absatz erläutert worden; *ERCC2* kodiert für eine ATP-abhängige 5'-3'-DNA-Helikase, die eine der sieben Komponenten des fundamentalen TFIIH-Transkriptionskomplexes ist und somit die Leistungsfähigkeit der mit der Transkription gekoppelten Nukleotid-Exzisionsreparatur von Ethenoaddukten mitbestimmt. *CYP2E1* katalysiert die Bildung der proximalen Vinylchlorid-Metaboliten Chlorethylenoxid und Chloracetaldehyd. Zur Prüfung der Hypothese wurden von 546 Vinylchlorid-exponierten Arbeitern sowie von 51 nicht exponierten Kontrollpersonen Blutproben genommen und in der Lymphozyten-DNA zunächst die Genotypisierung der häufig polymorphen Codons in den o. g. Genen erarbeitet. Dies geschah unter Einsatz der üblichen Techniken der Polymerase-Kettenreaktion, ausgehend von gezielt entworfenen Startersequenzen, und der Analyse des Längen-Polymorphismus der resultierenden Restriktionsfragmente. Die Codon-gebundenen Polymorphismen folgten dem Abwandlungsprinzip: homozygoter Wildtyp; ein abweichendes Allel (Heterozygotie); beide Allele abweichend (Homozygotie), wobei die Häufigkeiten von Wildtyp-Codons und abweichenden Codons erwartungsgemäß unterschiedlich waren. Als typisches Beispiel werden die Veränderungen im *ERCC2*-Gen wiedergegeben, da für sie die Mutationshäufigkeiten in den Biomarkern als Funktion der kumulativen Vinylchlorid-Belastung herausgearbeitet wurden: Codon 312: Asp-Asp; Asp > Asn; Asn-Asn. Codon 751: Lys-Lys; Lys > Gln; Gln-Gln. Zur Kategorisierung der kumulativen Vinylchlorid-Belastung, ausgedrückt in ml/m<sup>3</sup>-Jahren, wurden die Arbeiter drei etwa gleich großen Teilgruppen zugeordnet: < 1706, 1706 bis 5704, > 5704 ml/m<sup>3</sup>-Jahre. Codon-Veränderungen im DNA-Reparatur-Gen und Mutationshäufigkeit in den Biomarkern wurden in Beziehung gesetzt. So ergab sich für das ausgewählte Beispiel *ERCC2* und dessen homozygot verändertes Codon 751 (Gln-Gln) eine Prävalenzsteigerung im *RASA1*-Biomarker mit einem OR von 1,4 bei < 1706 ml/m<sup>3</sup>-Jahren, ein OR von 3,8 bei 1706– bis 5704 ml/m<sup>3</sup>-Jahren und ein OR von 9,7 bei > 5704 ml/m<sup>3</sup>-Jahren. Dagegen zu setzen sind die Vergleichszahlen für das Wildtyp-Codon 751, (Lys-Lys) mit



OR = 1,0 bei < 1706 ml/m<sup>3</sup>-Jahren, OR = 0,9 bei 1706– bis 5704 ml/m<sup>3</sup>-Jahren und OR = 3,3 bei > 5704 ml/m<sup>3</sup>-Jahren, insgesamt also eine klare Mutationssteigerung im *RASA1*-Gen. Eine qualitativ ähnliche Verknüpfung wurde zwischen dem Codon 399 (Genotypen: Arg-Arg; Arg > Gln; Gln-Gln) des DNA-Reparatur-Gens *XRCC1* und dem Biomarker *TP53* gesehen. Unterließen die Autoren die Staffellung entsprechend der Vinylchlorid-Belastung und setzten nur die Codon-Übergänge von homozygot-Wildtyp zu heterozygot-variant und homozygot-verändert ins Verhältnis zur Mutationsprävalenz der Biomarker, so sahen sie bei dem DNA-Reparatur-Gen *XRCC1* einen statistisch signifikanten Trend für zunehmende Allel-Abweichung beim Biomarker *TP53*. Dasselbe traf für *ERCC2* und den Biomarker *RASA1* zu. Insgesamt zeigte sich aus diesen Befunden, dass Etheno-Addukte in den o. g. Biomarkern (und höchstwahrscheinlich auch in weiteren DNA-Abschnitten) nicht nur durch Basen-Exzisionsreparatur, sondern auch durch transkriptionsgekoppelte Nukleotid-Exzisionsreparatur entfernt wurden, und dass bei Vorliegen zunehmender Allel-Abweichungen vom Wildtyp in häufig polymorphen Codons der untersuchten DNA-Reparatur-Gene die Empfindlichkeit gegenüber Vinylchlorid-induzierten onkogenen Mutationen zunahm. Es ergaben sich sogar supramultiplikative Effekte bei Gen-Gen-Interaktionen, z. B. zwischen *CYP2E1* c2- und *ERCC2*-Polymorphismen (Li et al. 2009 b).

In einer weiteren Studie wurde geprüft, ob sich bestimmte Polymorphismen des mikrosomalen Epoxid-Hydrolase-Gens hinsichtlich der Enzymaktivität auswirkten, und diese wiederum – sofern unterschiedlich – den Entgiftungsmetabolismus des Vinylchlorids beeinflussten. So wurden in Lymphozytenproben von 211 französischen Vinylchlorid-exponierten Arbeitern die Codons 113 und 139 des mikrosomalen Epoxid-Hydrolase-Gens untersucht. Hinsichtlich des Codons 113 waren 123 (58 %) der Probanden homozygot (Tyr/Tyr) („Wildtyp“), 63 (30 %) waren heterozygot (Tyr/His) und 25 (12 %) waren homozygot-variant (His/His). Bezüglich des Codons 139 waren 136 (64 %) der 211 Probanden homozygot (His/His) („Wildtyp“), 69 (33 %) heterozygot (His/Arg) und 6 (3 %) homozygot-variant (Arg/Arg). In-vitro-Analysen der den Polymorphismen entsprechenden Enzymvarianten ließen sich im Wesentlichen drei Aktivitätsgruppen zuordnen, je einer Gruppe mit niederer, mittlerer und hoher Aktivität. Die unterschiedliche Enzymaktivität spiegelte sich jedoch nicht in der Mutationshäufigkeit der als Biomarker benutzten Gene *RAS-p21* und *TP53* wieder. Auch zeichnete sich kein signifikanter Trend ab. Die Ergebnisse zeigten, dass die Polymorphismen der mikrosomalen Epoxid-Hydrolase die Empfindlichkeit gegenüber den von Vinylchlorid ausgehenden mutagenen Effekten nicht entscheidend beeinflusst (Li et al. 2005 a).

In einer weiteren Studie wurde an der gleichen Kohorte der 211 Vinylchlorid-Exponierten (s. o.) die entgiftende Aktivität der verschiedenen polymorphen Glutathion-S-Transferasen *GSTM1* (Glutathion-S-Transferase Mu 1), *GSTT1* (Glutathion-S-Transferase theta 1) und *GSTP1* (Glutathion-S-Transferase P oder -P1-1) bestimmt; in der Erwartung, dass im Phase-II-Metabolismus Chlorethylenoxid von den genannten Glutathion-S-Transferasen mit unterschiedlicher Effektivität konjugiert (d. h. abgefangen) würde und damit auch mutagene Ethenoadenin-Addukte im *TP53*-Gen, das als Biomarker diente, in unterschiedlicher Menge gebildet würden. Dabei ist wichtig zu wissen, dass niedrige Glutathion-S-Transferase-Aktivitäten relativ häufig auf *GSTM1*-Null-, *GSTT1*-Null- und *GSTP1b*(Ile-Val)-Allelen beruhen.

Die polymorphen GST-Varianten allein hatten keinen signifikanten unabhängigen Einfluss auf den *TP53*-Biomarker. Somit schieden sie als Grund für die interindividuellen Schwankungen hinsichtlich Vinylchlorid-induzierter DNA-Schäden bei den Vinylchlorid-Arbeitern aus.

Wurde jedoch der gleichzeitig existierende Polymorphismus des XRCC1-Proteins berücksichtigt (*XRCC1*-Gen: „x-ray cross complementing-1“-Gen; wobei es genügte, dass von beiden Allelen des Gens nur eines den bekannten ArgGln-Übergang im Codon 399 trug), so ergaben sich für dessen Kombinationen mit GSTM1Null (55 % der Arbeiter) plus GSTT1Null (14 % der Arbeiter) eine erhebliche Mutationsänderung für den benutzten *TP53*-Biomarker: Das OR stieg auf 8,4 (95%-KI: 1,3–54,0) bezogen auf den Kontrollwert von 1,0, der der Kombination der Wildtyp-Formen von XRCC1+GSTM1+GSTT1 zugeordnet worden war. Arbeiter des den hohen OR-Wert bedingenden Genotyps wären folglich als wesentlich stärker gefährdet anzusehen (Li et al. 2005 b).

In einer Kohorte von 597 Vinylchlorid-Beschäftigten wurde eine positive Assoziation zwischen der kumulativen Vinylchlorid-Exposition und den Biomarkern für Mutationen an *RAS-p21* und *-p53* festgestellt. Die CYP2E1-Variante mit einem c2-Allel, die eine hohe Aktivität aufweist, war signifikant assoziiert mit einem oder beiden Mutationsbiomarkern. Die Effekte des c2-Allels und die der Vinylchlorid-Exposition waren additiv. Für den GSTT1-Nullstatus wurde eine erhöhte, aber keine statistisch signifikante Assoziation mit den Mutationsbiomarkern nachgewiesen (Schindler et al. 2007).

Die Beziehung zwischen Polymorphismen des DNA-Reparaturgens *XPD* und DNA-Schäden wurde bei 106 männlichen und 44 weiblichen Vinylchlorid-Exponierten bestimmt. Die Vinylchlorid-Konzentrationen lagen im Bereich von 0,18 ml/m<sup>3</sup> (0,50 mg/m<sup>3</sup>) bis 108,3 ml/m<sup>3</sup> (302,16 mg/m<sup>3</sup>) mit einem geometrischen Mittel von 2,56 ml/m<sup>3</sup> (7,15 mg/m<sup>3</sup>). Die mittlere Expositionsdauer betrug 12,1 Jahre. Unter Berücksichtigung der Werte der alveolären Retention und Ventilation, der monatlichen mittleren Expositionskonzentration an den Arbeitsplätzen sowie der individuellen Expositionsdauer wurde die gesamte aufgenommene Menge von Vinylchlorid für jeden Exponierten berechnet. Die DNA-Schäden in peripheren Lymphozyten wurden mit Hilfe von Einzelzell-Gelelektrophorese (Comet-Assay) bestimmt. Die genomische DNA der Lymphozyten wurde für die Bestimmung der Genotypen der *XPD*-Allele verwendet. Es zeigte sich, dass die Genotypen *XPD* 751 Lys/Gln und Gln/Gln mit DNA-Schäden korreliert waren. Die gegen mehr als 10 000 mg Vinylchlorid Exponierten, welche die *XPD*-Genotypen Asp/Asn und Asn/Asn aufwiesen, hatten weniger DNA-Schäden als die anderen Vinylchlorid-Exponierten (Zhu et al. 2005 b).

