

Vinylacetat

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ 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, Deutschland

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

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

Keywords

Vinylacetat, Nase, Reizwirkung, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität, Metabolismus, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Momentanwert

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated vinyl acetate [108-05-4].

The critical effects are nasal irritation and the induction of nasal tumours observed in a 2-year study in rats. From mechanistic studies it was concluded that acidification by acetic acid formed metabolically from vinyl acetate is responsible for the cell proliferation in the nasal epithelia and probably also for clastogenicity and DNA-strand breaks. Acetaldehyde formed from vinyl acetate induces DNA-protein cross-links and clastogenicity. The DNA damage can lead to tumours after cell proliferation which is induced at cytotoxic concentrations of vinyl acetate. Non-linear dose-response curves were obtained in several carcinogenicity studies as well as in genotoxicity studies in vitro. This implies that the genotoxicity of vinyl acetate is not primarily responsible for the induction of nasal tumours. As they occurred only at concentrations that damaged the nasal epithelia of rats and NOAECs for this effect as well as for acidification in the nasal epithelia and for sensory irritation in humans could be derived, vinyl acetate has been classified in Carcinogen Category 4. According to a PBPK model, the NOAEC for acidification in the nasal epithelia of humans at the workplace is 19 ml/m³. In volunteer studies with limited validity, slight sensory irritation was observed at 20 ml/m³. Therefore, a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 10 ml/m³ has been derived for vinyl acetate. As the critical effect is local irritation, the substance has been assigned to Peak Limitation Category I. To avoid local irritation by short-term peaks, an excursion factor of 2 and a momentary value of 20 ml/m³ have been set. The NOAEC for developmental toxicity in rats of 200 ml/m³ and the NOAEL of 477 mg/kg body weight obtained from a 2-generation study are sufficiently high. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and vinyl acetate is classified in Pregnancy Risk Group C. Vinyl acetate is clastogenic in vitro. It is a clastogen in vivo when given intraperitoneally at high doses but not after inhalation or when administered with the drinking water. It did not induce micronuclei in spermatids of rats. According to the results of an in vitro study, vinyl acetate is labelled with "H" for substances which can be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts. There are no data that show that vinyl acetate is a skin or airway sensitizer.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Vinylacetat. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Occup Health Saf. 2020 Jul;5(2):Doc031. DOI: [10.34865/mb10805d5_2ad](https://doi.org/10.34865/mb10805d5_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (2019)	10 ml/m³ (ppm) \approx 36 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2019)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1
Momentanwert (2019)	20 ml/m³ (ppm) \approx 71 mg/m³
Hautresorption (2019)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2019)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2019)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Molmasse	86,09 g/mol
Löslichkeit bei 20 °C	20 g/l Wasser (ECHA 2019)
log K _{OW} bei 25 °C	0,73 (ECHA 2019)
Dampfdruck bei 20 °C	113 hPa (ECHA 2019)
1 ml/m³ (ppm) \approx 3,572 mg/m³	1 mg/m³ \approx 0,280 ml/m³ (ppm)

Es liegen eine Begründung von 1983 (Henschler 1983) sowie Nachträge (Greim 2000, 2002; Henschler 1991) vor. Der Anlass dieses Nachtrags ist die Neubewertung der kanzerogenen Wirkung mit Ableitung eines MAK-Werts.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Vinylacetat wird sehr gut von den Epithelien des Nasenraumes resorbiert und dort metabolisiert. Im Organismus wird Vinylacetat enzymatisch zu Acetaldehyd und Essigsäure hydrolysiert. Acetaldehyd wird zu Essigsäure oxidiert, die letztlich in den C2-Intermediärstoffwechsel eingeht.

Vinylacetat zeigt nach oraler und dermaler Aufnahme eine nur geringe akute Toxizität, akut toxisch wirken dagegen höhere inhalative Konzentrationen. Bei einmaliger Exposition ist Vinylacetat als Flüssigkeit beim Kaninchen nicht haut- oder augenreizend. Der Stoff kann jedoch bei längerer Exposition an der Haut reizend bis ätzend und am Auge reizend wirken. Eine geringe Reizwirkung im Hals wird von einem von 4 Probanden bei 4-stündiger Exposition gegen etwa 20 ml/m³ berichtet.

Zellproliferation der Mundschleimhaut und des respiratorischen sowie olfaktorischen Epithels tritt bei wiederholter oraler bzw. inhalativer Exposition auf. Vinylacetat führt in vitro zu DNA-Protein-Quervernetzungen. Diese Wirkung wird auf den Metaboliten Acetaldehyd zurückgeführt. Im Salmonella-Mutagenitätstest ist der Stoff nicht mutagen. Vinylacetat ist positiv im Mikronukleustest, Chromosomenaberrationstest und Schwesterchromatidaustausch (SCE)-Test in vitro. Vinylacetat führt nach Applikation im Trinkwasser bei Ratten und Mäusen zu lokalen Tumoren an Maul, Zunge, Speiseröhre und Vormagen. Bei Ratten kommt es nach zweijähriger inhalativer Exposition gegen 600 ml Vinylacetat/m³ zu erhöhten Inzidenzen von nasalen Tumoren und ab 200 ml/m³ zu nasalen nicht-neoplastischen Schäden.

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten treten bei der maternaltoxischen Konzentration von 1000 ml/m³ bei den Feten erniedrigtes Körpergewicht, verkürzte mittlere Scheitel-Steiß-Länge und eine erhöhte Häufigkeit von skelettalen Variationen, zumeist Ossifikationsverzögerungen, auf.

Die wenigen Hinweise (Greim 2002) auf eine sensibilisierende Wirkung von Vinylacetat sind nicht belastbar.

2 Wirkungsmechanismus

Der kritische Effekt ist die lokale kanzerogene Wirkung und die Reizwirkung an den nasalen Epithelien. Vinylacetat ist klastogen.

Vinylacetat wird im Nasengewebe durch Carboxylesterasen zu Acetaldehyd und Essigsäure metabolisiert. Auch Acetaldehyd wird weiter zu Essigsäure oxidiert. Dabei entstehen insgesamt 3 Protonen pro Molekül Vinylacetat. Bei genügend hohen Vinylacetat-Konzentrationen wird die intrazelluläre Pufferkapazität überschritten, und der intrazelluläre pH-Wert sinkt ab. Dadurch kommt es zu einer mitogenen Zellproliferation im respiratorischen Epithel, das relativ unempfindlich für eine zytotoxische Wirkung ist, und zu einer zytotoxischen Zellproliferation im olfaktorischen Epithel. Organische Säuren können klastogen sein und zu Topoisomerase-II-verursachten DNA-Strangbrüchen führen. Zusätzlich kann der entstehende Acetaldehyd DNA-Protein-Crosslinks und klastogene Effekte verursachen. Diese Schäden manifestieren sich bei erhöhter Zellproliferation zu Tumoren (Bogdanffy und Valentine 2003; Hinderliter et al. 2005).

Nach Exposition von respiratorischen und olfaktorischen Nasalepithelzellen von Ratten gegen Vinylacetat wurde eine intrazelluläre Azidifizierung nachgewiesen. Die verwendeten Konzentrationen betragen 100 bis 1000 µM Vinylacetat für bis zu 4 Minuten. Bei den respiratorischen Epithelzellen war der maximale Abfall des pH-Werts 0,3 Einheiten bei 250 µM, wo er ein Plateau erreichte. Bei den olfaktorischen Epithelzellen wurden 2 Populationen unterschieden, von denen nur eine auf Vinylacetat reagierte. Hier war kein Plateau des pH-Wert-Abfalls zu erkennen. Der Carboxylesterase-Hemmstoff Bis(p-nitrophenyl)phosphat verminderte die pH-Wert-Verringerung. Mit Nasalgewebeproben von Ratten wurden die Ergebnisse bestätigt (Lantz et al. 2003).

Eine intrazelluläre Azidifizierung wurde auch mit oralen Schleimhautzellen der Maus *in vitro* gezeigt. Die verwendeten Konzentrationen betragen 10 bis 1000 µM Vinylacetat für bis zu 4 Minuten. Die Azidifizierung nahm exponentiell mit der Konzentration zu und war durch einen Carboxylesterase-Hemmstoff hemmbar (Nakamoto et al. 2005).

