

Perfluoroktansäure (PFOA)

Substanzname	Perfluoroktansäure (PFOA)
CAS-Nr.	1. 335-67-1 2. 3825-26-1
Substanzname (IUPAC)	1. 2,2,3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Pentadecafluorooctanoic acid 2. Pentadecafluorooctanoic acid, ammonium salt
Synonyme	1. Pentadecafluorooctansäure 2. Ammoniumperfluorooctanoat; APFO
Strukturformel	
Geringfügigkeitsschwellenwert (µg/L)	0,1
Maßgebliche Basis für den Vorschlag	<input type="checkbox"/> TrinkwV <input checked="" type="checkbox"/> Analog TrinkwV <input type="checkbox"/> Ökotoxizität <input type="checkbox"/> Basiswert/Untergrenze
Grenzwert der TrinkwV (µg/L)	
Vorschlag analog TrinkwV (µg/L) Humantoxikologisch begründeter Wert Ästhetisch begründeter Wert	0,1
Ökotoxikologische Kriterien (µg/L): Umweltqualitätsnorm PNEC (aquat.) Sonstige	570

Erläuterung

Ausschlaggebend für die Festlegung des Geringfügigkeitsschwellenwertes ist die humantoxikologische Ableitung analog zur Trinkwasserverordnung.

Für mehrere gleichzeitig auftretende Stoffe wird auf das Kapitel 5.2 verwiesen.

Humantoxikologische Bewertung

Die PFOA induziert Leber-, Hoden- und Bauchspeicheldrüsenkrebs im Tierversuch (ATSDR 2015, Borg und Håkansson 2012, ECHA 2015, EPA OPPT 2005) und sie erhöht etwa ebenso potent wie PFOS die β -Oxidation von Fettsäuren, die Katalase-Aktivität, die Omega- und Omega-minus-1-Hydroxylierung von Laurylsäure, die zytosolische Epoxid-Hydrolase und die DT-Diaphorase in Leber-Peroxisomen (Sohlenius et al. 1993). Dies führt zu der durch PFOA induzierten Peroxisomen-Proliferation. Da sich PFOA grundsätzlich wegen ihres α -ständigen Fluoratoms nicht durch β -Oxidation abbauen lässt, entsteht ein Zuviel an Peroxisomen und hochreaktivem Sauerstoff. Nach einer Reihe weiterer morphologischer und biochemischer Veränderungen sind letztlich Lebervergrößerung und Tumore die Folge (Dieter 2007).

Die der Kanzerogenese zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen (Peroxisomen-Proliferation, aber auch Störung von Sexualhormonspiegeln) sind sehr wahrscheinlich nicht für die Bewertung als Humankanzerogen relevant. Die im Tierversuch mit PFOA aufgetretenen Tumorarten wurden selbst in hoch belasteten Humankollektiven bis ca. 2006 nicht beobachtet (Dieter 2007). Diese Lücke wurde erst durch die Arbeiten des sog. *C8 Science Panel* (2014)

geschlossen, das von 2005 bis 2013 im Tal des Ohio-Flusses (West Virginia, USA) epidemiologische Studien zur Klärung der gesundheitlichen Relevanz der dortigen PFOA-Emissionen durchführte. Im Rahmen dieser Studien wurden die über Fragebogen erhobenen Patientendaten und PFOA-Blutgehalte von 69.030 Probanden ausgewertet. 74% von diesen nahmen an Folgestudien in den Jahren 2009-2011 teil. Durch unterschiedliche Studiendesigns und eine multiple Auswertungsstrategie kam das Forscherteam schließlich zu dem Schluss, dass zwischen der Inzidenz von Hoden- und Nierenkrebs und der Höhe der PFOA-Exposition ein wahrscheinlicher Zusammenhang besteht. Außerdem war die Blutkonzentration an PFOA mit dem Auftreten hoher Cholesterin-Werte, mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, einer Erkrankung der Schilddrüse und mit einer Präeklampsie, d.h. einer hypertensiven Schwangerschaftsintoxikation korreliert. Bisher wird davon ausgegangen, dass die Kanzerogenese auf einen Wirkmechanismus zurückgeht, für den eine Wirkschwelle angenommen werden kann (Dieter 2007).