In der im Folgenden beschriebenen Studie sollte ein möglicher Zusammenhang zwischen normalerweise vorkommenden Polymorphismen in den Zellzyklus-regulierenden Genen *TP53* (Tumorsuppressor-Protein p53), *CDKN1A* („*p21*“; Inhibitor der Cyclin-abhängigen Kinasen 2 und 4, der die Zellzyklus-Progression am G<sub>1</sub>-Kontrollpunkt reguliert), *CCND1* (Cyclin D1, Aktivator des Zellzyklus-Übergangs von G<sub>1</sub> nach S) und der Vinylchlorid-induzierten Mikronukleusbildung aufgezeigt werden. Hierfür wurden bei 183 Beschäftigten (116 Männer und 67 Frauen) eines chinesischen Vinylchlorid-Polymerisationsbetriebs, die mindestens ein Jahr lang gegen die Chemikalie exponiert waren (keine Angaben über die Expositionshöhe),

zunächst anhand von Lymphozyten des Blutes Genotypen und Allele (WW = Wildtyp homozygot; WM = Wildtyp/mutiert, heterozygot; und MM = mutiert homozygot) herausgearbeitet. Bei der experimentellen Prüfung auf Mikronuklei mittels Stimulation der Lymphozyten mit Phythämagglutinin und Abbremmung der Zytokinese im Zweikern-Stadium („cytokinesis-block micronucleus assay“) zeigte sich eine Erhöhung der Mikronukleusausbeute bei den Fällen von G > A-Polymorphismus im Intron 6 des *TP53*-Gens (mit den Genotypen WM sowie WM einschließlich MM) und auch dem Arg72Pro-Polymorphismus (Genotyp WM) desselben Gens. Die Erhöhung ergab sich aus dem Vergleich mit den Fällen, bei denen die entsprechenden Allele Wildtyp-homozygot waren. Die Autoren ordneten den mutierten Allelen des Introns 6 des *TP53*-Gens ein funktionelles Defizit in der DNA-Reparaturkapazität zu und erwarteten eine entsprechende DNA-Schädigungshöhe bei Exposition gegen Vinylchlorid. Weiterhin untersucht wurden die mutierten Allele im Intron 3 des *TP53*-Gens, im Exon 3 des *CDKN1A*-Gens, die zum Arg31Ser-Übergang führende Veränderung des *CDKN1A*-Gens sowie die den A870G-Austausch bedingende Änderung des *CCND1*-Gens. Alle diese Polymorphismen schlugen sich nicht in einer veränderten Mikronukleushäufigkeit nieder. Unabhängig vom G > A-Polymorphismus im Intron 6 des *TP53*-Gens beobachteten die Autoren erhöhte Mikronukleusbildung bei Vinylchlorid-exponierten Frauen im Vergleich zu Männern und ein Ansteigen induzierter Mikronuklei mit dem Alter. Die Gegenüberstellung von hoher und niederer Expositionsdosis hinsichtlich der Mikronukleusausbeute deckte entgegen der Erwartung keine signifikante Differenz auf. In der Zusammenschau wird die Ansicht vertreten, dass die Wertung genotoxischer Effekte der Vinylchlorid-Exposition beim Menschen allein aufgrund des zytogenetischen Markers „Mikronuklei“ unzureichend ist. Vielmehr sollten auch individuelle demographische Faktoren hinzugezogen werden (Qiu et al. 2008).

Die Mikronukleushäufigkeit war bei Personen mit der homozygoten Variante *CYP2E1 c1/c2* und den homozygoten oder heterozygoten Varianten *XRCC1Arg280/His* signifikant höher als bei Personen, die Wildtyp-homozygot waren. Auch Polymorphismen der Gene *GSTP1* und *ALDH2* hatten Einfluss auf die Mikronukleushäufigkeit (Ji et al. 2010).

### Fazit

Vinylchlorid kann bei Exponierten die Mutationen in den Onkogenen *ras-p21* und *-p53*, die DNA-Schäden im Comet-Assay und die Anzahl von Mikronuklei in Lymphozyten erhöhen. Polymorphismen im *CYP2E1-Gen*, die zu einer erhöhten Aktivität von CYP2E1 und damit zur Bildung von Chlorethylenoxid führen, sind mit einer erhöhten Mutationshäufigkeit bei diesen beiden Onkogenen assoziiert. Polymorphismen der Glutathiontransferasen-M1 und -T1, die die Enzymaktivität und damit die Entgiftung des Epoxids verringern, führen zu erhöhten Mutationshäufigkeiten von *TP53*. Polymorphismen von DNA-Reparaturgenen können die Mutationen im *TP53*- und im *RASAI*-Gen steigern. Personen mit einem oder mehreren dieser „ungünstigen“ Enzypolymorphismen können einem erhöhten Risiko für DNA-Schäden, Mikronukleusbildung, Mutationen in Onkogenen und damit auch für Tumoren in der Leber unterliegen.

## 4.7 Kanzerogenität

Vinylchlorid ist ein Humankanzerogen (Begründung 1986) und induziert hauptsächlich Angiosarkome der Leber, aber auch hepatozelluläre Karzinome. Angiosarkome sind eine sehr seltene Tumorart in der Allgemeinbevölkerung mit einer Inzidenz von 0,1 pro 1 Million pro Jahr (Ward et al. 2001). Frühere epidemiologische Studien haben auch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Vinylchlorid-Exposition und Hirntumoren gezeigt; dies wurde jedoch in einer Meta-Analyse (Boffetta et al. 2003) nicht bestätigt.

### 4.7.1 Fallstudien

Bei einem Arbeiter, der in den Jahren zwischen 1957 und 1965 mit dem Polymerisationsautoklavieren von Vinylchlorid beschäftigt war, wurde im Jahr 2008 ein Leberangiosarkom diagnostiziert. Die Latenzzeit dieser Tumorart betrug damit etwa 50 Jahre (Bolt 2009). Dies unterstützt frühere Befunde über die lange Latenzzeit der Entstehung der Angiosarkome nach Exposition gegen Vinylchlorid (Kielhorn et al. 2000).

Zwei Beschäftigte eines Friseurbetriebes waren im Zeitraum von 1966 und 1973 für 4 bis 5 Jahre gegen Haarsprays, die Vinylchlorid enthielten, exponiert. Im Jahr 2003 wurden bei ihnen Angiosarkome der Leber festgestellt. Die geschätzten Spitzenkonzentrationen waren zwischen 129 und 1234 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> (Infante et al. 2009).

### 4.7.2 Fall-Kontroll-Studien

In einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie wurden 38 Patienten mit Lungenkrebs aus einer Kohorte von 1658 Vinylchlorid-Beschäftigten mit 224 Kontrollpersonen ohne Krebserkrankung verglichen. Es wurde eine 20%ige Erhöhung des Risikos für Lungenkrebs für jedes zusätzliche Jahr als PVC-Beschäftigter ermittelt. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte jedoch nicht festgestellt werden (Mastrangelo et al. 2011).

Für 691 männliche und 588 weibliche Patienten mit histologisch diagnostizierten Nierenzellkarzinomen wurde an Hand der Auswertung von Daten aus Fragebögen ein erhöhtes OR von 2,0 (95%-KI: 1,2–3,3) für die Patienten festgestellt, die gegen Vinylchlorid exponiert waren (Lewis und Rempala 2003).

Mit beachtlichem Aufwand wurde in einer großen Fall-Kontroll-Studie der Frage nachgegangen, ob die Exposition gegen Vinylchlorid zu Lungenkrebs führt. Unter der Federführung der IARC waren 15 Kliniken aus den ost- und zentraleuropäischen Ländern Rumänien, Ungarn, Polen, Slowakei, Tschechien sowie aus den Städten Moskau und Liverpool beteiligt, allesamt Länder bzw. Landesteile, die für besonders hohe Lungenkrebsmortalität bekannt sind. In den genannten Zentren wurden insgesamt 2861 neue Lungenkrebsfälle unter dem begründeten Verdacht der Vinylchlorid-Exposition diagnostiziert; diesen wurden 3118 angepasste Kontrollfälle (meist aus denselben Kliniken) gegenübergestellt. Die Krebspatienten beantworteten in persönlichen Interviews und bis zu 18 Fragebögen die Einzelheiten bezüglich der verrichteten Chemiarbeiten und ihrer zeitlichen Ausdehnung. Für Krebs- und Kontrollfälle wurden die Rauchgewohnheiten nach 10 Intensitätsstufen des Rauchens

kategorisiert. Das Chancenverhältnis für Lungenkrebs (OR) der Personen, die jemals gegen Vinylchlorid exponiert waren, betrug 1,05 (95 %-KI: 0,68–1,62). Wurden nur die Arbeitsplätze berücksichtigt, für die die Exposition in hohem Maße gesichert war, so errechnete sich ein OR von 1,23 (95 %-KI: 0,64–2,37). Die Analyse auf Basis von Expositions-dauer bzw. kumulativer Exposition zeigte eine geringe nicht signifikante Risikosteigerung nur bei den Arbeitern, die einer besonders langen und hohen Exposition ausgesetzt waren. Dieses Ergebnis änderte sich nur geringfügig, wenn eine 20-jährige Latenzzeit unterstellt wurde. Auch ließ sich trotz des leicht angestiegenen Risikos der Hochexponierten kein steigender Dosis-Wirkungs-Trend errechnen, unabhängig von der Wahl des Belastungsindex (Scélo et al. 2004).