Die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung bei Ratten in der Kanzerogenitätsstudie von Bogdanffy et al. (1994) legt eine nicht-lineare Abhängigkeit der nasalen Karzinome von der Vinylacetat-Konzentration nahe, wobei die geringe Tierzahl keinen sicheren Schluss zulässt.

Nicht-lineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen wurden jedoch auch für die Tumoren in Mundhöhle, Ösophagus und Vormagen nach Gabe per Trinkwasser vor allem bei Mäusen beobachtet. Es war bisher jedoch unklar, ob die nicht-lineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für die Tumoren allein der verstärkenden Wirkung der Zytotoxizität und Mitogenität von Essigsäure zuzuschreiben ist und ob diese Mechanismen gegenüber der genotoxischen Wirkung entscheidend sind (Greim 2002).

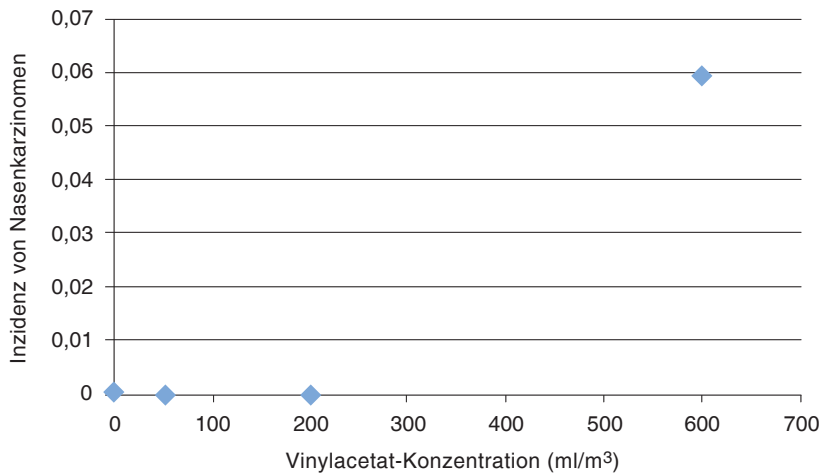


Abb. 1 Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für Karzinome der Nasalepithelien bei Ratten in der inhalativen Kanzerogenitätsstudie mit Vinylacetat (Bogdanffy et al. 1994; Greim 2002), männliche und weibliche Ratten zusammen ausgewertet

Eine nicht-lineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung wurde auch für Mutationen und Mikronuklei in humanen TK6-Zellen *in vitro* gefunden (Abschnitt 5.6.1). Daher ist anzunehmen, dass erst bei Konzentrationen, die die zellulären Entgiftungsmechanismen (v. a. Aldehyddehydrogenase 2) überfordern, die Genotoxizität auftritt und die zytotoxische und mitogene Wirkung der Azidifizierung durch die entstehende Essigsäure eine Verstärkerfunktion besitzt, die durch erhöhte Zellproliferation zu den Tumoren führt.

Aus den Daten zu Metabolismus, Toxikokinetik, Genotoxizität und Kanzerogenität wurde Vinylacetat als genotoxischer Stoff mit „praktischer Schwelle“ bewertet (Bogdanffy und Valentine 2003; Hengstler et al. 2003; Slikker et al. 2004).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient für Ratten beträgt 29 (Plowchalk et al. 1997), daher ist für systemische Effekte im Tierversuch das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz im Vergleich zu Versuchstieren in Ruhe zu berücksichtigen (DFG 2019, Abschnitt I b und I c).

Für Vinylacetat wurde ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches (PBPK) Modell entwickelt (Andersen et al. 2002; Bogdanffy et al. 1999). Im Nachtrag von 2002 ist dargestellt, dass nach dem Modell erst bei mehr als 50 ml Vinylacetat/m³ im olfaktorischen Epithel der Ratte ein signifikanter Abfall des pH-Werts (0,07 Einheiten) zu erwarten ist, der zu Schäden im nasalen Epithel führt. Die Daten wurden mit einem PBPK-Modell auf den Menschen übertragen. Die Validität verschiedener Annahmen dieses Modells wurde jedoch kritisiert (Greim 2002). Es wurde eine für den Menschen entsprechende Konzentration von 19 ml/m³ unter Arbeitsplatzexpositionsbedingungen (Atemvolumen 20 l/min) errechnet, die zu einem Abfall des pH-Werts um 0,07 Einheiten führt. Daraus schlossen die Autoren, dass ein Grenzwert von 10 ml/m³ am Arbeitsplatz ausreichend vor der Azidifizierung und somit vor mitogener Wirkung und Schädigungen an den Nasalepithelien durch die entstehende Essigsäure schützt (Bogdanffy et al. 1999).

Mittlerweile wurde das PBPK-Modell validiert. Dazu wurden 6 Probanden 2 bis 5 Minuten in Ruhe oder bei körperlicher Betätigung (50 Watt Fahrradergometer-Arbeit) gegen radioaktiv markiertes Vinylacetat in Konzentrationen von 1, 5 oder 10 ml/m³ über die Nase exponiert. Im Nasenraum der Probanden befand sich ein Katheter, der mit ei-

nem Massenspektrometer verbunden war. Damit konnten die nasopharyngealen Konzentrationen von Vinylacetat und des metabolisch entstehenden Acetaldehyds bestimmt und mit den Vorhersagen des Modells von Bogdanffy et al. (1999) verglichen werden. Die Konzentration von Vinylacetat im Nasopharyngealraum betrug etwa 40 % der äußeren Konzentration, die von Acetaldehyd im Mittel etwa 20 % der äußeren Konzentration von Vinylacetat. Der Unterschied zwischen den jeweiligen Konzentrationen bei Exposition in Ruhe und körperlicher Tätigkeit war gering. Die gemessenen Konzentrationen stimmen gut mit den vom Modell vorhergesagten Konzentrationen überein, spiegelten also die Deposition von Vinylacetat und den Metabolismus zu Acetaldehyd gut wider. Damit ist das Modell valide. Nach Ansicht der Autoren wird dadurch die Annahme einer akzeptablen Arbeitsplatzexposition von 10 ml/m^3 in der Publikation von Bogdanffy et al. (1999) bestätigt (Hinderliter et al. 2005).

Mit dem PBPK-Modell wurde errechnet, dass $50 \text{ ml Vinylacetat/m}^3$ zu einer Konzentration von $1,7 \mu\text{g Acetaldehyd/ml}$ ($39 \mu\text{M}$) in den Basalzellen des olfaktorischen Epithels von Ratten führt. Von diesen Basalzellen gehen die nasalen Tumoren aus (Bogdanffy und Valentine 2003; Slikker et al. 2004). Diese Konzentration liegt unter der NOAEC für mutagene Wirkungen durch Acetaldehyd ($2,2 \mu\text{g/ml}$; $50 \mu\text{M}$) in humanen TK6-Zellen (Abschnitt 5.6.1). Mit dem PBPK-Modell wurde berechnet, dass eine kontinuierliche Exposition gegen $1 \text{ ml Vinylacetat/m}^3$ zu einer Konzentration von $0,1 \mu\text{g Acetaldehyd/ml}$ in den olfaktorischen Basalzellen des Menschen führt (Bogdanffy und Valentine 2003; Slikker et al. 2004). Damit wäre bei linearer Extrapolation bei 10 ml/m^3 für den Menschen ($1 \mu\text{g/ml}$; $23 \mu\text{M}$) die NOAEC für die genotoxische Wirkung von Acetaldehyd in TK6-Zellen nicht überschritten. Die Hintergrundkonzentration von Acetaldehyd in den olfaktorischen Basalzellen von Ratte und Mensch ist nicht bekannt. Die Hintergrundkonzentration von Acetaldehyd im Blut von Menschen ist $2,2 \mu\text{M}$ ($0,1 \mu\text{g/ml}$) (Greim 2008 a). Die endogene Konzentration von Acetaldehyd im Rattenblut liegt etwa bei $1 \mu\text{M}$ ($0,044 \mu\text{g/ml}$), wobei die Messung, ähnlich wie bei Humanblut, schwierig ist (Eriksson 1985).

