

Vinylchlorid – Addendum: Reevaluierung des BAR

Beurteilungswerte in biologischem Material

M. Nasterlack¹
H. Drexler^{2,*}

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

¹ 68526 Ladenburg

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

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

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

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

Keywords

Vinylchlorid; Biologischer
Arbeitsstoff-Referenzwert; BAR

Abstract

In 2022, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has withdrawn the exposure equivalents for carcinogenic substances (EKA) for vinyl chloride [75-01-4] based on urinary excretion of thiodiglycolic acid (TdAA) because of its poor reliability at low exposure. Therefore, also the biological reference value (BAR) has to be re-evaluated. To this end, the existing literature was updated and taken into account. Four published studies showed that the excretion of TdAA in humans occupationally exposed to vinyl chloride and non-exposed persons largely overlaps, especially in the exposure range $< 5 \text{ ml/m}^3$. This may lead to a situation where unexposed persons may falsely be considered exposed to vinyl chloride as well as – on the other hand – real exposures may not be identified. Nevertheless, in order to keep an instrument for the assessment of higher exposures, notably after accidents or leakages, the Commission decided to confirm the existing BAR of 1.5 mg TdAA/l urine, however with the additional remark “This BAR is not suitable for the assessment of vinyl chloride exposures $< 5 \text{ ml/m}^3$ ”. Owing to the different excretion characteristics after high vs. low vinyl chloride exposures, it is further recommended to obtain two separate urine samples after 12–18 and 48 hours, respectively, after an accidental exposure.

Citation Note:

Nasterlack M, Drexler H,
Hartwig A, MAK Commission.
Vinylchlorid – Addendum:
Reevaluierung des BAR.
Beurteilungswerte in
biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf.
2023 Jun;8(2):Doc042. https://doi.org/10.34865/bb7501d8_2ad

Manuskript abgeschlossen:
01 Feb 2022

Publikationsdatum:
30 Jun 2023

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



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

^{a)} Der BAR für TdAA ist als Marker einer Vinylchloridexposition in einem Expositionsbereich < 5 ml/m³ nicht geeignet.

Reevaluierung

Für Vinylchlorid wurden 1989 Expositionsäquivalente für kanzerogene Arbeitsstoffe (EKA) abgeleitet (Müller und Norpoth 1989), die 2009 bestätigt und um einen Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) ergänzt wurden (Kraus und Schettgen 2010). Als Parameter zur Beurteilung der Exposition wurde der quantitativ führende Metabolit Thiodiglykolsäure (Thiodiessigsäure, TdAA) gewählt. TdAA entsteht im Stoffwechsel allerdings aus einer ganzen Reihe von C2-Alkylanzien und wird auch physiologisch gebildet, so dass dieser Parameter weder als besonders sensitiv noch als spezifisch gelten kann (Müller und Norpoth 1989).

Gemäß der EKA-Ableitung war die TdAA-Konzentration im 24-Stunden-Sammelurin nach Schichtbeginn zu bestimmen. Da die Gewinnung eines 24-Stunden-Sammelurins unter praktischen Gesichtspunkten jedoch schwierig organisierbar und fehleranfällig ist, wurde die verfügbare Datenlage hinsichtlich der Ableitung der EKA auf der Basis von TdAA-Konzentrationen in Spontanurinproben unter Einbezug neuerer Studienergebnisse geprüft. Die Korrelation zwischen Vinylchlorid-Exposition und TdAA-Ausscheidung insbesondere im praktisch relevanten Expositionsbereich unterhalb von 5 ml/m³ erwies sich als nicht hinreichend stabil. Daher wurden die EKA ausgesetzt (Nasterlack et al. 2022). Vor diesem Hintergrund ist es erforderlich, den BAR für Vinylchlorid zu überprüfen.

Reevaluierung des BAR für Vinylchlorid

Der BAR für Vinylchlorid wurde 2009 auf 1,5 mg TdAA/l Urin festgelegt. Als Probenahmezeitpunkt wurde der Beginn der auf die Exposition folgenden Schicht angegeben. Als Grundlage diente eine Untersuchung von Müller et al. (1979), die an Personen durchgeführt wurde, die weder gegen Vinylchlorid noch anderen bekanntermaßen zu TdAA verstoffwechselten Substanzen exponiert waren. Die Mittelwerte für Männer und Frauen lagen bei $0,67 \pm 0,32$ bzw. $0,51 \pm 0,02$ mg TdAA/l Urin. Als 99. Perzentile wurden 1,82 bzw. 1,43 mg TdAA/l Urin angegeben.

Chen et al. (1983) gaben bei 78 nicht exponierten Personen einen Mittelwert der TdAA-Ausscheidung von $0,83 \pm 0,56$ mg/l Urin (Maximum 2,4 mg/l) an und liegen damit ungefähr in der Größenordnung von Müller et al. (1979). Bis zu dem auch von Nichtexponierten mehrfach erreichten maximalen Wert von 2,4 mg TdAA/l Urin bestanden deutliche Überschneidungen mit den Exponierten.