### 4.7.3 Kohortenstudien

In einer multizentrischen Studie aus vier Staaten (Italien, Norwegen, Schweden und UK) wurde die Krebsmortalität von insgesamt 12 700 Arbeitern aus 19 Vinylchlorid-Betrieben erfasst. Bei 11 der Betriebe waren die Arbeiter gegen eine Mischung von monomerem und polymerem Vinylchlorid exponiert; in zwei Betrieben nur gegen monomeres Vinylchlorid. Fünf weitere Betriebe produzierten PVC und in einem Betrieb wurde PVC verarbeitet. Es wurden 22 Gruppen auf der Basis einer „Job exposure matrix“ gebildet. Zur Exposition von 9775 Arbeitern lagen quantitative Angaben vor. Insgesamt wurden 2664 Todesfälle (alle Ursachen) registriert (SMR 0,85; 95 %-KI: 0,82–8,88) und 883 Todesfälle an malignen Neoplasien (SMR 0,99; 95 %-KI: 0,82–0,88). Das SMR für Leberkrebs (53 Todesfälle) war 2,40 (95 %-KI: 1,80–3,14). Insgesamt traten 71 Lebertumoren auf, davon 37 Angiosarkome, 10 hepatozelluläre Karzinome und 24 andere Lebertumoren. Für die Lebertumoren und die Angiosarkome ergab sich eine mit der kumulativen Exposition zunehmende Häufigkeit. Das SMR für Tumoren des Gehirns war 0,93 (95 %-KI: 0,60–1,39), für Lungenkrebs 0,95 (95 %-KI: 0,84–1,07), für Weichteil-Sarkome 1,89 (95 %-KI: 0,69–4,11), für non-Hodgkin-Lymphome 1,19 (95 %-KI: 0,78–1,75) und für maligne Melanome 1,60 (95 %-KI: 0,90–2,65) (Ward et al. 2001).

In einer Metaanalyse von acht unabhängigen multizentrischen Studien aus den USA, Kanada, Europa, der früheren UdSSR, China und Taiwan wurde die Krebsmortalität von insgesamt 43 810 Arbeitern aus mehr als 90 Vinylchlorid-Betrieben erfasst. In dieser Meta-Analyse ist auch die Studie von Ward et al. (2001) enthalten. Die Arbeiter waren mit der Herstellung von Vinylchlorid-Monomeren sowie dessen Polymerisation befasst. In den zugrundeliegenden Studien waren leider weder direkte Expositionsmessungen für Vinylchlorid noch für weitere produktionsbedingte Stoffe, wie Polyvinylchlorid-Staub oder Additive, vorgenommen worden. Berechnet wurden standardisierte Mortalitätsverhältnisse (Meta-SMR) und deren 95 %-Vertrauensbereiche. Die Kriterien für die Einbeziehung der einzelnen Personen in die Studie waren weit gefasst; berücksichtigt wurden z. B. die einjährige Beschäftigungsdauer während vorgegebener Beobachtungsintervalle (u. a. 1955–1986; 1942–1972), aber auch nicht eigens definierte Beschäftigungszeiten während variierender Zeiträume. Auch die Zeitspannen der Nachverfolgung („years of follow-up“) unterschieden sich: Sie deckten Zeiträume von wenigen Jahren bis zu mehreren Jahrzehnten ab, endeten aber spätestens im Jahr 1997. Bei den 43 810 exponierten Arbeitern wurden

insgesamt 2079 Krebstodesfälle registriert. Diese Zahl ist nahezu identisch mit der Fallzahl, die von einer vergleichbaren nicht-exponierten Population zu erwarten ist (SMR 1,01; 95-%-KI: 0,95–1,08). Alle sechs der acht Studien, bei denen SMR-Werte für Leberkrebs ermittelt werden konnten, zeigten eine signifikante Steigerung, wobei von den 133 Leberkrebs-Todesfällen der beiden großen multizentrischen Studien aus den USA und Europa in 65 Fällen Angiosarkome nachgewiesen wurden. Die übrigen 68 Todesfälle durch Leberkrebs umfassten histologisch bestätigte hepatozelluläre Karzinome bzw. Leberkarzinome anderer, jedoch bekannter Histologie. Wurden sämtliche Leberangiosarkome außer Betracht gelassen, ergab sich für die übrigen Formen an Leberkrebs ein Meta-SMR-Wert von 1,35 (95-%-KI: 1,04–1,77). Signifikant war darüber hinaus der Meta-SMR-Wert für Weichteil-Sarkome (2,52; 95-%-KI: 1,56–4,07). Für Todesfälle an Tumoren des Gehirns und des Zentralnervensystems wurde ein knapp nicht-signifikanter Meta-SMR-Wert errechnet, wobei insbesondere die große multizentrische Studie aus den USA (Mundt et al. 2000) mit dem SMR-Wert von 1,42 (95-%-KI: 1,00–1,97) die Anhebung des Wertes dominierte. Keine Steigerung an Todesfällen war bei Lungenkrebs zu verzeichnen. Die Autoren ziehen aus ihrer Arbeit den Schluss, dass bei Vinylchlorid-Arbeitern nicht nur die bekannte Risikosteigerung für Angiosarkome der Leber gegeben ist, sondern auch eine Risikosteigerung für hepatozelluläre Karzinome und Weichteil-Sarkome. Darüber hinaus äußern sie den Verdacht einer zu restriktiven Zuordnung („underdiagnosis“) der Lebertumoren zur (Unter-)Gruppe der Leberangiosarkome. Erhöhte Sterblichkeit durch Krebs an Lunge, Gehirn sowie am lymphatischen und hämatopoetischen System halten die Autoren auf der Basis ihrer Metaanalyse nicht für ausgeschlossen (Boffetta et al. 2003).

Nach dieser Meta-Analyse sind noch weitere Kohortenstudien publiziert worden.

In einer seit 1940 beobachteten Kohorte von Chemiebetriebsarbeitern dreier Chemiewerke in West Virginia, USA, wurde für den Zeitraum von 1940 bis Ende 1999 die Krebssterblichkeit verfolgt. Im Wesentlichen handelte es sich um 30 974 Männer, darunter 22 673 (73,2 %) Teilzeitbeschäftigte, 7044 (22,7 %) fest Angestellte und 1258 (4,1 %) Personen, deren Anstellungsverhältnis nicht eruiert werden konnte. Diese Arbeiter waren hauptsächlich mit der Produktion von Vinylchlorid-Monomer befasst. Expositionsmessungen wurden nicht vorgenommen, allein die Beschäftigungszeit, aufsummiert zu Arbeitsjahren mit je vier Vollzeit-Arbeitstagen pro Woche, diente als Belastungsparameter, wobei der spezielle Arbeitsplatz variieren konnte. Bei den 30 974 erfassten Personen ergab sich folgende Aufschlüsselung der Gesamtarbeitszeit: < 1 Jahr: ca. 25 %; 1 bis 4 Jahre: ca. 22 %; 5 bis 14 Jahre: ca. 19 %; ≥ 15 Jahre: 34,5 %. Trotz dieser zeitlichen Differenzierung wurden die SMR für die Kohorte als Ganzes berichtet. Auf diese Weise ergaben sich erhöhte SMR-Werte für Lymphosarkome und Retikulosarkome (54 Fälle; SMR 139; 95-%-KI: 115–144) sowie für eine Kategorie „alle anderen malignen Neoplasien“ (328 Fälle; SMR 129; 95-%-KI: 115–144). Auch der Wert für Todesfälle durch Krebs der Leber und Gallenwege war erhöht, allerdings verfehlte er knapp die Signifikanzgrenze (86 Fälle; SMR 118; 95-%-KI: 95–146). Auch wurden nach Aussage der Autoren mehr Todesfälle an Krebs der Niere und der Haut beobachtet als zu erwarten waren, wenngleich auch bei diesen keine Signifikanz erreicht wurde. Insgesamt waren die erhöhten SMR-Werte überwiegend bei den Teilzeitbeschäftigten zu finden. Die von den Autoren selbst eingeräumten

Nachteile dieser weiterführenden („follow-up“) Mortalitäts-Kohortenstudie sind das Fehlen von Angaben über mögliche Störfaktoren, wie etwa die Exposition gegen spezifische Chemikalien, sowie fehlende Angaben über Lebensgewohnheiten, darunter das Rauchen und der Alkoholkonsum. Die Stärke der Studie wird in der nahezu vollständigen Erfassung der Kohorte (95 % der anfänglichen Teilnehmer) bei der Weiterbeobachtung gesehen (Burns et al. 2006).

In einer Reanalyse wurde mit Hilfe der Poisson-Regression die Mortalität von 1658 männlichen Arbeitern, beschäftigt mit der Produktion von Vinylchlorid und Polyvinylchlorid, für die Zeitperiode von 1972 bis 1999 analysiert. Als Referenzgruppe dienten Techniker und Angestellte des gleichen Betriebs. Es wurde eine signifikant erhöhte Mortalität durch alle Todesursachen bei allen Arbeitern (RR 1,55; 95%-KI: 1,03–2,35; 229 Todesfälle), bei Polyvinylchlorid (PVC)-Arbeitern bei der Verpackung (RR 1,72; 95%-KI: 1,04–2,83; 49 Todesfälle) und Polyvinylchlorid-Arbeitern bei der Produktion (RR 1,71; 95%-KI: 1,09–2,67; 72 Todesfälle) festgestellt. Die Fälle mit Angiosarkomen der Leber war bei den Autoklaven-Arbeitern (RR 9,57; 95%-KI: 3,71–24,68; 7 Todesfälle) und kardiovaskuläre Erkrankungen bei den PVC-Arbeitern in der Verpackung (RR 2,25; 95%-KI: 1,08–4,70; 12 Todesfälle) erhöht. Die beobachteten Todesfälle durch Tumoren des lymphohämatopoetischen Systems, durch Leukämien und Lymphome betrugen in der Gruppe der Arbeiter in der PVC-Verpackung 4, in der Gruppe der Beschäftigten in der PVC-Produktion 4 und in der Gruppe der anderen Arbeitern (Angestellte in den restlichen 24 verschiedenen Abteilungen) 6 (Gennaro et al. 2008).

Eine retrospektive Kohortenstudie zeigte einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Vinylchlorid und hepatozellulären Karzinomen, Leukämie und Tumoren des lymphohämatopoetischen Systems. Die SMR-Werte für 3336 männliche Vinylchlorid-Beschäftigte in Taiwan wurden ermittelt. Alle Beschäftigten wurden vor 1994 angestellt, davon 36,95 % vor 1976, als die Vinylchlorid-Konzentrationen noch sehr hoch waren (keine quantitativen Angaben). Die mittlere Beschäftigungszeit betrug 16,9 Jahre. Die Mortalität durch Leberkrebs war im Zeitraum von 1989 bis 1994 signifikant erhöht (SMR 1,90; 95%-KI: 1,01–3,25), erreichte im Zeitraum von 1991 bis 1996 einen Höhepunkt (SMR 2,31; 95%-KI: 1,39–3,61) und war nicht mehr signifikant erhöht für den Zeitraum von 1994 bis 1999 (SMR 1,42; 95%-KI: 0,80–2,34). Die Mortalität durch Leukämie war im Zeitraum von 1984 bis 1989 signifikant erhöht (SMR 3,24; 95%-KI: 1,24–17,53), erreichte von 1985 bis 1990 einen Höhepunkt (SMR 7,56; 95%-KI: 2,06–19,35) und war von 1991 bis 1996 nicht mehr signifikant erhöht (SMR 3,24; 95%-KI: 0,39–11,69). Die Mortalität durch lymphohämatopoetische Tumoren zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die Mortalität durch Leukämie. In dieser Studie wurde keine erhöhte Mortalität durch Gehirn- und Lungenkrebs beobachtet. Angaben zu Expositionskonzentrationen von Vinylchlorid fehlen (Hsieh et al. 2011).