Unter der Annahme, dass der mit Wasser mischbare Acetaldehyd in allen Körperzellen die gleiche Konzentration aufweist wie im Blut, beträgt die Hintergrundkonzentration in den olfaktorischen Basalzellen bei Ratten etwa $1 \mu\text{M}$ ($0,044 \mu\text{g/ml}$). Das PBPK-Modell sagt vorher, dass $50 \text{ ml Vinylacetat/m}^3$ in den olfaktorischen Basalzellen der Ratte zu $1,7 \mu\text{g Acetaldehyd/ml}$ ($39 \mu\text{M}$) führt, also einer etwa 39-fachen Konzentration im Vergleich zur Hintergrundkonzentration. Diese äußere Konzentration von 50 ml/m^3 führte in der Langzeitstudie mit Ratten jedoch nicht zu Schäden im olfaktorischen Epithel, und auch bei 200 ml/m^3 traten noch keine Nasenkarzinome auf. Das bedeutet, dass selbst das 39-Fache der Hintergrundkonzentration an Acetaldehyd noch kompensiert werden kann, bzw. bei kontinuierlicher Bildung von Acetaldehyd aus Vinylacetat in vivo dieser direkt weiter metabolisiert wird und dadurch bei $50 \text{ ml Vinylacetat/m}^3$ keine kritische Konzentration an Acetaldehyd in der Zelle entsteht. Wenn die AUC von Acetaldehyd unter den Bedingungen des Tierversuches betrachtet wird, ist diese bei 6-stündiger Exposition gegen $50 \text{ ml Vinylacetat/m}^3$ an 5 Tagen pro Woche 7-mal so hoch ($39 \times (6 \text{ h} / 24 \text{ h}) \times (5 \text{ Tage} / 7 \text{ Tage})$) wie die endogene kontinuierliche Belastung durch Acetaldehyd. Es ist also zu vermuten, dass weder die Bildung von Acetaldehyd noch die von Essigsäure bei Exposition gegen $50 \text{ ml Vinylacetat/m}^3$ ausreichend sind, um Schäden am olfaktorischen Epithel zu verursachen. Da die Tumoren durch Vinylacetat nur bei Konzentrationen auftreten, die auch zur Toxizität führen, ist der Schutz vor der zytotoxischen Wirkung auch ein Schutz vor den nasalen Tumoren.

Für eine gesättigte wässrige Lösung berechnen sich mit dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und dem Algorithmus des IH SkinPerm-Modells (Tibaldi et al. 2014) Fluxe von 289 bzw. $47,4 \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde. Unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche (Fläche von Händen und Unterarmen) würde dies Aufnahmemengen von 578 bzw. $94,8 \text{ mg}$ entsprechen.

Bei Exposition gegen gasförmiges Vinylacetat in Höhe des MAK-Werts von 10 ml/m^3 beträgt unter Berücksichtigung der Henry-Konstanten (H_{pc}) von ca. $1,7 \times 10^{-2} \text{ mol/m}^3/\text{Pa}$ (Sander 2015) die Konzentration in einem wässrigen Film auf der Hautoberfläche $0,00146 \text{ g/l}$. Bei dieser Konzentration würde eine 8-stündige Exposition des ganzen Körpers (18000 cm^2) nach den oben genannten Modellen zu einer Aufnahme von maximal 3 mg Vinylacetat über die Haut führen.

3.2 Metabolismus

Vinylacetat wird im Nasengewebe durch Carboxylesterasen zu Essigsäure und Vinylalkohol metabolisiert, der sich zu Acetaldehyd umlagert. Auch Acetaldehyd wird weiter zu Essigsäure oxidiert. Dabei entstehen insgesamt 3 Protonen pro Molekül Vinylacetat (Bogdanffy und Valentine 2003; Hinderliter et al. 2005).

Die Spaltung von Vinylacetat erfolgt durch Carboxylesterasen, die Entgiftung von Acetaldehyd durch die Aldehyddehydrogenase 2. Die Metabolisierung zum Epoxid findet nur in sehr geringen Mengen statt und ist daher für die kanzerogene und mutagene Wirkung nicht von Bedeutung (Albertini 2013).

4 Erfahrungen beim Menschen

Die nachfolgend aufgeführten Studien sind in den bisherigen Begründungen und Nachträgen summarisch erwähnt worden und werden nun ausführlich dargestellt. Neue Humanbefunde, auch zu anderen Endpunkten, liegen nicht vor.

Während der Probenahme für die unten beschriebene Arbeitsplatz-Studie berichteten 5 Personen, einer der Autoren, ein Techniker und jeweils ein Angestellter der untersuchten 3 Produktionseinheiten, über ihre subjektiv empfundenen Reizwirkungen. In den 3 Produktionseinheiten wurden insgesamt 13 10-Minuten-Proben genommen. Bei der höchsten gemessenen 10-Minuten-Konzentration von 21,6 ml/m³ in einer der 3 Produktionseinheiten kam es bei allen 3 Exponierten zu Reizungen an den Augen und Husten. Diese Konzentration wurde als nicht tolerabel für eine 8-stündige Exposition bewertet. Bei 12 weiteren Probenahmen mit 10-Minuten-Mittelwerten von 0,4 bis 10 ml/m³ wurde nur von einer Person bei 2 Probenahmen bei ca. 6 ml/m³ über Reizwirkungen an den Augen berichtet, nicht jedoch bei geringeren und höheren Konzentrationen. Es traten also bei insgesamt 5 Personen keine konzentrationsabhängigen Symptome bis 10 ml/m³ auf. Ab etwa 2 ml/m³ war Vinylacetat geruchlich wahrnehmbar. Die Autoren zogen den Schluss, dass 10 ml/m³ bei den meisten Personen nicht reizend wirken (Deese und Joyner 1969; Henschler 1983). Das Auftreten von Expositionsspitzen während der 10-minütigen Probenahme bei ca. 6 ml/m³ könnte die Reizwirkung bei der einen Person verursacht haben. Hierfür spricht, dass diese Person bei höheren Konzentrationen von bis zu 10 ml/m³ über keine Reizwirkung berichtete.

In einer Studie wurde bei einer 4-stündigen kontrollierten Exposition gegen 19,5 ml/m³ von einer von 3 Testpersonen eine leichte persistierende Reizwirkung im Hals berichtet. Eine Konzentration von 22,9 ml/m³ blieb ohne Reizwirkung bei einem Exponierten. Bei 34,2 ml/m³ trat bei 2 von 3 Exponierten eine transiente bzw. persistierende Reizwirkung im Hals auf. Bis zu dieser Konzentration kam es nicht zu Augenreizwirkungen. Bei 30-minütiger Exposition gegen 71,5 ml/m³ traten bei allen 4 Exponierten Reizwirkungen im Hals und an den Augen auf. Diese Konzentration wurde als nicht tolerabel für eine 8-stündige Exposition bewertet (NIOSH 1978; Union Carbide 1973). Bei einer 2-minütigen Exposition berichtete jeweils eine von 9 Personen über minimale Augen-, Nasen- und Halsreizungen bei 4, 8 und 20 ml/m³. Bei 1,3 ml/m³ wurden keine Reizwirkungen festgestellt. Es wurde keine Kontrollexposition durchgeführt (Union Carbide 1973). Aus den Daten ergibt sich, dass es bei ca. 20 ml/m³ zu geringen Effekten kommen kann, da nur eine von 4 Personen eine leichte Halsreizung angab. Die Daten zeigen auch, dass es nur zu einer geringfügigen Verstärkung der Symptome im Vergleich der 2-Minuten- zu der 4-Stunden-Exposition kam.

Die Ergebnisse beider Studien sind hinsichtlich der Augenreizung widersprüchlich, da die NOAEC einmal 10 ml/m³ und in der zweiten Studie 34 ml/m³ beträgt. Die Exponierten der ersten Studie berichten, dass eine 10-minütige Exposition gegen 20 ml/m³ bei allen zu intolerablen Augenreizungen führt, während bei der kontrollierten Studie eine 4-stündige Exposition gegen die gleiche Konzentration keine Augenreizung, sondern bei einem von 4 Probanden leichte Halsreizwirkung verursacht. Als Grund für diese Diskrepanz wird das Auftreten von Expositionsspitzen bei der Arbeitsplatzmessung in der Studie von Deese und Joyner (1969) vermutet. Daher wird diese Studie nicht zur Bewertung der Reizeffekte von Vinylacetat verwendet.