In der Studie von Shayakhmetov et al. (2019) wurden TdAA-Konzentrationen im Urin von 65 Beschäftigten aus Vinylchlorid- und Polyvinylchlorid-Abteilungen (Probenahme 15 bis 64 Stunden nach der letzten Exposition), 10 Schichtarbeitern der Polyvinylchlorid-Abteilung (Probenahme am Schichtende und vor Beginn der nächsten Schicht) sowie 34 nicht gegen Chemikalien exponierten Beschäftigten als Kontrollpersonen gemessen. Die Hintergrundbelastung der nicht exponierten Kontrollpersonen wurde im Mittel mit $0,27 \pm 0,13$ mg TdAA/l Urin angegeben und liegt somit deutlich niedriger als bei Müller et al. (1979). Trotz der vergleichsweise geringen Hintergrundbelastung wurde diese von 9 % der Vinylchlorid- und 26 % der Polyvinylchlorid-Arbeiter nicht überschritten.

Der BAR lässt sich weiterhin mit den Befunden von Cheng et al. (2001) bei 16 gegen Vinylchlorid exponierten Beschäftigten aus der PVC-Produktion vergleichen. Dabei waren 12 der Beschäftigten gegen Konzentrationen von weniger als 5 ml/m³ exponiert. In der Studie fielen drei von 16 Urinproben bei Schichtende von Personen mit zeitgewichteten Vinylchlorid-Expositionen von 0,25; 0,68 und 4,86 ml/m³ in den Bereich der Hintergrundbelastung. In den Proben vor Schicht-

beginn am Folgetag traf dies auf vier von 16 Proben zu, davon eine von einer Person mit einer Exposition von 3,39 ml/m³ am Vortag.

Reevaluierung des BAR für den Parameter TdAA

Aus den vorliegenden Daten ist ableitbar, dass die Trennschärfe des Parameters TdAA zwischen Exponierten und Nicht-exponierten in einem Vinylchlorid-Expositionsbereich unterhalb von 5 ml/m³ sehr gering ist. Dadurch wird die Gefahr groß, Menschen ohne Exposition falsch als exponiert zu kategorisieren, und andererseits eine Exposition nicht zu erkennen. Eine Anwendung des BAR zur Beurteilung von Situationen betrieblicher Routine sollte daher nur unter dieser Einschränkung erfolgen.

In der Praxis ist es hilfreich, höhere Expositionen, z. B. bei Betriebsstörungen oder Unfallereignissen, identifizieren zu können. Da der Zeitpunkt des Ausscheidungsmaximums von TdAA in Abhängigkeit von der Expositionshöhe erheblich variieren kann, ist in solchen Fällen zu empfehlen, mindestens zwei Urinproben zu untersuchen. Diese sollten ca. 12 bis 18 und 48 Stunden nach dem Ereignis gewonnen werden.

Aufgrund der vorliegenden Daten wird der

BAR für Vinylchlorid von 1,5 mg TdAA/l Urin

bestätigt und um die Anmerkung „Der BAR für TdAA ist als Marker einer Vinylchloridexposition in einem Expositionsbereich < 5 ml/m³ nicht geeignet“ ergänzt. Probenahmezeitpunkt ist vor nachfolgender Schicht. Nach unfallartigen Expositionen sollte eine zweite Urinprobe 48 Stunden nach dem Ereignis genommen werden.

Interpretation

Der BAR bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3 bis 3 g/l liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden (Bader und Ochsmann 2010).

Anmerkungen

Interessenkonflikte

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

Literatur

- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- Chen ZY, Gu XR, Cui MZ, Zhu XX (1983) Sensitive flame-photometric-detector analysis of thiodiglycolic acid in urine as a biological monitor of vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 52(3): 281–284. <https://doi.org/10.1007/BF00526527>
- Cheng T-J, Huang Y-F, Ma Y-C (2001) Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. *J Occup Environ Med* 43(11): 934–938. <https://doi.org/10.1097/00043764-200111000-00002>
- Kraus T, Schettgen T (2010) Addendum zu Vinylchlorid. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7501d0017>

- Müller G, Norpoth K (1989) Vinylchlorid. In: Lehnert G, Henschler D, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 4. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7501d0004>
- Müller G, Norpoth K, Wickramasinghe RH (1979) An analytical method, using GC-MS, for the quantitative determination of urinary thiodiglycolic acid. *Int Arch Occup Environ Health* 44(3): 185–191. <https://doi.org/10.1007/BF00381133>
- Nasterlack M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2022) Vinylchlorid – Addendum: Aussetzung der EKA. Beurteilungswerte in biologischem Material. *MAK Collect Occup Health Saf* 7(4): Doc079. https://doi.org/10.34865/bb7501d7_4ad
- Shayakhmetov S, Zhurba O, Alekseenko A, Merinov A (2019) Dynamics of excretion of thiodiacetic acid into urine in polyvinyl chloride production workers. *Int J Occup Environ Med* 10(2): 73–79