In einer Kohortenstudie an 12 430 Arbeitern, die gegen Chloropren oder Vinylchlorid exponiert waren, wurde weder ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch alle Krebsarten noch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch Lungen- und Leberkrebs bei den gegen Vinylchlorid Exponierten festgestellt (Marsh et al. 2007). Es gibt keine Angaben zur Expositionshöhe aber die Autoren vermuten dass die negativen Befunde auf der relativ niedrigen Exposition gegen Vinylchlorid basieren.

Ein Update einer US-amerikanischen Kohorte bezüglich Krebssterblichkeit bei Vinylchlorid-Exponierten zeigte eine Abhängigkeit der Inzidenz von Angiosarkomen der Leber und des hepatozellulären Karzinoms durch die kumulative Exposition. Es traten insgesamt bei etwa 10 000 Exponierten 63 Fälle von Angiosarkomen der Leber und 32 hepatozelluläre Karzinome auf. Die Exponierten wurden anhand ihrer kumulativen Vinylchloridexposition ( $< 63 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$ ;  $63\text{--}287 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$ ,  $287\text{--}865 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$ ,  $865\text{--}2271 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$ ,  $\geq 2271 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) in 5 Gruppen eingeteilt. In diesen Gruppen traten 0, 1, 3, 9 bzw. 50 Fälle mit Angiosarkomen der Leber auf, sowie 3, 3, 1, 4 bzw. 21 Fälle mit hepatozellulärem Karzinom. Als Referenzgruppe wurden beim Angiosarkom die Personen mit den drei niedrigsten kumulativen Expositionen herangezogen, also 4 Fälle. Für das hepatozelluläre Karzinom war die niedrigste Expositionsgruppe die Referenzgruppe. In der Gruppe mit der Exposition von  $\geq 865 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$  betrug das Hazard-Ratio für Angiosarkome 36,3 und für hepatozelluläre Karzinome 5,3. Die Autoren sind der Ansicht, dass das Risiko für Angiosarkome bei einer Exposition unter  $250 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$  nicht erhöht ist, da nur ein Fall auftrat. Das Risiko für hepatozelluläre Karzinome war bis  $1000 \text{ ml/m}^3 \times \text{Jahre}$  nicht erhöht (Mundt et al. 2017).

Auf den Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Vinylchlorid und der Inzidenz an Angiosarkomen der Leber wird in Abschnitt 5.8 detailliert eingegangen.

Zusammenfassend zeigen auch die neueren Studien eine Korrelation zwischen der Exposition gegen hohe Vinylchlorid-Konzentrationen und Angiosarkomen und geben zusätzlich Hinweise auf eine Korrelation zwischen der Vinylchlorid-Exposition und den hepatozellulären Karzinomen und Weichteilsarkomen wie möglicherweise auch Tumoren des lymphohämatopoetischen Systems.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Je 100 weiblichen und männlichen Wistar-Ratten wurde Vinylchlorid in Dosen von 0; 0,014 oder 0,13 mg/kg KG und Tag und je 50 männlichen und weiblichen Ratten eine Dosis von 1,3 mg/kg KG und Tag lebenslang (160 Wochen) mit der Nahrung verabreicht. Die Mortalität war nur bei den Hochdosis-Tieren nach 149 Wochen statistisch signifikant höher als bei den Kontrolltieren. Die Körpergewichte und die Futteraufnahme waren bei allen Tieren ähnlich. Auch der Glutathionspiegel in der Leber war bei allen Tieren in der 40. und 80. Woche ähnlich. Bei den weiblichen Ratten wurde eine konzentrationsabhängige und statistisch signifikante Erhöhung basophiler präneoplastischer Leberherde von 9 % und 39 % bei den Hochdosis-Tieren festgestellt. Die Autoren geben an, dass bei drei im eigenem Institut früher durchgeführten Experimenten die Inzidenzen der basophilen Leberherde bei den weiblichen



Kontrolltieren zwischen 12 und 17 % lagen, sodass unter Berücksichtigung dieser Daten die leichte Erhöhung der basophilen Leberherde bei den weiblichen Tieren der niedrigen und mittleren Dosis wahrscheinlich von keiner toxikologischen Relevanz ist. Indes reichte die Inzidenz der basophilen Leberherde in den Kontrolltieren von vier parallel zu der besprochenen Studie durchgeführten Studien von 0 bis nur zu 8 %. Auf der Basis dieser Daten kann kein NOAEL für die Entstehung von basophilen Leberherden der weiblichen Ratten abgeleitet werden. Auch die Summe aller präneoplastischen Herde, inklusive der klarzelligen, gemischtzelligen und eosinophilen war bereits bei weiblichen Ratten, die mit der Dosis von 0,014 mg/kg KG und Tag behandelt wurden, statistisch signifikant erhöht ( $p = 0,031$ ). Bei männlichen Ratten dagegen traten statistisch signifikant erhöhte basophile und klarzellige Herde erst bei Verabreichung der hohen Dosis von 1,3 mg/kg KG und Tag auf. Weiter wurden bei den Tieren beiderlei Geschlechts der Hochdosisgruppe eine statistisch signifikante Zunahme des Leberzell-Polymorphismus und bei den weiblichen Tieren eine erhöhte Inzidenz von Leberzysten (keine näheren Angaben über die Natur dieser Zysten) festgestellt (vgl. Tabelle 3). Die Inzidenz der Leberneoplasien war nur bei den männlichen und weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe statistisch signifikant erhöht (Til et al. 1991; vgl. Abschnitt 5.7). In dieser Studie wurde kein NOAEL für die Veränderungen in der Leber identifiziert.

Eine Benchmark-Berechnung für den Endpunkt „basophile Leberherde“ bei den weiblichen Tieren ergibt keine verlässlichen Werte: Die BMD liegt etwa bei 0,0002 mg/kg KG, die BMDL bei  $10^{-8}$  mg/kg KG. Die US EPA hat ebenfalls keine BMD-Berechnung für diesen Endpunkt durchgeführt und diesen Effekt auch nicht für die Ableitung des NOAEL für die nicht-kanzerogenen Endpunkte verwendet, sondern ist hierfür vom Endpunkt „Leberzellpolymorphismus“ mit einem NOAEL von 0,13 mg/kg KG ausgegangen. Das entspricht laut US EPA 2,5 mg/m<sup>3</sup> für den Menschen bei Lebenszeitexposition (US EPA 2000), bei Arbeitslebenszeit-Exposition ( $\times 75/40$  Jahre  $\times 52/48$  Wochen  $\times 7/5$  Tage/Woche  $\times 20$  m<sup>3</sup>/10 m<sup>3</sup>)  $14 \text{ mg/m}^3 = 5,5 \text{ ml/m}^3$ .

### 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Es liegen keine neuen Daten vor.

### 5.4 Allergene Wirkung

Es liegen keine neuen Daten vor.

**Tab. 3** Häufigkeit von Leberveränderungen<sup>a)</sup> bei Wistar-Ratten nach oraler Exposition gegen Vinylchlorid (Til et al. 1991)

	Dosis (mg/kg KG und Tag)									
	♂					♀				
	0	99	0,014	0,13	1,3	0	98	100	0,13	1,3
Anzahl der untersuchten Ratten	99	99	99	99	49	98	96	49	96	49
klarzellige Leberherde										
ein Herd oder wenige Herde	12	9	8	16*	4	5	3	13*		
mehrere Herde	0	0	0	3*	0	0	0	6*		
basophile Leberherde										
ein Herd oder wenige Herde	4	2	3	8*	9	20*	26*	19*		
mehrere Herde	0	0	0	0	0	1	0	2		
gemischtzellige Leberherde										
ein Herd oder wenige Herde	0	19	2	2	6	4	8*			
eosinophile Leberherde										
ein Herd oder einige wenige	1	1	2	1	0	0	1	10*		
<b>alle Arten von Leberherden (Gesamtzahl)</b>	17	12	15	30*	19	32*	34*	58*		
<b>Anzahl der Tiere mit Leberherden</b>	16	12	15	23*	19	27	31*	32*		
neoplastische Knoten (vermutlich Adenome)	0	0	0	3	0	1	1	10*		
hepatozelluläre Karzinome	0	0	0	3*	1	0	1	3		
Angiosarkome	0	0	0	1 <sup>b)</sup>	0	0	0	2 <sup>b)</sup>		

Tab. 3 (Fortsetzung)

	Dosis (mg/kg KG und Tag)							
	♂				♀			
	0	0,014	0,13	1,3	0	0,014	0,13	1,3
Zysten								
eine	1	0	1	0	3	2	4	1
einige wenige	4	4	3	4	11	11	12	7
viele	0	0	0	0	3	4	9	24*
Leberzellpolymorphismus								
gering	27	23	26	19	46	41	49	23
mittelgradig	4	4	7	10*	14	13	8	15*
ausgeprägt, schwer	1	1	1	3	2	3	4	9*

a) klassifiziert entsprechend Squire und Levitt (1975), b) Diese Tumoren sind bei der unbehandelten Ratte sehr selten,

\* p < 0,05 (Fisher-Exact-Test)

## 5.5 Reproduktionstoxizität

### 5.5.1 Fertilität

In einer 2-Generationenstudie wurden 30 männliche und 30 weibliche Sprague-Dawley-Ratten pro Konzentrationsgruppe gegen 0, 10, 100 oder 1100 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> Ganzkörper-exponiert. Die Studie wurde ähnlich wie OECD-Prüfrichtlinie 416 durchgeführt. Vor der 3-wöchigen Verpaarung wurden die Tiere 10 Wochen lang an 6 Stunden/Tag, an 5 Tagen der Woche exponiert, danach täglich (also 7 Tage pro Woche) 6 Stunden lang. Reproduktionstoxische Effekte an den Elterntieren oder Effekte auf die postnatale Entwicklung der Nachkommen bis zum Eintritt der Pubertät traten nicht auf. Die F0- und F1-Elterntiere wiesen im Zielorgan Leber ab 10 ml/m<sup>3</sup> eine Zunahme des absoluten und relativen Lebergewichts (mit Ausnahme der weiblichen F1-Elterntiere) und ab 100 ml/m<sup>3</sup> histologische Veränderungen in Form von zentrilobulärer Hypertrophie auf (Thornton et al. 2002).