Bei Vinylacetat-Exposition am Arbeitsplatz wurden keine Reizerscheinungen bei Konzentrationen von 0,4 bis 4,9 ml/m³ beobachtet (NIOSH 1978).

Bei 21 beruflich gegen Vinylacetat Exponierten wurden keine substanzbedingten systemischen Beschwerden und Befunde festgestellt, im Vergleich zu altersangepassten Arbeitern derselben Firma, die nicht gegen Vinylacetat exponiert waren. Manche Exponierten berichteten über Augenreizwirkungen. Die Expositionen als 8-Stunden-Mittelwerte reichten von 5,2 bis 8,2 ml/m³. Die 10-Minuten-Kurzzeitwerte betragen 0 bis 49,3 ml/m³ und während Wartungsarbeiten bis zu 326,5 ml/m³ (Deese und Joyner 1969; Henschler 1983). Die Reizwirkungen wurden keiner Konzentration zugeordnet, so dass hierfür keine NOAEC abgeleitet werden kann.

Tab. 1 Humanbefunde zur Reizwirkung von Vinylacetat

Konzentration (ml/m ³)	Zeit	Persone-nzahl	Befunde	Literatur
0,4–10	10 min	5	5/5: NOAEC	Deese und Joyner 1969
6 zusätzliche Expositionsspitzen?	10 min	5	1/5: Augenreizung	
4–20	2 min	9	1–2/9: minimale Augen-, Nasen-, Halsreizung	Union Carbide 1973
19,5	4 h	3	1/3: leichte Halsreizung	NIOSH 1978; Union Carbide 1973
21,6 zusätzliche Expositionsspitzen?	10 min	3	3/3: Augen- und Halsreizung, intolerabel für 8-h-Exposition	Deese und Joyner 1969
22,9	4 h	1	1/1: NOAEC	NIOSH 1978;
34,2	2 h	3	2/3: Halsreizung	Union Carbide 1973
71,5	30 min	4	4/4: Augen- und Halsreizung, intolerabel für 8-h-Exposition	
0,4–4,9	„am Arbeits- platz“; k. w. A.		keine Reizwirkung, Reizwirkung bei „spills“	NIOSH 1978
5,2–8,2 Expositionsspitzen bis 49,3	8-h-Mittelwert		keine systemischen Befunde, z. T. Augenreizung berichtet (keine Expositions-Wirkungs-Zuordnung)	Deese und Joyner 1969

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Jeweils ein Beagle-Hund pro Konzentration wurde 4 Stunden lang gegen 62,5; 125; 250; 1000; 2000 oder 4000 ml Vinylacetat/m³ exponiert. Ab 250 ml/m³ kam es zu Augenreizung (Blinzeln, Rötung der Skleren). Bei höheren Konzentrationen waren die Reizwirkungen stark (Lakrimation, entzündete Augenlider, nasaler Ausfluss). Die Expositionen gegen 62,5 und 125 ml/m³ waren ohne sichtbare Reizwirkung (Union Carbide 1973).

Eine RD₅₀ an Mäusen von 380 ml Vinylacetat/m³ wurde in einem Abstract berichtet (Dudek et al. 1996). Eine ausführliche Publikation liegt nicht vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Bei 2-jähriger inhalativer Exposition betrug die NOAEC für lokale und systemische Effekte 50 ml/m³ bei Ratte bzw. Maus. Bei 200 ml/m³ kam es zu verzögerter Körpergewichtszunahme bei Mäusen sowie bei Ratten und Mäusen

zu histologischen Veränderungen im olfaktorischen Epithel (Atrophie, Regeneration, „nest-like infolds“), die auf Reizwirkungen beruhten. Bei 600 ml/m³ wurden Reizerscheinungen in der Trachea und in den Lungen sowie bei Ratten erhöhte Inzidenzen von nasalen Tumoren festgestellt (Greim 2002).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einem unveröffentlichten Test nach OECD-Prüfrichtlinie 404 wurde an Kaninchen die Hautreizwirkung von Vinylacetat geprüft. Es kam zu transienten Reizerscheinungen. Die Bewertung nach 24, 48 und 72 Stunden führte mit einem durchschnittlichen Reizwert von 0,33 für Erytheme und 0 für Ödeme nicht zu einer Einstufung als hautreizend (ECHA 2019).

5.3.2 Auge

In einem unveröffentlichten Test nach OECD-Prüfrichtlinie 405 wurde an Kaninchen die Augenreizwirkung 1, 24, 48 und 72 Stunden nach Applikation von Vinylacetat bewertet. Eine Stunde nach Exposition kam es zu transienten Reizerscheinungen wie mäßiger Rötung der Konjunktiven und Skleren, leichtem Ausfluss und leichter bis mäßiger Chemosis. Die Bewertung nach 24, 48 und 72 Stunden führte mit einem durchschnittlichen Reizwert von 0,33 nicht zu einer Einstufung als augenreizend (ECHA 2019).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Das eindeutig negative Ergebnis eines Local Lymph Node Assays an weiblichen CBA/Ca-Mäusen bestätigt, dass Vinylacetat kein hautsensibilisierendes Potential besitzt. Die in Aceton/Olivenöl (4:1) eingesetzten Vinylacetat-Konzentrationen betragen 5 %, 10 %, 25 % und 50 %. Unverdünntes Vinylacetat wurde ebenfalls geprüft. Die mit diesen Zubereitungen ermittelten Stimulationsindizes betragen 2,0; 2,4; 1,9; 1,7 und 1,3, so dass keine der Testzubereitungen zu einer Verdreifachung der Lymphozytenproliferation führte (ECHA 2019).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Je 18 männliche und 36 weibliche Crl:CD(SD)BR-Ratten erhielten in einer 2-Generationenstudie 0, 200, 1000 oder 5000 mg Vinylacetat/l Trinkwasser (entspricht für männliche Tiere für die gesamte Behandlung: 0, 20, 100, 450 mg/kg KG und Tag; für weibliche Tiere vor der Verpaarung: 0, 30, 135, 550 mg/kg KG und Tag; während der Gestation: 0, 38, 170, 671 mg/kg KG und Tag in der F0-Generation und 0, 38, 166, 648 mg/kg KG und Tag in der F1-Generation; während der Laktation: 0, 56, 271, 1158 mg/kg KG und Tag in der F0-Generation und 0, 55, 262, 1231 mg/kg KG und Tag in der F1-Generation). Ab 1000 mg/l war der Trinkwasserverbrauch der weiblichen F1-Tiere und deren Körpergewichtszunahme während der Laktation vermindert. In der 5000-mg/l-Gruppe war der Trinkwasserverbrauch der männlichen und weiblichen Tiere vor der Verpaarung bei beiden Generationen vermindert. Die Körpergewichte der männlichen F0- und F1-Tiere und der weiblichen F1-Ratten sowie die Körpergewichtszunahme während der Laktation waren bei den F0-Tieren verringert. In der Hochdosisgruppe kam es zu einer leicht verminderten Zahl der Würfe. Die Gewichte der F1-, nicht aber der F2-Jungtiere waren