Für PFOA sind Lebereffekte, immunologische Effekte und Wirkungen auf die Embryonalentwicklung die empfindlichsten Endpunkte und Ratten und Mäuse die empfindlichsten Arten. Zur Auslösung der Lebereffekte und teilweise auch der entwicklungstoxischen Effekte führt der bei Nagern bekannte Mechanismus, die Peroxisomenproliferation, über die Aktivierung des Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptors alpha (PPAR α). Zahlreiche molekulare Angriffspunkte und Mechanismen können die Produktion von Immunglobulin M (IgM) gegen Antigene unterdrücken. Allerdings ist PPAR α die primäre Isoform des Rezeptors in Lymphozyten, insbesondere B-Zellen, und PFOA und PFOS sind bekannte PPAR α -Agonisten. Neuere Studien ergaben, dass PPAR α -Agonisten (inklusive die Hemmstoffe WY14,643 und PFOA) tiefgreifende Effekte auf die Immunantwort von Mäusen ausüben, insbesondere die Produktion von IL-6¹, TNF- α ² und Interferon- γ ³ hemmen, das Milzgewicht und die Anzahl milzstämmiger weißer Blutzellen sowie die Produktion von Antikörpern nach Antigen-Provokation herabsetzen. Auch hemmt PPAR α die Expression von Entzündungsgenen wie Cyclooxygenase-2 und Endothelin-1. Mit Hilfe von PPAR α -Null-Mäusen wurde gezeigt, dass der WY14,643-induzierte Anstieg des TNF- α im Plasma und die PFOA-induzierte Unterdrückung der Con-A-induzierten Lymphozytenproliferation von PPAR α abhängen. Insofern spielt der PPAR α definitiv auch eine Rolle bei der Immunsuppression (Peden-Adams et al. 2008).

Der Mensch reagiert weniger empfindlich auf PPAR α -Agonisten als Ratte und Maus. Die Ableitung von Beurteilungskriterien von Nager-Daten könnte daher zu vorsichtigeren Werten führen. Affen, die ebenfalls weniger empfindlich auf PPAR α -Agonisten reagieren, sind als passendes Modell für den Menschen bevorzugt heranzuziehen (ATSDR 2015). Eine subchronische 26-Wochen-Studie mit PFOA an Javaneraffen (Butenhoff et al. 2002) stimmt in der Symptomatik mit den Ergebnissen an Ratten und Mäusen überein. In den Nager-Studien wurden jedoch auch entwicklungs- und immuntoxikologische Endpunkte untersucht, dies fehlt in der Affenstudie. Da die entwicklungstoxikologischen Endpunkte bei Nagern aber nicht empfindlicher reagierten als die der Leber und die pathologische Relevanz der immuntoxikologischen Effekte unklar ist, ist ein auf der Lebertoxizität basierendes Beurteilungskriterium für PFOA mit hoher Wahrscheinlichkeit protektiv (ATSDR 2015).

Tierexperimentelle Studien

a) 26-Wochen-Studie mit Affen (Butenhoff et al. 2002):

In der Studie von Butenhoff et al. (2002) wurde männlichen Javaneraffen über 26 Wochen täglich per Kapsel 0, 3, 10 oder 30 mg/(kg·d) Ammoniumperfluorooctanoat (APFO) verabreicht und nach 5 Wochen die PFOA-Konzentration im Serum bestimmt. Als einzige Organgewichts-

¹ IL-6 (Interleukin-6): Eiweißstoff, der die Entzündungsreaktion des Körpers reguliert.

² TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) ist in das lokale und systemische Entzündungsgeschehen involviert.

³ Interferon- γ ist an Entzündungsprozessen beteiligt und hat antivirale, immunstimulierende und Anti-Tumor-Eigenschaften.

veränderung wurde ein dosisabhängiger Anstieg des absoluten Lebergewichts in allen Dosisgruppen beobachtet. Die PFOA-Serumkonzentrationen wurden mit den Dosierungen in Beziehung gesetzt und über die unterschiedlichen Eliminationshalbwertszeiten bei Affe und Mensch die passenden Humanäquivalentdosen dazu berechnet (ATSDR 2015). Mit Hilfe der *Benchmark Dose Software* (BMDS) der EPA wurden Modelle an die Lebergewichts- und Serumkonzentrations-Daten angepasst und eine untere Vertrauensgrenze (BMDL) von 10 % relativer Abweichung von der Benchmark Dosis berechnet. Als Ausgangspunkt für ein Beurteilungskriterium ergab sich eine BMDL-Humanäquivalentdosis von 1,54 µg/(kg·d).