In Studien zur Reproduktionstoxizität traten bei Ratten nach 12-monatiger Inhalation an 6 Tagen pro Woche, täglich 6 Stunden lang, ab 100 ml/m<sup>3</sup> Schädigungen der Hodenkanälchen, Störungen der Spermatogenese und reduzierte Hodengewichte (Bi et al. 1985) und nach 10-monatiger Inhalation von 500 ml/m<sup>3</sup> Nekrosen in den Epithelialzellen der Hoden und Störungen der Spermatogenese (Sokal et al. 1980) auf. Beide Studien sind durch die Versuchsdurchführung kritisch zu betrachten, da die Temperatur und Luftfeuchtigkeit in den Inhalationskammern nicht konstant gehalten oder nicht berichtet wurden und außerdem wurde in der ersteren das Volumen und der Luftstrom in den Inhalationskammern zwischen den Versuchsgruppen nicht konstant gehalten (ATSDR 2006).

### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die inhalative Exposition von je 25 Sprague-Dawley-Ratten vom 6. bis zum 19. Gestationstag gegen 0, 10, 100 oder 1100 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> für 6 Stunden pro Tag führte nicht zu entwicklungstoxischen Effekten. Die Muttertiere wiesen in allen Gruppen eine verringerte Körpergewichtszunahme im Vergleich zur Kontrolle auf. Zudem war bei den Muttertieren das relative Nierengewicht ab 100 ml/m<sup>3</sup> und das relative Lebergewicht bei 1100 ml/m<sup>3</sup> erhöht (Thornton et al. 2002).

## 5.6 Genotoxizität

### 5.6.1 In vitro

Vinylchlorid wirkt mutagen in Bakterien und Hefen. Dabei ist eine metabolische Aktivierung notwendig, um eine mutagene Wirkung bzw. um eine maximale Wirkung zu erzielen. Es werden hauptsächlich Basenpaarsubstitutionen hervorgerufen. Vinylchlorid zeigt eine klastogene Wirkung in Säugetierzellen (ATSDR 2006; DECOS 2017).

### 5.6.2 In vivo

Vinylchlorid wirkt nach Inhalation mutagen und klastogen in Somazellen. Es wurden in zahlreichen Indikatortests DNA-Alkylierung bei Ratte und Maus, DNA-Schäden bei der Maus und die bekannten Etheno-DNA-Addukte (Abschnitt 2) bei der Ratte nachgewiesen. Eine klastogene Wirkung zeigt sich im Chromosomenaberrations- und im Mikronukleustest in Knochenmarkszellen. In Keimzellen hingegen werden keine Dominant-Letalmutationen bei Ratte und Maus nach Inhalation von 3000–30 000 ml/m<sup>3</sup> bzw. 50 bis 1000 ml/m<sup>3</sup> (5 Tage bis 10 Wochen) induziert (ATSDR 2006; DECOS 2017).

Nach intratrachealer Verabreichung von Vinylchlorid an Ratten wurde eine dosisabhängige Erniedrigung der Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT) und der „X-ray repair cross-complement group 1“ (XRCC1) und eine dosisabhängige Erhöhung der „X-ray repair cross-complementing group 3“ (XRCC3) in den isolierten Hepatozyten gemessen (Zhu et al. 2004).

Nach der Exposition gegen 1100 ml [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]Vinylchlorid/m<sup>3</sup> an 6 Stunden pro Tag, 5 Tage lang, oder gegen 1100 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup>, einen Tag lang, wurden in der Leber, der Lunge und den Nieren von kurz zuvor entwöhnten und adulten Ratten mit Hilfe von LC-MS/MS die N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin-Konzentrationen bestimmt. Bei den adulten Tieren wurden in der Leber 4,1 ± 2,8 endogene und 19,0 ± 4,9 exogene Addukte/10<sup>8</sup> Guanin, in der Lunge 7,4 ± 0,5 endogene und 8,4 ± 2,8 exogene Addukte/10<sup>8</sup> Guanin und in den Nieren 5,9 ± 3,3 endogene und 5,7 ± 2,1 exogene Addukte/10<sup>8</sup> Guanin gemessen. Im Vergleich zu den adulten Tieren wurden bei den kurz zuvor entwöhnten Ratten viermal so hohe Mengen von exogenen Addukten in der Leber und zweimal so hohe in der Lunge und den Nieren gemessen (Mutlu et al. 2010).

In einer Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der Expositionskonzentration von Vinylchlorid und der Entstehung von N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin, dem Hauptethenoaddukt, in Hepatozyten und nicht-parenchymatischen Leberzellen der exponierten Sprague-Dawley-Ratten festgestellt. Sowohl adulte als auch kurz zuvor entwöhnte Ratten wurden untersucht. Die adulten Tiere wurden an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, eine oder vier Wochen lang gegen 0, 10, 100 oder 1100 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> exponiert. Die juvenilen Ratten wurden gegen entsprechende Mengen, aber nur eine Woche lang, exponiert. Am Ende der Expositionszeit wurden die Tiere getötet und Hepatozyten und nicht-parenchymatische Leberzellen isoliert. Die Quantifizierung von N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin erfolgte mit Hilfe von Säurehydrolyse/IA/GC/ECN/HRMS. Die niedrigste Nachweisgrenze betrug 1 bis 2 fmol N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin. Die Konzentration von N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin in nicht exponierten Ratten betrug etwa 0,49 mol Ethenoguanin/10<sup>7</sup> mol Guanin. Die Konzentration von N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin sowohl in den Hepatozyten als auch in den nicht-parenchymatischen Leberzellen nahm nach Exposition gegen 0 bis 100 ml/m<sup>3</sup> linear zu und erreichte ab 100 ml/m<sup>3</sup> ein Plateau. In den Hepatozyten wurde bei 4-wöchiger Exposition gegen 10 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> bei den adulten Ratten eine fünffache Erhöhung des N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanins gemessen. Die Autoren berichten, dass bei 1 ml/m<sup>3</sup> die Konzentration des N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin dementsprechend nur um 50 % erhöht war. Die Addukt-konzentrationen waren bei den juvenilen Tieren zwei- bis dreimal höher als bei den adulten. Weiter wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Reaktionen der

Hepatozyten und der nicht-parenchymatischen Leberzellen festgestellt. Allerdings ist die Proliferationsrate der nicht-parenchymatischen Leberzellen zweimal so hoch wie die der Hepatozyten (Morinello et al. 2002 a).

N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin wurde auch im Gehirn von entwöhnten Ratten gefunden, die 5 Tage lang gegen 1100 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> exponiert wurden, aber nicht bei adulten Ratten, die bis zu 4 Wochen lang exponiert waren (Morinello et al. 2002 b).

Die bei Ratten nach Vinylchlorid-Exposition induzierten Angiosarkome wurden auf Mutationen von Connexin 37 (Cx37) untersucht. Dazu wurden 22 Leberangiosarkome und drei hepatische Karzinome mit Hilfe von Einzelstrang-Konformations-Poly-morphismus-Analyse („single strand conformation polymorphism analysis“, SSCP) und DNA-Sequenzierung analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass Mutationen am Cx37-Gen sehr selten sind (Saito et al. 1997).

## 5.7 Kanzerogenität

Nach dreiwöchiger inhalativer Exposition von Wistar- und Sprague-Dawley-Ratten gegen 2,5; 5; 10; 20; 40 oder 80 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Inzidenz der hepatozellulären ATPase-defizienten Leberfoci und der Expositionskonzentration festgestellt. Allerdings war bei den zwei niedrigsten Konzentrationen mit 2,5 und 5 ml/m<sup>3</sup> die Inzidenz der hepatozellulären ATPase-defizienten Leberfoci ähnlich der Inzidenz spontan entstandener Leberfoci bei den Kontrolltieren (Bolt 2005).

In einem lebenslangen Fütterungsversuch an Wistar-Ratten wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Zahl von Leberneoplasmen bei Tieren beiderlei Geschlechts nur bei den Hochdosis-Tieren (1,3 mg/kg KG) festgestellt. Bei den verabreichten Dosen von 0; 0,014; 0,13 und 1,3 mg Vinylchlorid/kg KG und Tag war bei den männlichen Tieren die Tumorzinzidenz 1/99, 1/100, 2/99 und 7/49, bei den weiblichen Tieren 2/98, 1/100, 3/96 und 8/49. Ein männliches und zwei weibliche Tiere der Hochdosisgruppe entwickelten Angiosarkome. Bei den männlichen und weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe wurden jeweils drei hepatozelluläre Karzinome (3/49) festgestellt (Til et al. 1991; vgl. Abschnitt 5.2).

In einer Inhalationsstudie (Maltoni et al. 1981, 1984) mit weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (4 h/d, 5 d/Wo, 52 Wo) wurden nach Exposition gegen 1 und 5 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> bei lebenslanger Beobachtung keine Lebertumoren beobachtet. Erst nach Exposition gegen 25 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> war die Inzidenz der Lebertumoren (5/40) erhöht (US EPA 2000). Nach US EPA (2000) entsprechen 5 ml/m<sup>3</sup> für die Ratte in diesem Versuch 0,98 ml/m<sup>3</sup> für Menschen (kontinuierliche Expositionskonzentration über die Lebensdauer notwendig für die Entstehung einer äquivalenten Menge Metabolit/Liter in der Leber). Auf eine Exposition am Arbeitsplatz umgerechnet wären dies 5,6 ml/m<sup>3</sup> (0,98 ml/m<sup>3</sup> × 75 Jahre/40 Jahre × 7 Tage/5 Tage × 52 Wochen/48 Wochen × 20 m<sup>3</sup>/10 m<sup>3</sup> = 5,6 ml/m<sup>3</sup>).

Zusammengefasst induziert Vinylchlorid nach oraler Gabe ab 1,3 mg/kg KG und inhalativer Exposition ab 25 ml/m<sup>3</sup> Lebertumore, Brustkarzinome, Gehirntumoren und Nephroblastome sowie Tumoren in Lunge, Vormagen und Zymbaldrüse bei Ratten, Mäusen und Hamstern (Begründung 1986).