am 21. Laktationstag reduziert. Bei der Kreuzverpaarung der männlichen Tiere der höchsten Dosisgruppe mit unbehandelten Tieren wurden weniger Jungtiere geworfen, was nicht auf verringerte Fertilität, sondern auf beeinträchtigte Paarungseffizienz zurückgeführt wurde. Die Autoren gaben 1000 mg/l als NOAEL für alle Effekte an (Mebus et al. 1995). Die Studie wurde bereits im Nachtrag 1991 (Henschler 1991) als unveröffentlichte Studie beschrieben.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Je 23 oder 24 Crl:CD(SD)BR-Ratten wurden vom 6. bis zum 15. Gestationstag gegen 0, 200, 1000 oder 5000 mg Vinylacetat/l Trinkwasser (0, 28, 124, 477 mg/kg KG und Tag) oder inhalativ gegen 0, 50, 200 oder 1000 ml/m³ an 6 Stunden/Tag exponiert. Die Trinkwassergabe von Vinylacetat erzeugte bis zur höchsten Dosis keine Entwicklungstoxizität oder Maternaltoxizität. Bei den Muttertieren der 477-mg/kg-Gruppe zeigte sich eine reduzierte Wasseraufnahme, die die eingeschränkte Palatabilität der Vinylacetat-haltigen Lösung dieser Dosisgruppe widerspiegelte. In der Inhalationsstudie waren bei 1000 ml/m³ bei den Feten eine statistisch signifikante Abnahme des mittleren Körpergewichts und der mittleren Scheitel-Steiß-Länge sowie eine statistisch signifikante Zunahme der Häufigkeit an skelettalen Variationen, zumeist Ossifikationsverzögerungen, zu verzeichnen. Gleichzeitig trat maternale Toxizität in Form von reduzierter Körpergewichtszunahme auf. Für die Ratte ergibt sich aus der Inhalationsstudie eine NOAEC für Entwicklungstoxizität von 200 ml/m³ und für die Trinkwassergabe ein NOAEL von 477 mg/kg KG und Tag (Hurtt et al. 1995). Die Studie wurde bereits im Nachtrag 1991 (Henschler 1991) als unveröffentlichte Studie beschrieben.

In einer 2-Generationenstudie (siehe Abschnitt 5.5.1) erhielten Crl:CD(SD)BR-Ratten 0, 200, 1000 oder 5000 mg Vinylacetat/l Trinkwasser (entspricht für weibliche Tiere vor der Verpaarung: 0, 30, 135, 550 mg/kg KG und Tag; während der Gestation: 0, 38, 170, 671 mg/kg KG und Tag in der F0-Generation und 0, 38, 166, 648 mg/kg KG und Tag in der F1-Generation; während der Laktation: 0, 56, 271, 1158 mg/kg KG und Tag in der F0-Generation und 0, 55, 262, 1231 mg/kg KG und Tag in der F1-Generation). Bis zur höchsten Dosis während der Gestation von 671 bzw. 648 mg/kg KG und Tag für die F0- und F1-Muttertiere trat keine perinatale Toxizität bei den Nachkommen bis zum 7. Postnataltag auf. Körpergewicht und Trinkwasserkonsum der Muttertiere waren ab der mittleren Dosis reduziert (entspricht während der Gestation 170 mg/kg KG und Tag für die F0-Generation und 166 mg/kg KG und Tag für die F1-Generation). Die NOAEL für die perinatale Toxizität betragen somit 671 und 648 mg/kg KG und Tag für die F0- bzw. F1-Generation (Mebus et al. 1995).

5.6 Genotoxizität

Die Daten zur Genotoxizität sind bereits im Nachtrag 2002 (Greim 2002) und im Übersichtsartikel von Albertini (2013) zusammenfassend dargestellt. Im Weiteren werden relevante Arbeiten dargestellt, die nach 2003 veröffentlicht wurden.

5.6.1 In vitro

In einem Salmonella-Mutagenitätstest mit dem metabolisch kompetenten Stamm YG7108pin3Erb₅, der Cytochrom-P450-2E1 exprimiert, erwies sich Vinylacetat bis zur höchsten Konzentration von 2000 µg/Platte als nicht mutagen. Die untersuchten Substanzen wurden bis zur Löslichkeits- oder Toxizitätsgrenze bzw. bis 5000 µg/Platte getestet (Emmert et al. 2006). Es wurde darauf hingewiesen, dass Vinylacetat durch Carboxylesterasen gespalten werden muss, damit es zur mutagenen Wirkung durch Acetaldehyd kommt, wobei es fraglich ist, ob in dem verwendeten System Carboxylesterasen vorhanden waren. Jedoch ist Acetaldehyd selbst nicht mutagen im Salmonella-Mutagenitätstest, was auf Zytotoxizität zurückzuführen ist, da die auftretenden Crosslinks für die Bakterien nicht mutagen, sondern toxisch wirken (Norppa 2007).

In den In-vitro-Testsystemen, die im Rahmen von TOXCAST eingesetzt wurden, war kein Hinweis auf eine p53-vermittelte transkriptionelle Antwort zu sehen, die als DNA-Schadensantwort gewertet werden könnte. Dagegen

zeigte sich in einer humanen Zelllinie ein verminderter Adenosintriphosphat-Gehalt als Hinweis auf Zytotoxizität. Tests zu weiteren Endpunkten verliefen negativ (US EPA 2020).

Mit humanen TK6-Lymphoblastoid-Zellen wurde Vinylacetat hinsichtlich der Bildung von Mikronuklei und Thymidin-Kinase-Mutanten (TK) untersucht. Nur bei Verwendung von Serum, das Vinylacetat zu Acetaldehyd metabolisiert, wurde eine Zunahme der Mikronukleushäufigkeit beobachtet. Mutationen am TK-Locus traten auf, wenn die Hydrolyse ausreichend schnell verlief. Diese genotoxischen Wirkungen waren erst ab einer Konzentration von 250 µM Vinylacetat zu verzeichnen. Auch für Acetaldehyd war eine Konzentration von 250 µM die LOAEC für Mikronukleusbildung und etwa 50 bis 100 µM die LOAEC für TK-Mutationen. Weder Vinylacetat noch Acetaldehyd induzierten Mutationen am HPRT-Locus. Die NOAEC für Mikronukleusbildung lag bei 50 µM, sowohl für Vinylacetat als auch für Acetaldehyd. Bei dieser Konzentration war die Mikronukleushäufigkeit im Bereich der historischen Kontrollen. Die Autoren schlossen auf einen nicht-linearen Konzentrations-Wirkungs-Verlauf für die Mutagenität und die Klastogenität beider Stoffe. Essigsäure in einer Konzentration von 10 mM verursachte zwar einen Abfall des pH-Werts im Medium, führte aber nicht zu Mikronuklei (Budinsky et al. 2013).

Der Verlauf der Konzentrations-Wirkungs-Kurven legt nahe, dass bei 50 µM Vinylacetat bzw. Acetaldehyd diese genotoxischen Wirkungen nicht über die Hintergrundhäufigkeiten hinaus erhöht sind.

Zusammenfassung: Vinylacetat führt bei höheren Konzentrationen zu DNA-Protein-Quervernetzungen in vitro. Diese Wirkung wird auf den Metaboliten Acetaldehyd zurückgeführt. Im Salmonella-Mutagenitätstest ist der Stoff nicht mutagen. Vinylacetat ist positiv im Mikronukleustest, Chromosomenaberrationstest und SCE-Test in vitro (Greim 2002). Neue Untersuchungen weisen einen nicht-linearen Konzentrations-Wirkungs-Verlauf für die Mutagenität und die Klastogenität mit einer NOAEC für Mikronukleusbildung von 50 µM sowohl für Vinylacetat als auch für Acetaldehyd nach.

5.6.2 In vivo

In vivo werden bei sehr hohen einmaligen intraperitonealen Dosierungen in Knochenmarkzellen von Mäusen Mikronuklei und SCE beobachtet, nicht aber nach inhalativer Exposition oder nach Verabreichung von Vinylacetat im Trinkwasser. Ein Mikronukleustest in vivo in Keimzellen (Spermatiden) verlief negativ (Greim 2002).

Es liegen keine neuen Daten vor.

5.6.3 Bewertung der Genotoxizität

Nachfolgend wird die Bewertung der Genotoxizität aus Greim (2002) wiedergegeben:

Vergleichende In-vitro-Untersuchungen mit Acetaldehyd legen nahe, dass die auftretenden genotoxischen Effekte von Vinylacetat auf den Metaboliten Acetaldehyd zurückzuführen sind. Die klastogene Wirkung durch pH-Wert-Absenkung scheint eher untergeordnet zu sein. Insgesamt ergibt sich aus den Untersuchungen zur Genotoxizität von Vinylacetat in vivo das Bild, dass systemische genotoxische Effekte nach oraler oder inhalativer Applikation nicht nachgewiesen wurden. Bei hohen intraperitonealen Dosen, die Mortalität zur Folge haben, wurde hingegen eine Erhöhung der Mikronuklei in Knochenmarkzellen beobachtet, was durch eine Sättigung von Inaktivierungsmechanismen zu erklären ist. Bei hohen Dosierungen sind klastogene Effekte von Vinylacetat, verursacht durch den Metaboliten Acetaldehyd oder, weniger wahrscheinlich, durch eine pH-Wert-Absenkung, an direkt exponierten Geweben nicht auszuschließen. Diese klastogenen Wirkungen können infolge proliferativer Antworten, verursacht durch Essigsäure-induzierte pH-Wert-Verschiebungen, verstärkt werden. Im Hinblick auf die metabolische Bildung von Acetaldehyd ist die Entgiftungskapazität des Organismus und ein vorhandener endogener Hintergrund von Ethanol und Acetaldehyd zu berücksichtigen. Diesbezüglich kann auf die Begründung zu Ethanol (Greim 1998) verwiesen werden.

5.7 Kanzerogenität

Es liegen keine neuen Studien vor.

Die entscheidende Studie von Bogdanffy et al. (1994) wurde bereits im Nachtrag 2002 (Greim 2002) dargestellt: Nach 2-jähriger inhalativer Exposition kam es bei Ratten nur in der höchsten Konzentrationsgruppe von 600 ml/m³ zu erhöhten Inzidenzen von nasalen Tumoren. Gleichartig exponierte Mäuse wiesen keine erhöhten Tumorinzidenzen auf.

Tab. 2 Inzidenz von Tumoren des Respirationstraktes bei CrI:CD(SR)BR-Ratten nach 2-jähriger inhalativer Exposition gegen Vinylacetat (Bogdanffy et al. 1994)

		Konzentration (ml/m ³)			
		0	50	200	600
Nasenhöhle	♂	(59)	(60)	(59)	(59)
	♀	(60)	(60)	(60)	(59)
Invertiertes Papillom	♂	0	0	0	4
	♀	0	0	0	0
Papillom	♂	0	0	1	0
	♀	0	0	0	0
Plattenepithelkarzinom	♂	0	0	0	2
	♀	0	0	0	4
Karzinom in situ	♂	0	0	0	1
	♀	0	0	0	0
Summe Tumoren	♂	0	0	1	7*
	♀	0	0	0	4
Larynx	♂	(59)	(60)	(60)	(60)
	♀	(60)	(60)	(60)	(59)
Plattenepithelkarzinom	♂	0	0	0	0
	♀	0	0	0	1

*p < 0,01, Fisher's Exact Test, Zahl der untersuchten Tiere in Klammern

Die unveröffentlichte Kanzerogenitätsstudie an Ratten und Mäusen aus Japan mit Gabe von 400, 2000 oder 10 000 mg Vinylacetat/l Trinkwasser, die schon im letzten Nachtrag beschrieben wurde, ist mittlerweile veröffentlicht worden (Umeda et al. 2004).

Es liegt eine neue Studie des Ramazzini-Instituts an Sprague-Dawley-Ratten mit Vinylacetat vor. Siebzehn Wochen alte Ratten und 12-Tage-Embryonen (vermutlich In-utero-Exposition über die Muttertiere; k. w. A.) erhielten Trinkwasser mit 0, 1000 oder 5000 mg Vinylacetat/l. Die Tiere wurden bis zum natürlichen Lebensende beobachtet. Die Inzidenzen von Karzinomen der Mundhöhle, Lippen, Zunge, Ösophagus und des Vormagens waren erhöht. Mit Wistar-Ratten wurde eine weitere Studie durchgeführt und zur Publikation angekündigt (Minardi et al. 2002). Die Studie bestätigt die schon von anderen Studien mit oraler Applikation bekannte lokale kanzerogene Wirkung von Vinylacetat.

6 Bewertung

Kritische Effekte sind die sensorische Irritation und die lokale kanzerogene Wirkung in der Nase.

Krebserzeugende Wirkung. Bisher war nicht klar, ob für die kanzerogene Wirkung die Zytotoxizität oder die Genotoxizität im Vordergrund steht. Vinylacetat wird im Nasengewebe kontinuierlich durch Carboxylesterasen zu

Acetaldehyd und Essigsäure metabolisiert. Acetaldehyd wird weiter zu Essigsäure oxidiert, die letztlich in den C2-Intermediärstoffwechsel eingeht. Dabei entstehen insgesamt 3 Protonen pro Molekül Vinylacetat. Bei genügend hohen Vinylacetat-Konzentrationen wird die intrazelluläre Pufferkapazität überschritten, und der intrazelluläre pH-Wert sinkt ab. Dadurch kommt es zu einer mitogenen Zellproliferation im respiratorischen Epithel, das relativ unempfindlich für eine zytotoxische Wirkung ist, und zu einer zytotoxischen Zellproliferation im olfaktorischen Epithel. Organische Säuren können klastogen sein und Topoisomerase-II-verursachte DNA-Strangbrüche verursachen. Zusätzlich kann der entstehende Acetaldehyd DNA-Protein-Crosslinks und klastogene Effekte verursachen. Diese Schäden manifestieren sich bei erhöhter Zellproliferation zu Tumoren (Bogdanffy und Valentine 2003; Hinderliter et al. 2005).

In einer In-vitro-Studie wurde nun eine nicht-lineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für die mutagene und die klastogene Wirkung festgestellt, so dass auch für die Genotoxizität eine NOAEC anzunehmen ist. Eine nicht-lineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung von Vinylacetat zeigte sich in vielen Untersuchungen zur Kanzerogenität. Da die Tumoren nur bei toxischen Konzentrationen in der Nase auftreten, kann die Genotoxizität nicht allein für die Tumoren verantwortlich sein.

Da ein MAK-Wert abgeleitet werden kann, der vor der sensorischen Reizwirkung und damit der Toxizität im Nasenepithel und vor genotoxischen Wirkungen schützt, kann Vinylacetat in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 umgestuft werden.

MAK-Wert. In einer nach Erscheinen des letzten Nachtrags durchgeführten Untersuchung an Probanden wurde die gebildete Konzentration an Acetaldehyd im Nasalraum nach Exposition gegen Vinylacetat in Konzentrationen von 1, 5 oder 10 ml/m³ untersucht (Hinderliter et al. 2005). Dabei zeigte sich, dass die Acetaldehyd-Konzentration gut mit den Vorhersagen des PBPK-Modells (Bogdanffy et al. 1999) übereinstimmt.

Bei chronischer inhalativer Exposition beträgt die NOAEC für lokale und systemische Effekte 50 ml/m³ bei Ratte bzw. Maus. Die Übertragung der NOAEC für das olfaktorische Epithel von Ratten auf den Menschen (1:2) nach Brüning et al. (2014) würde einen MAK-Wert von 20 ml/m³ für Vinylacetat nahelegen. Aus der PBPK-Modellierung würde bezüglich der Azidifizierung im nasalen Epithel des Menschen ein Arbeitsplatzgrenzwert von 19 ml/m³ resultieren, da bei dieser Konzentration noch kein signifikanter Abfall des pH-Werts zu erwarten ist. Bei etwa 20 ml/m³ sind aber geringe sensorische Reizwirkungen von einem von 4 Probanden bei 4-stündiger Exposition berichtet worden (NIOSH 1978; Union Carbide 1973), daher wird ein MAK-Wert von 10 ml/m³ festgesetzt. Die Reizwirkung bei der 4-stündigen Exposition ist im Vergleich zu einer 2-minütigen Exposition nicht bedeutend stärker. Deshalb ist zu erwarten, dass nach 8-stündiger Exposition keine weitere Verstärkung der Effekte auftritt. Die RD₅₀ von 380 ml/m³ bei Mäusen spricht nach der empirischen Beziehung $RD_{50} \times 0,03 = \text{Grenzwert}$ (Schaper 1993) nicht gegen den MAK-Wert von 10 ml/m³.