## 5.8 Risikoabschätzungen

In einer Studie wurde mit Hilfe eines physiologisch basierten pharmakokinetischen Modells unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudien ein Risiko für Hämangiosarkome von 1,10 bis 5,17 pro einer Million Exponierter pro  $\mu\text{l}$  Vinylchlorid/ $\text{m}^3$  und basierend auf drei epidemiologischen Studien ein Risiko von 0,4 bis 4,22 pro einer Million Exponierter pro  $\mu\text{l}$  Vinylchlorid/ $\text{m}^3$  berechnet (Dixit et al. 2003). Diese Risiken gelten für die lebenslange kontinuierliche Exposition gegen Vinylchlorid.

Ein Risiko von  $3 \times 10^{-4}$  für Angiosarkome der Leber wurde aus mehreren tierexperimentellen und epidemiologischen Studien für eine Arbeitsplatz-Exposition von 1 ml Vinylchlorid/ $\text{m}^3$  berechnet (Bolt 2005; SCOEL 2004).

Grundlage für die folgende Risikoabschätzung sind die Studien von Ward et al. (2001) und Mundt et al. (2017).

Aus der Risikoabschätzung von DECOS (2017) und der epidemiologischen Studie von Mundt et al. (2017) lässt sich ableiten, dass eine Risikoabschätzung für das Angiosarkom auch das Risiko für hepatozelluläre Karzinome der Leber abdeckt. Daher ist es nicht notwendig, bei der Risikoabschätzung neben Angiosarkomen die anderen Tumoren zu berücksichtigen.

Für Vinylchlorid liegt die Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung vor (DECOS 2017). Dabei wird ein Risiko für Angiosarkome der Leber von 4 pro 100 000 bei einer 40-jährigen Exposition gegen eine Arbeitsplatzkonzentration von 0,65 mg/ $\text{m}^3$  berechnet. Die Daten für diese Ableitung stammen aus der Publikation von Ward et al. (2001). Bei Einbeziehung aller Lebertumoren ist das Risiko um etwa 10 % höher. Die Autoren weisen aber darauf hin, dass, anders als bei den Angiosarkomen, die anderen Lebertumoren nicht notwendigerweise durch Vinylchlorid entstanden sind.

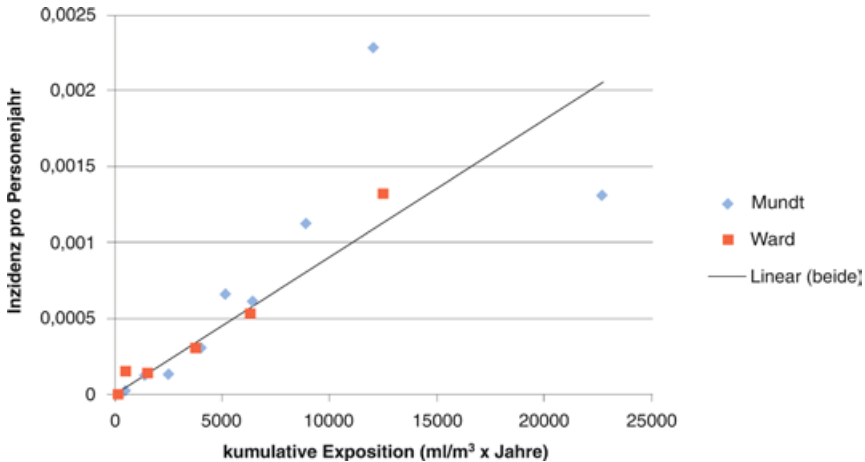
Von den Autoren der Studie von Mundt et al. (2017) wurden in Analogie zur Publikation von Ward et al. (2001) die Anzahl der Fälle mit Angiosarkomen sowie die Personennjahre unter Risiko für die verschiedenen Expositions-kategorien zur Verfügung gestellt. Mit den Daten beider Studien zusammen wurde eine Dosis-Wirkungs-Beziehung bestimmt (Abbildung 2).

Die Dosis-Wirkungs-Beziehungen beider Kohorten sind ähnlich. Beide Kohorten zusammen ergeben folgende Beziehung zwischen der Inzidenz (I; Fälle pro Personennjahr) und der kumulativen Exposition (KE; ml/ $\text{m}^3 \times \text{Jahre}$ ):

$$I = 9,03 \times 10^{-8} \times KE$$

Die weitere Analyse erfolgte anhand der sog. Life-table-Methode, in der die Mortalität in der Bevölkerung berücksichtigt wird. Für die Berechnung wird analog zur amtlichen Statistik eine fiktive Kohorte von 100 000 Personen (hier ausschließlich Männer) zugrunde gelegt.

Anhand dieser Kohorte wird die Exposition bestimmt, die zu einem vorgegebenen zusätzlichen Risiko führt (z. B. 4 von 1000 oder 4 von 100 000). Hierzu wird in jeder Altersklasse die Zahl der Personen, für die ein Risiko besteht (also leben) mit dem Risiko multipliziert, das sich durch die Exposition ergibt, um die Anzahl der erwarteten Fälle zu bestimmen. Anschließend werden die Fälle addiert.



**Abb. 2** Dosis-Wirkungs-Beziehungen für Angiosarkome der Leber aus den Studien von Ward et al. (2001) und Mundt et al. (2017)

Beim Angiosarkom wird davon ausgegangen, dass das Risiko in der allgemeinen Bevölkerung zu vernachlässigen ist.

Der Ableitung der risikobasierten Werte liegen in Analogie zu der Ableitung von DECOS (2017) folgende Annahmen zugrunde:

1. Die Arbeiter sind 40 Jahre exponiert (zwischen 20 und 60 Jahren).
2. Die Arbeiter werden bis zu einem Alter von 100 Jahren beobachtet.
3. Das Angiosarkom tritt erst ab einem Alter von 50 Jahren auf.
4. Die Mortalitätsraten aus Deutschland aus dem Jahr 2015 werden verwendet.
5. Für die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung wird ein lineares Modell ohne Intercept verwendet. Dies bedeutet, dass bei einer Exposition von 0 ml/m³ kein Risiko vorliegt.
6. Problematisch ist die Höhe der Exposition in der höchsten Kategorie zur Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Beziehung. So wird in der Publikation von Ward et al. (2001) diese Kategorie mit > 7532 ml/m³ x Jahre angegeben. In der Auswertung von DECOS (2017) wird für diese Kategorie ein Wert von 12 553 ml/m³ x Jahre verwendet. Für andere Werte dieser Kategorie (z. B. 10 000 bzw. 15 000 ml/m³ x Jahre) ergeben sich geringfügig andere Koeffizienten für die Dosis-Wirkungs-Beziehung. Sie haben nur geringe Auswirkungen auf die Schätzung des Risikos. Daher wurde für beide Kohorten der Faktor 5/3 zur Bestimmung der kumulativen Exposition in der höchsten Kategorie verwendet.

Für beide Studien zusammen ergibt sich ein Risiko von 4 pro 1 000 Exponierte bei einer 40-jährigen Exposition gegen 40 ml/m³ (95%-KI: 32,5–50; 100 mg/m³). Bei einem Risiko von 4 pro 10 000 reduziert sich die Exposition auf 4 ml/m³ (95%-KI:



3,2–5; 10 mg/m<sup>3</sup>) oder 4 Fälle pro 100 000 bei einer Arbeitsplatzkonzentration von 0,4 ml/m<sup>3</sup> (95%-KI: 0,33–0,5; 1 mg/m<sup>3</sup>) (Ulm 2017). Entsprechend ist das Risiko bei einer Exposition gegen 1 ml/m<sup>3</sup> 1 pro 10 000.

Aus anderen epidemiologischen Studien wurden Risiken für eine Arbeitsplatzexposition gegen 1 ml/m<sup>3</sup> von 0,5 bis 6 Angiosarkomfällen pro 10 000 Exponierte berechnet (siehe Tabelle 4).

## 6 Bewertung

Vinylchlorid ist kanzerogen bei Menschen und induziert hauptsächlich Angiosarkome der Leber, aber auch sehr wahrscheinlich hepatozelluläre Tumoren.

**Kanzerogenität.** Bei Ratten verursacht Vinylchlorid nach oraler Gabe von 1,3 mg/kg KG und inhalativer Exposition gegen 25 ml/m<sup>3</sup> Tumoren in der Leber, bei höheren Expositionen auch in Gehirn, Nieren und der Zymbaldrüse. Bei Mäusen werden Tumoren in Leber, Brust und Lunge beobachtet (Begründung 1986). Vinylchlorid ist in hohen Konzentrationen in vitro und in vivo mutagen. Vinylchlorid wird zu Chlorethylenoxid und Chloracetaldehyd metabolisiert. Beide Metaboliten reagieren mit der DNA und bilden vier Ethenoaddukte, N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin, 1,N<sup>2</sup>-Ethenoguanin, 1,N<sup>6</sup>-Ethenoadenin und 3,N<sup>4</sup>-Ethenocytosin. 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 ml/m<sup>3</sup>. Für die kanzerogene Wirkung an der Leber spielt auch bei genotoxischen Stoffen die Zellproliferation eine wichtige Rolle, dies ist jedoch für Vinylchlorid nicht nachgewiesen.

Da zurzeit kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, bei dem ein sehr geringes Krebsrisiko zu erwarten ist, wird die Kategorie 1 für Kanzerogene für Vinylchlorid beibehalten.

**Risikoabschätzung.** In einer Studie an Ratten (Morinello et al. 2002 a) wurde ein linearer Zusammenhang zwischen den exogenen N<sup>2</sup>,3-Ethenoguanin-Addukten der DNA in Hepatozyten und der Expositionskonzentration von Vinylchlorid festgestellt. Dabei wurde berechnet, dass bei langfristiger Exposition gegen 1 ml Vinylchlorid/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> wurden keine Lebertumoren nachgewiesen.

Bei 40-jähriger Exposition gegen 0,25 ml/m<sup>3</sup> waren die OR für „Mutationen“ der Onkoproteine ras-p21 und -p53 knapp verdoppelt. Der Unterschied zu Kontrollpersonen war statistisch nicht signifikant (Brandt-Rauf et al. 2002). Die „Mutations-

häufigkeit“ beider Proteine bei Kontrollpersonen beträgt 10 %, das Leberkrebsrisiko liegt unter 1 %. Die Spezifität von p53-Mutationen als Prädiktor für Angiosarkome durch Vinylchlorid und die Bedeutung der Mutationen für die Risikoabschätzung bezüglich der Angiosarkome wird allerdings derzeit kontrovers diskutiert (vgl. Abschnitt 2; Sherman 2009; Abschnitt 4.6; Mocci und Nettuno 2006).

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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup>.

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:

**Tab. 4** Expositions-Risiko-Beziehung für Vinylchlorid

Risiko	Vinylchloridkonzentration (95-%-KI) (ml/m <sup>3</sup> )	Vinylchloridkonzentration (mg/m <sup>3</sup> )
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/m<sup>3</sup> 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/m<sup>3</sup> beträgt 20.