Mit den Metaboliten Acetaldehyd (MAK-Wert 50 ml/m³) und Essigsäure (MAK-Wert 10 ml/m³) liegen valide Probandenstudien zur sensorischen Reizwirkung vor, die für Acetaldehyd bei 4-stündiger Exposition eine NOAEC von 50 ml/m³ (Muttray et al. 2009) und für Essigsäure eine von 10 ml/m³ (Greim 2008 b) zeigen. Für Methyl- und Ethylacetat, die so wie Vinylacetat metabolisch Essigsäure freisetzen, sind die MAK-Werte (Methylacetat: 100 ml/m³, Ethylacetat 200 ml/m³) höher als der für Essigsäure selbst. Ethanol, das im Metabolismus Acetaldehyd freisetzt, besitzt einen MAK-Wert von 200 ml/m³. Deshalb erscheint für Vinylacetat ein niedrigerer MAK-Wert für die Reizwirkung als der für Essigsäure unplausibel.

Für Vinylacetat wurde eine NOAEC für die mutagene und die klastogene Wirkung in vitro festgestellt (Budinsky et al. 2013). Die nicht-lineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung in dieser Studie bestätigt die nicht-lineare Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für Tumoren im Tierversuch und erlaubt die Ableitung einer NOAEC für die genotoxische Wirkung von ca. 50 µM Vinylacetat bzw. Acetaldehyd. Diese NOAEC ist nach dem PBPK-Modell bei einer äußeren Konzentration von 50 ml Vinylacetat/m³ im Nasalgewebe bei Ratten nicht überschritten und, wenn dem PBPK-Modell gefolgt wird, bei 10 ml/m³ auch nicht beim Menschen.

Spitzenbegrenzung. Wegen der lokalen Wirkung als kritischem Endpunkt erfolgt die Zuordnung von Vinylacetat zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie I. Aus den Studien am Menschen ergeben sich bei 20 ml/m³ und 4-stündiger Exposition geringe lokale Effekte. Deshalb wird ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt. Konzentrationen über 20 ml/m³ führen bei 2-stündiger Exposition zu deutlicheren Reizwirkungen. Um möglichst sicher auch kurzzeitige Expositionen in diesem Bereich zu verhindern, wird ein Momentanwert von 20 ml/m³ festgesetzt, da bei 2-minütiger Exposition bis 20 ml/m³ nur marginale irritative Wirkungen auftreten.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Entwicklungstoxizitätsstudie werden bei Ratten nach Inhalation der maternaltoxischen Konzentration von 1000 ml/m³ bei den Feten ein erniedrigtes mittleres Körpergewicht, eine verkürzte mittlere Scheitel-Steiß-Länge sowie eine erhöhte Zahl an skelettalen Variationen, zumeist in Form von Ossifikationsverzögerungen, beobachtet. Nach Trinkwassergabe werden bei der gleichen Spezies bis 477 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen und maternaltoxischen Effekte festgestellt. Weder nach Inhalation noch nach Trinkwassergabe werden Missbildungen berichtet. Nach Inhalation beträgt die NOAEC für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität 200 ml/m³ und die LOAEC 1000 ml/m³. Daraus ergibt sich unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ein 10-facher bzw. ein 50-facher Abstand der NOAEC und der LOAEC für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert von 10 ml/m³ bzgl. der Inhalation. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL von 477 mg/kg KG und Tag nach Trinkwassergabe in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine Luftkonzentration von 835 mg/m³, was einen 23-fachen Abstand zum MAK-Wert von 10 ml/m³ (36 mg/m³) ergibt. Auch in der 2-Generationenstudie mit Trinkwassergabe zeigt sich bis zur höchsten Dosis während der Gestation von 671 bzw. 648 mg/kg KG und Tag für die F0- und F1-Muttertiere bis zum 7. Postnataltag bei den Nachkommen keine perinatale Toxizität. Diese Dosen entsprechen mit den obengenannten Angaben und der Berücksichtigung von wöchentlich 7 Tagen Behandlung beim Tier gegenüber 5 Tagen Exposition beim Menschen einer Luftkonzentration von 1644 bzw. 1588 mg/m³, was einen 46- bzw. 44-fachen Abstand zum MAK-Wert von 10 ml/m³ (36 mg/m³) ergibt. Aufgrund der ausreichenden Abstände der (berechneten) Luftkonzentration zum MAK-Wert von 10 ml/m³ wird Vinylacetat der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Keimzellmutagene Wirkung. Vinylacetat ist 2002 nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft worden (Greim 2002).

Vinylacetat führt *in vitro* zu DNA-Protein-Quervernetzungen. Diese Wirkung wird auf den Metaboliten Acetaldehyd zurückgeführt. Im Salmonella-Mutagenitätstest ist der Stoff nicht mutagen. Vinylacetat ist bei höheren Konzentrationen *in vitro* positiv im Mikronukleustest, Chromosomenaberrationstest und SCE-Test *in vitro*.

Neue Untersuchungen weisen einen nicht-linearen Konzentrations-Wirkungs-Verlauf für die Mutagenität und die Klastogenität mit einer NOAEC für Mikronukleusbildung bei 50 µM sowohl für Vinylacetat als auch für Acetaldehyd nach. *In vivo* werden bei sehr hohen einmaligen intraperitonealen Dosierungen in Knochenmarkzellen von Mäusen Mikronuklei und SCE beobachtet, nicht aber nach inhalativer Exposition oder nach Verabreichung von Vinylacetat im Trinkwasser. Ein Mikronukleustest *in vivo* an Keimzellen (Spermatiden) verlief negativ.

Vinylacetat wird weiterhin nicht in eine der Kategorien für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer *In-vitro*-Studie (Abschnitt 3.1) eine maximale dermale Aufnahme von 578 mg bei Exposition gegen eine gesättigte wässrige Lösung unter Standardbedingungen (2000 cm² Hautoberfläche, eine Stunde Exposition) abschätzen.

Die systemische chronische NOAEC nach Inhalation beträgt bei Ratten 180 mg/m³. Zur toxikokinetischen Übertragung dieser Konzentration als systemischen NOAEL auf den Menschen werden berücksichtigt: das Atemvolumen in 8 Stunden (10 m³), die angenommene 100%ige inhalative Resorption, die Übertragung der Daten des Tierversuchs

auf den Menschen (1:2) und das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz (1:2). Daraus errechnet sich eine systemisch tolerable Menge von 450 mg.