**Hautresorption.** Bisher ist Vinylchlorid nicht mit „H“ markiert. Die Resorption aus der Gasphase über die Haut ist weit unter 1 % der inhalativen Resorption. Die über die Haut aufgenommene Menge ist somit vernachlässigbar (Abschnitt 3). Vinylchlorid bleibt daher weiterhin nicht mit „H“ markiert.

**Fruchtschädigende Wirkung.** Da kein MAK-Wert aufgestellt werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

**Keimzellmutagene Wirkung.** Vinylchlorid ist in vitro und in vivo in Bakterien und Somazellen genotoxisch. Vinylchlorid induziert Genmutationen in Bakterien und Drosophila. Mit metabolischer Aktivierung aus Rattenlebern wird die mutagene Antwort in Bakterien verstärkt. In Nagetieren werden DNA-Addukte, Mikronuklei und chromosomale Aberrationen hervorgerufen. Hingegen wirkt Vinylchlorid in Dominant-Letal-Tests an Mäusen und Ratten nach Inhalation von 3000 bis 30 000 ml/m<sup>3</sup> bzw. 50 bis 1000 ml/m<sup>3</sup> (Inhalation, 5 Tage bis 10 Wochen) in Keimzellen nicht genotoxisch. Studien zur Reproduktionstoxizität (Bi et al. 1985; Sokal et al. 1980) mit aufgetretener Hodenschädigung belegen, dass Vinylchlorid die Keimzellen erreichen kann.

Durch das Fehlen eines Effektes auf die Keimzellen nach adäquater Testung in mehreren Dominant-Letal-Tests an Mäusen und Ratten und den Ergebnissen zur Hodenschädigung lässt sich folgern, dass Vinylchlorid die Keimzellen erreicht, aber nicht in ausreichender Menge, um Dominant-Letalmutationen zu induzieren. Somit ist der Verdacht auf eine keimzellmutagene Wirkung für Vinylchlorid entkräftet, und es erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

**Sensibilisierende Wirkung.** Zur Sensibilisierung liegen keine Daten beim Tier vor. Beim Menschen ist keine Sensibilisierung bekannt, daher erfolgt weiterhin weder eine Markierung mit „Sh“ noch mit „Sa“.

## 7 Literatur

- 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
- 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/TP.asp?id=282&tid=51>
- Bannasch P (1986) Preneoplastic lesions as end points in carcinogenicity testing. I. Hepatic preneoplasia. *Carcinogenesis* 7: 689–695
- Barbin A (2000) Etheno-adduct-forming chemicals: from mutagenicity testing to tumor mutation spectra. *Mutat Res* 462: 55–69
- Bartsch H (1999) Keynote address: Exocyclic adducts as new risk markers for DNA damage in man. In: Singer B, Bartsch H (Hrsg) Exocyclic DNA adducts in mutagenesis and carcinogenesis, IARC Scientific Publications, Bd 150, IARC, Lyon, FR, 1–6
- Bi WF, Wang YS, Huang MY, Meng DS (1985) Effect of vinyl chloride on testis in rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 10: 281–289
- Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD (2003) Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 29: 220–229

- Boivin S, Pedro S, Bertrand S, Desmouliere A, Martel-Planche G, Bancel B, Montesano R, Trepo C, Marion MJ (1997) Myofibroblast-like cells exhibiting a mutated p53 gene isolated from liver human tumor of a worker exposed to vinyl chloride. In: Wisse E, Knook DL, Balabaud C (Hrsg) Cells of the hepatic sinusoid, Kupffer Cell Foundation, Leiden, The Netherlands, 449–451
- Bolt HM (2005) Vinyl chloride – a classical industrial toxicant of new interest. Crit Rev Toxicol 35: 307–323
- Bolt HM (2009) Case report: extremely long latency time of hepatic angiosarcoma in a vinyl chloride autoclave worker. EXCLI J 8: 30–34
- Brandt-Rauf PW, Luo J-C, Cheng T-J, Du C-L, Wang J-D, Rosal R, Do T, Marion M-J (2002) Molecular biomarkers and epidemiologic risk assessment. Hum Ecol Risk Assess 8: 1295–1301
- Burns CJ, Jammer BL, Bodnar CM (2006) Mortality rates among chemical workers in the Kanawha Valley of West Virginia: 1940–1999. W V Med J 102: 26–30
- Cave M, Falkner KC, Ray M, Joshi-Barve S, Brock G, Khan R, Homme MB, McClain CJ (2010) Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. Hepatology 51: 474–481
- Chaubert P, Gayer R, Zimmermann A, Fontollet C, Stamm B, Bosman F, Shaw P (1997) Germ-line mutations of the p16INK4(MTS1) gene occur in a subset of patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology 25: 1376–1381
- Chung FL, Chen HJ, Nath RG (1996) Lipid peroxidation as a potential endogenous source for the formation of exocyclic DNA adducts. Carcinogenesis 17: 2105–2111
- Cohen SM, Storer RD, Criswell KA, Doerr GN, Dellarco VL, Pegg DG, Wojcinski ZW, Malarkey DE, Jacobs AC, Klaunig JE, Swenberg JA, Cook JC (2009) Hemangiosarcoma in rodents: mode of action evaluation and human relevance. Toxicol Sci 111: 4–18
- 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>
- Dixit R, Riviere J, Krishnan J, Andersen ME (2003) Toxicokinetics and physiologically based toxicokinetics in toxicology and risk assessment. J Toxicol Environ Health 6: 1–40
- Dogliotti E (2006) Molecular mechanisms of carcinogenesis by vinyl chloride. Ann Ist Super Sanita 42: 163–169
- Dosanjh JK, Chena A, Kim E (1994) All four known cyclic adducts formed in DNA by the vinyl chloride metabolite chloroacetaldehyde are released by a human DNA glycosylase. Proc Natl Acad Sci U S A 91: 1021–1028
- Dragani T, Zocchetti C (2008) Occupational exposure to vinyl chloride and risk of hepatocellular carcinoma. Cancer Causes Control 19: 1193–1200
- 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. Official Journal of the European Union, L 345/87, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017L2398&from=EN>
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. Am J Ind Med 17: 617–635
- Frank A, Seitz HK, Bartsch H, Frank N, Nair J (2004) Immunohistochemical detection of 1,N<sup>6</sup>-ethenodeoxyadenosine in nuclei of human liver affected by diseases predisposing to hepatocarcinogenesis. Carcinogenesis 25: 1027–1031

## 1572 MAK Value Documentations

- Fu Y, Nath RG, Dyba M, Cruz IM, Pondicherry SR, Fernandez A, Schultz CL, Yang P, Pan J, Desai D, Krzeminski J, Amin S, Christov PP, Hara Y, Chung FL (2014) In vivo detection of a novel endogenous etheno-DNA adduct derived from arachidonic acid and the effects of antioxidants on its formation. *Free Radic Biol Med* 73: 12–20
- Gennaro V, Ceppi M, Crosignani P, Montanaro F (2008) Reanalysis of updated mortality among vinyl and polyvinyl chloride workers: confirmation of historical evidence and new findings. *BMC Public Health* 8: 1–8
- 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
- Goodman DG, Maronpot RR, Newberne PM, Popp JA, Squire RA (1994) Proliferative and selected other lesions in the liver of rats. In: *Guides for toxicologic pathology, STP/ARP/AFIP*, Washington, DC, USA, <https://www.toxpath.org/docs/SSNDC/LiverProliferativeRat.pdf>
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- Hang B, Chenna A, Rao S, Singer B (1996) 1,N<sup>6</sup>-ethenoadenine and 3,N<sup>4</sup>-ethenocytosine are excised by separate human DNA glycosylases. *Carcinogenesis* 17: 155–157
- Hang B, Singer B, Margison GP, Elder RH (1997) Targeted deletion of alkylpurine-DNA-N-glycosylase in mice eliminates repair of 1,N<sup>6</sup>-ethenoadenine and hypoxanthine but not of 3,N<sup>4</sup>-ethenocytosine or 8-oxoguanine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 12869–12874
- Hang B, Medina M, Fraenkel-Conrat H, Singer B (1998) A 55-kDa protein isolated from human cells shows DNA glycosylase activity toward 3,N<sup>4</sup>-ethenocytosine and the G/T mismatch. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 13561–13566
- Hefner Jr RE, Watanabe PG, Gehring PJ (1975) Percutaneous absorption of vinyl chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 34: 529–532
- Hollstein M, Shomer G, Greenblatt M, Soussi T, Hovig E, Montessano R, Harris CC (1996) Somatic point mutations in the p53 gene of human tumors and cell lines: Updated compilation. *Nucleic Acids Res* 24: 141–146
- Hsiao T-J, Wang J-D, Yang P-M, Yang P-C, Cheng T-J (2004) Liver fibrosis in asymptomatic polyvinyl chloride workers. *J Occup Environ Med* 46: 962–966
- Hsieh H-J, Chen P-C, Wong R-H, Wang J-D, Yang P-M, Cheng T-J (2007) Effect of the CYP2E1 genotype on vinyl chloride monomer-induced liver fibrosis among polyvinyl chloride workers. *Toxicology* 239: 34–44
- Hsieh H-I, Chen P-C, Wong R-H, Du C-L, Chang Y-Y, Wang J-D, Cheng T-J (2011) Mortality from liver cancer and leukaemia among polyvinyl chloride workers in Taiwan: an update. *Occup Environ Med* 68: 120–125
- 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>
- Infante PF, Petty SE, Groth DH, Markowitz G, Rosner D (2009) Vinyl chloride propellant in hair spray and angiosarcoma of the liver among hairdressers and barbers: case reports. *Int J Occup Environ Health* 15: 36–42

- Ji F, Wang W, Xia Z-L, Zheng Y-J, Qiu Y-L, Wu F, Miao W-B, Jin R-F, Qian J, Jin L, Zhu Y-L, Chriniani DC (2010) Prevalence and persistence of chromosomal damage and susceptible genotypes of metabolic and DNA repair genes in Chinese vinyl chloride-exposed workers. *Carcinogenesis* 32: 648–653
- Kielhorn J, Melber C, Wahnschaffe U, Aitio A, Mangelsdorf I (2000) Vinyl chloride: still a cause for concern. *Environ Health Perspect* 108: 579–588
- Lewis R, Rempala G (2003) A case-cohort study of angiosarcoma of the liver and brain cancer at a polymer production plant. *J Occup Environ Med* 45: 538–545
- Li Y, Lee S, Marion M-J, Brandt-Rauf PW (2005 a) Polymorphisms of microsomal epoxide hydro-lase in French vinyl chloride workers. *Int J Occup Med Environ Health* 18: 133–138
- Li Y, Zhou M, Marion M-J, Lee S, Brandt-Rauf PW (2005 b) Polymorphisms in glutathione S-trans-ferases in French vinyl chloride workers. *Biomarkers* 10: 72–79
- Li Y, Marion M-J, Zipprich J, Santella RM, Freyer G, Brandt-Rauf PW (2009 a) Gene-environment interactions between DNA repair polymorphisms and exposure to the carcinogen vinyl chlo-ride. *Biomarkers* 14: 148–155
- Li Y, Long C, Lin G, Marion M-J, Freyer G, Santella RM, Brandt-Rauf PW (2009 b) Effect of the XRCC1 codon 399 polymorphism on the repair of vinyl chloride metabolite-induced DNA damage. *J Carcinog* 8: 1–5
- Luo J-C J, Cheng T-J, Du C-L, Wang J-D (2003) Molecular epidemiology of plasma oncoproteins in vinyl chloride monomer workers in Taiwan. *Cancer Detect Prev* 27: 94–101
- Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D (1981) Carcinogenicity bioassay of vinyl chloride monomer: A model of risk assessment on an experimental basis. *Environ Health Perspect* 41: 3–29
- Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D (1984) Experimental research on vinyl chloride carcinogenesis. In: Maltoni C, Mehlman MA (Hrsg) *Archives of research on industrial carcinogenesis*, Bd 2, Princeton Scientific Publishers, Princeton, NJ, USA
- Marion MJ, Boivin-Angele S (1999) Vinyl chloride specific mutations in humans and animals. *IARC Sci Publ* 150: 315–324
- Marion M-J, De Vito I, Smith S, Luo J-C, Brandt-Rauf PW (1996) The molecular epidemiology of occupational carcinogenesis in vinyl chloride exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 68: 394–398
- Maroni M, Fanetti AC (2006) Liver function assessment in workers exposed to vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 79: 57–65
- Marsh GM, Youk AO, Buchanich JM, Cunningham M, Esmen NA, Hall TA, Phillips ML (2007) Mortality patterns among industrial workers exposed to chloroprene and other substances. I. General mortality pattern. *Chem Biol Interact* 166: 285–300
- Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Valentini F, Agnese R, Magarotto G, Marchi T, Buda A, Pinzani M, Martines D (2004) Increased risk of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in vinyl chloride workers: synergistic effect of occupational exposure with alcohol intake. *Environ Health Perspect* 112: 1188–1192
- Mastrangelo G, Fedeli U, Fadda E, Milan G, Turato A, Ravanello S (2011) Lung cancer risk in workers exposed to poly(vinylchlorid) dust: a nested case-referent study. *Occup Environ Med* 60: 423–428
- Mocci F, Nettuno M (2006) Plasma mutant-p53 protein and anti-p53 antibody as a marker: an experience in vinyl chloride workers in Italy. *J Occup Environ Med* 48: 158–164

- Morinello EJ, Ham A-J L, Rasasinghe A, Nakamura J, Upton PB, Swenberg JA (2002 a) Molecular dosimetry and repair of N<sup>2</sup>,3-ethenoguanine in rats exposed to vinyl chloride. *Cancer Res* 62: 5189–5195
- Morinello EJ, Koc H, Ranasinghe A, Swenberg JA (2002 b) Differential induction of N<sup>2</sup>,3-ethenoguanine in rat brain and liver after exposure to vinyl chloride. *Cancer Res* 62: 5183–5188
- Mundt KA, Dell LD, Austin RP, Luippold RS, Noess R, Bigelow C (2000) Historical cohort study of 10109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942–1972: update of cancer to 31 December 1995. *Occup Environ Med* 57: 778–781
- 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
- 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 N<sup>2</sup>,3-ethenoguanine in tissues of adult and weanling rats following exposures to [<sup>13</sup>C<sub>2</sub>]-VC. *Chem Res Toxicol* 23: 1485–1491
- Nair J, Barbin A, Guichard Y, Bartsch H (1995) 1,N<sup>6</sup>-ethenooxyadenosine and 3,N<sup>4</sup>-ethenodeoxycytine in liver DNA from humans and untreated rodents detected by immunoaffinity/32P-postlabeling. *Carcinogenesis* 16: 613–617
- Nair U, Bartsch H, Nair J (2007) Lipid peroxidation-induced DNA damage in cancer-prone inflammatory diseases: A review of published adduct types and levels in humans. *Free Radic Biol Med* 43: 1109–1120
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (2001) SIDS Initial assessment report, vinyl chloride, UNEP publications, <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/vinylchl.pdf>
- Qiu Y, Wang W, Wang T, Liu J, Sun P, Qian J (2008) Genetic polymorphisms, messenger RNA expression of p53, p21, and CCND1 and possible links with chromosomal aberrations in Chinese vinyl-chloride-exposed workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17: 2578–2584
- Robert Koch Institut (2016) Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016, [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_download.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_download.pdf?__blob=publicationFile)
- Saito T, Barbin A, Omori Y, Yamasaki H (1997) Connexin 37 mutation in rat hepatic angiosarcomas induced by vinyl chloride. *Cancer Res* 57: 243–246
- Scélo G, Constănescu V, Csiki I, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Cassidy A, Slamova A, Foretova L, Janout V, Fevotte J, Fletcher T, 't Mannetje A, Brennan P, Boffetta P (2004) Occupational exposure to vinyl chloride, acrylonitrile and styrene and lung cancer risk (Europe). *Cancer Causes Control* 15: 445–452
- Schindler J, Li Y, Marion M-J, Paroly A, Brandt-Rauf PW (2007) The effect of genetic polymorphisms in the vinyl chloride metabolic pathway on mutagenic risk. *J Hum Genet* 52: 448–455
- 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>
- Separbaev M, Laval J (1998) 3,N<sup>4</sup>-ethenocytosine, a highly mutagenic adduct, is a primary substrate for *Escherichia coli* double-stranded uracil-DNA glycosylase and human mismatch-specific thymine-DNA glycosylase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 8508–8513
- Sherman M (2009) Vinyl chloride and the liver. *J Hepatol* 51: 1074–1081

- Smith SJ, Li Y, Whitley R, Marion M-J, Partilo S, Carney WP, Brandt-Rauf PW (1998) Molecular epidemiology of p53 protein mutations in workers exposed to vinyl chloride. *Am J Epidemiol* 147: 302–308
- Sokal JA, Barański B, Majka J, Rolecki R, Stetkiewicz J, Ivanova-Chemishanska L, Vergieva T, Antonov G, Mirkova E, Kolakowski J, Szendzikowski S, Wróblewska K (1980) Experimental studies on the chronic toxic effects of vinyl chloride in rats. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 24: 285–294
- Squire RA, Levitt MH (1975) Report of a workshop on classification of specific hepatocellular lesions in rats. *Cancer Res* 35: 3214–3223
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2013) Vinyl chloride, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- 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*, IARC Scientific Publications, Bd 150, IARC, Lyon, FR, 29–43
- 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
- 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
- Til HP, Feron VJ, Immel HR (1991) Lifetime (149-week) oral carcinogenicity study of vinyl chloride in rats. *Food Chem Toxicol* 29: 713–718
- Trivers GE, Cawley HL, DeBenedetti VM, Hollstein M, Marion MJ, Bennett WP, Hoover ML, Prives CC, Tamburro CC, Harris CC (1995) Anti-p53 antibodies in sera of workers occupationally exposed to vinyl chloride. *J Natl Cancer Inst* 87: 1400–1407
- Ulm K (2017) Risikoberechnungen für Vinylchlorid, 01.12.2017, Email an das Kommissionssekretariat
- US EPA (2000) Toxicological review of vinyl chloride. In support of summary information on the integrated risk information system (IRIS). EPA/635R-00/004, <http://www.epa.gov/iris/toxreviews/1001tr.pdf>
- Wang Q, Tan HS, Ma XM, Sun Y, Feng NN, Zhou LF, Ye YJ, Zhu YL, Li YL, Brandt-Rauf PW, Tang NJ, Xia ZL (2013) Estimation of benchmark dose for micronucleus occurrence in Chinese vinyl chloride-exposed workers. *Int J Hyg Environ Health* 216: 76–81
- 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
- Weihrauch M, Markwarth A, Lehnert G, Wittekind C, Wrbitzky R, Tannapfel A (2002 a) Abnormalities of the ARF-p53 pathway in primary angiosarcomas of the liver. *Hum Pathol* 33: 884–892
- Weihrauch M, Bader M, Lehnert G, Koch B, Wittekind C, Wrbitzky R, Tannapfel A (2002 b) Mutation analysis of K-ras-2 in liver angiosarcoma and adjacent nonneoplastic liver tissue from patients occupationally exposed to vinyl chloride. *Environ Mol Mutagen* 40: 36–40
- WHO (World Health Organisation) (1999) Vinyl chloride. IPCS – Environmental health criteria 215, WHO, Genf, [http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO\\_EHC\\_215.pdf?ua=1](http://whqlibdoc.who.int/ehc/WHO_EHC_215.pdf?ua=1)



## 1576 MAK Value Documentations

- Williams GM (1989) The significance of chemically-induced hepatocellular altered foci in rat liver and application to carcinogen detection. *Toxicol Pathol* 17: 663–674
- Williams GM, Iatropoulos MJ, Jeffrey AM (2000) Mechanistic basis for nonlinearities and thresholds in rat liver carcinogenesis by the DNA-reactive carcinogens 2-acetylaminofluorene and diethylnitrosamine. *Toxicol Pathol* 28: 388–395
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Wong R-H, Chen P-C, Wang J-D, Du C-L, Cheng T-J (2003) Interaction of vinyl chloride monomer exposure and hepatitis B viral infection on liver cancer. *J Occup Environ Med* 45: 379–383
- Zhu SM, Wang AH, Xu ZD, Sun ZY, Xia ZL (2004) DNA damages of liver cells and expressions of DNA damage repair genes in rats exposed to vinyl chloride monomer (vin). *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 22: 173–175
- Zhu SM, Ren XF, Wan JX, Xia ZL (2005 a) Evaluation in vinyl chloride monomer (VCM)-exposed workers and the relationship between liver lesions and gene polymorphisms of metabolic enzymes. *World J Gastroenterol* 11: 5821–5827
- Zhu S, Wang A, Xia Z (2005 b) Polymorphisms of DNA repair gene XPD and DNA damage of workers exposed to vinylchloride monomer. *Int J Hyg Environ Health* 208: 383–390

abgeschlossen am 12.12.2017