Damit liegt die Aufnahme über die Haut bei mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge, und der Stoff wird mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur sensibilisierenden Wirkung liegen keine Befunde beim Menschen und keine belastbaren positiven Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier oder aus In-vitro-Untersuchungen vor. Vinylacetat wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Albertini RJ (2013) Vinyl acetate monomer (VAM) genotoxicity profile: relevance for carcinogenicity. *Crit Rev Toxicol* 43: 671–706. DOI: [10.3109/10408444.2013.827151](https://doi.org/10.3109/10408444.2013.827151)
- Andersen ME, Green T, Frederick CB, Bogdanffy MS (2002) Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) models for nasal tissue dosimetry of organic esters: assessing the state-of-knowledge and risk assessment applications with methyl methacrylate and vinyl acetate. *Regul Toxicol Pharmacol* 36: 234–245. DOI: [10.1006/rtph.2002.1576](https://doi.org/10.1006/rtph.2002.1576)
- Bogdanffy MS, Dreef-van der Meulen HC, Beems RB, Feron VJ, Cascieri TC, Tyler TR, Vinegar MB, Rickard RW (1994) Chronic toxicity and oncogenicity inhalation study with vinyl acetate in the rat and mouse. *Fundam Appl Toxicol* 23: 215–229. DOI: [10.1006/faat.1994.1100](https://doi.org/10.1006/faat.1994.1100)
- Bogdanffy MS, Sarangapani R, Plowchalk DR, Jarabek A, Andersen ME (1999) A biologically based risk assessment for vinyl acetate-induced cancer and noncancer inhalation toxicity. *Toxicol Sci* 51: 19–35. DOI: [10.1093/toxsci/51.1.19](https://doi.org/10.1093/toxsci/51.1.19)
- Bogdanffy MS, Valentine R (2003) Differentiating between local cytotoxicity, mitogenesis, and genotoxicity in carcinogen risk assessments: the case of vinyl acetate. *Toxicol Lett* 140–141: 83–98. DOI: [10.1016/s0378-4274\(02\)00504-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00504-0)
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879. DOI: [10.1007/s00204-014-1346-z](https://doi.org/10.1007/s00204-014-1346-z)
- Budinsky R, Gollapudi B, Albertini RJ, Valentine R, Stavanja M, Teeguarden J, Fensterheim R, Rick D, Lardie T, McFadden L, Green A, Recio L (2013) Nonlinear responses for chromosome and gene level effects induced by vinyl acetate monomer and its metabolite, acetaldehyde in TK6 cells. *Environ Mol Mutagen* 54: 755–768. DOI: [10.1002/em.21809](https://doi.org/10.1002/em.21809)
- Deese DE, Joyner RE (1969) Vinyl acetate: a study of chronic human exposure. *Am Ind Hyg Assoc J* 30: 449–457. DOI: [10.1080/00028896909343154](https://doi.org/10.1080/00028896909343154)
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Wiley-VCH, Weinheim. DOI: [10.1002/9783527826155](https://doi.org/10.1002/9783527826155)
- Dudek BR, Kaempfe TA, Bechtel CL, Mueller JE, Orth RG (1996) Sensory irritation of 12 carpet-associated chemicals and their potential for causing irritation at ambient conditions. *Toxicol Sci* 30(1 Pt 2): 21–22. <https://www.toxicology.org/pubs/docs/Tox/1996Tox.pdf>, abgerufen am 10 Apr 2019
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) Information on registered substances. Dataset on vinyl acetate (CAS Number 108-05-4), joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 12 Mar 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15530>, abgerufen am 09 Apr 2019
- Emmert B, Bünger J, Keuch K, Müller M, Emmert S, Hallier E, Westphal GA (2006) Mutagenicity of cytochrome P450 2E1 substrates in the Ames test with the metabolic competent S. typhimurium strain YG7108pin3ERb5. *Toxicology* 228: 66–76. DOI: [10.1016/j.tox.2006.08.013](https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.08.013)
- Eriksson CJ (1985) Endogenous acetaldehyde in rats. Effects of exogenous ethanol, pyrazole, cyanamide and disulfiram. *Biochem Pharmacol* 34: 3979–3982. DOI: [10.1016/0006-2952\(85\)90375-2](https://doi.org/10.1016/0006-2952(85)90375-2)
- 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. DOI: [10.1002/ajim.4700170507](https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507)
- Greim H (Hrsg) (1998) Ethanol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 26. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6417d0026](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6417d0026)
- Greim H (Hrsg) (2000) Vinylacetat. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 30. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10805d0030](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10805d0030)
- Greim H (Hrsg) (2002) Vinylacetat. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 35. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10805d0035](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10805d0035)

- Greim H (Hrsg) (2008 a) Acetaldehyd. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7507d0044](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7507d0044)
- Greim H (Hrsg) (2008 b) Essigsäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 44. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6419d0044](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6419d0044)
- Hengstler JG, Bogdanffy MS, Bolt HM, Oesch F (2003) Challenging dogma: Thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43: 485–520. DOI: [10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140219](https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140219)
- Henschler D (Hrsg) (1983) Vinylacetat. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 9. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10805d0009](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10805d0009)
- Henschler D (Hrsg) (1991) Vinylacetat. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 17. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10805d0017](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10805d0017)
- Hinderliter PM, Thrall KD, Corley RA, Bloemen LJ, Bogdanffy MS (2005) Validation of human physiologically based pharmacokinetic model for vinyl acetate against human nasal dosimetry data. *Toxicol Sci* 85: 460–467. DOI: [10.1093/toxsci/kfi091](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfi091)
- Hurt ME, Vinegar MB, Rickard RW, Cascieri TC, Tyler TR (1995) Developmental toxicity of oral and inhaled vinyl acetate in the rat. *Fundam Appl Toxicol* 24: 198–205. DOI: [10.1006/faat.1995.1023](https://doi.org/10.1006/faat.1995.1023)
- Lantz RC, Orozco J, Bogdanffy MS (2003) Vinyl acetate decreases intracellular pH in rat nasal epithelial cells. *Toxicol Sci* 75: 423–431. DOI: [10.1093/toxsci/kfg198](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg198)
- Mebus CA, Carpanini FM, Rickard RW, Cascieri TC, Tyler TR, Vinegar MB (1995) A two-generation reproduction study in rats receiving drinking water containing vinyl acetate. *Fundam Appl Toxicol* 24: 206–216. DOI: [10.1006/faat.1995.1024](https://doi.org/10.1006/faat.1995.1024)
- Minardi F, Belpoggi F, Soffritti M, Ciliberti A, Lauriola M, Cattin E, Maltoni C (2002) Results of long-term carcinogenicity bioassay on vinyl acetate monomer in Sprague-Dawley rats. *Ann N Y Acad Sci* 982: 106–122. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2002.tb04927.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04927.x)
- Muttray A, Gosepath J, Brieger J, Faldum A, Pribisz A, Mayer-Popken O, Jung D, Rossbach B, Mann W, Letzel S (2009) No acute effects of an exposure to 50 ppm acetaldehyde on the upper airways. *Int Arch Occup Environ Health* 82: 481–488. DOI: [10.1007/s00420-008-0354-9](https://doi.org/10.1007/s00420-008-0354-9)
- Nakamoto T, Wagner M, Melvin JE, Bogdanffy MS (2005) Vinyl acetate induces intracellular acidification in mouse oral buccal epithelial cells. *Toxicol Lett* 158: 116–121. DOI: [10.1016/j.toxlet.2005.03.002](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.03.002)
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1978) Criteria for a recommended standard. Occupational exposure to vinyl acetate, September 1978, DHEW (NIOSH) publication no. 78-205. NTIS PB80176993. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB80176993.xhtml>, abgerufen am 28 Jun 2018
- Norppa H (2007) Correspondence to: “Emmert, B., Bünger, J., Keuch, K., Müller, M., Emmert, S., Hallier, E., Westphal, G.A., 2002. Mutagenicity of cytochrome P450 2E1 substrates in the Ames test with the metabolic competent *S. typhimurium* strain YG7108pin3ERb5. *Toxicology* 228, 66–76”. *Toxicology* 230: 265–267. DOI: [10.1016/j.tox.2006.11.004](https://doi.org/10.1016/j.tox.2006.11.004)
- Plowchalk DR, Andersen ME, Bogdanffy MS (1997) Physiologically based modeling of vinyl acetate uptake, metabolism, and intracellular pH changes in the rat nasal cavity. *Toxicol Appl Pharmacol* 142: 386–400. DOI: [10.1006/taap.1996.8052](https://doi.org/10.1006/taap.1996.8052)
- Sander R (2015) Compilation of Henry’s law constants (version 4.0) for water as solvent. *Atmos Chem Phys* 15: 4399–4981. DOI: [10.5194/acp-15-4399-2015](https://doi.org/10.5194/acp-15-4399-2015)
- Schaper M (1993) Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. *Am Ind Hyg Assoc J* 54: 488–544. DOI: [10.1080/15298669391355017](https://doi.org/10.1080/15298669391355017)
- Slikker W Jr, Andersen ME, Bogdanffy MS, Bus JS, Cohen SD, Conolly RB, David RM, Doerrner NG, Dorman DC, Gaylor DW, Hattis D, Rogers JM, Setzer RW, Swenberg JA, Wallace K (2004) Dose-dependent transitions in mechanisms of toxicity: case studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 201: 226–294. DOI: [10.1016/j.taap.2004.06.027](https://doi.org/10.1016/j.taap.2004.06.027)
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11: 19–31. DOI: [10.1080/15459624.2013.831983](https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983)
- Umeda Y, Matsumoto M, Yamazaki K, Ohnishi M, Arito H, Nagano K, Yamamoto S, Matsushima T (2004) Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats administered vinyl acetate monomer in drinking water. *J Occup Health* 46: 87–99. DOI: [10.1539/joh.46.87](https://doi.org/10.1539/joh.46.87)
- Union Carbide (1973) Vinyl acetate: single animal inhalation and human sensory response, October 31, 1973. NTIS/OTS0571724. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0571724.xhtml>, abgerufen am 05 Jul 2018
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2020) ToxCast & Tox21 Summary Files from invitrodb_v3. Dataset on vinyl acetate (CAS Number 108-05-4). <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=108-05-4#invitrodb>, abgerufen am 16 Apr 2020