Aus dieser Äquivalentdosis kann nach Division durch einen Gesamtfaktor von 60 (ein gegenüber dem Faktor 10 bei einer 90-Tages-Studie auf 3 reduzierter Faktor für die Extrapolation von der 26-wöchigen Studiendauer auf die gesamte Lebenszeit, ein Faktor 2 für Speziesunterschiede mit dosimetrischer Anpassung und ein Faktor 10 für die interindividuelle Variabilität beim Menschen) ein Beurteilungskriterium von 25,7 ng/(kg·d) für lebenslang anhaltende Belastungen abgeleitet werden. Hier wurde ein Faktor 2 gewählt, weil Affen relativ menschenähnlich reagieren sollten und weil die HED mit 1,54 µg/(kg·d) schon der niedrigste Wert aus einer Spanne möglicher Äquivalenzdosen ist, die bis 4,68 µg/(kg·d) reicht. (Die ATSDR (2015) rechnet darüber hinaus einen in Deutschland unüblichen Sicherheitsfaktor 3 für Unsicherheiten in der Datenbasis wegen fehlender entwicklungstoxikologischer und immuntoxikologischer Daten beim Affen ein.) Mit einer Zuteilungsquote von 10 % für die Aufnahme über das Trinkwasser und einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag und 70-kg-Person resultiert aus der beim Affen beobachteten Hepatomegalie ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Leitwert von (89,8 oder aufgerundet) 100 ng/L Trinkwasser ($0,0257 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d}) \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg KG} \cdot (2 \text{ L/d})^{-1} = 0,0898 \mu\text{g/L}$).

b) Entwicklungstoxikologische Studie mit CD-1-Mäusen (Macon et al. 2011):

Macon et al. (2011) untersuchten entwicklungstoxikologische Wirkungen von niedrigen PFOA-Dosierungen. Dazu erhielten trächtige CD-1-Mäuse über die Schlundsonde entweder 0, 0,3, 1 oder 3 mg/(kg·d) über die volle Trächtigkeitsdauer oder 0, 0,01, 0,1 oder 1 mg/(kg·d) während der 2. Schwangerschaftshälfte. PFOA erhöhte signifikant das relative Lebergewicht der Nachkommen (in der 1. Teilstudie bei allen Dosierungen über der Kontrolle, in der 2. Teilstudie ab 1 mg/(kg·d)). In beiden Teilstudien zeigten die weiblichen Nachkommen aller behandelten Mütter ein signifikant gehemmtes Wachstum des Milchdrüsenepithels. Analysen der PFOA-Gehalte zeigten erhöhte Konzentrationen in Serum und Leber der Nachkommen bis zu 6 Wochen nach der Geburt. Im Gehirn dagegen waren die Gehalte niedrig und nach 4 Wochen nicht mehr nachweisbar. Diese Daten zeigen, dass bei CD-1-Mäusen die PFOA-Wirkungen auf die Milchdrüsenentwicklung bei niedrigeren Konzentrationen einsetzen als die Effekte auf die Leber und bei Substanzgabe über die gesamte Trächtigkeitsdauer 12 Wochen lang anhalten. Wegen der empfindlichen Reaktion der Milchdrüsenentwicklung konnte kein NOAEL ermittelt werden; der LOAEL lag bei 0,01 mg/(kg·d). Die Serum-Konzentration der weiblichen Nachkommen der 2. Teilstudie nahm kontinuierlich ab und lag nach 21 Tagen noch mit 16,5 ng/mL signifikant über der Kontrolle mit 4,1 ng/mL (vermutlich von einer ubiquitären Belastung stammend). Wegen diesem geringen Abstand wird ein Faktor 5 zur Extrapolation auf einen NOAEL von 2 µg/(kg·d) als angemessen erachtet. Ein EF für die Versuchsdauer ist nicht angebracht, da für die entwicklungstoxische Wirkung das Zeitfenster entscheidend ist und nicht die Dauer der Einwirkung. Dem toxikokinetischen Unterschied zwischen Maus und Mensch wird mit einem allometrisch ermittelten Faktor 7 Rechnung getragen (HBM 2015a).

Yang et al. (2009) fanden bei Balb/C- und C57B1/6-Mäusen PFOA-Effekte auf die Milchdrüsen-Entwicklung bei einer Dosierung von $\geq 5 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, aber nicht bei $\leq 1 \text{ mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$. Nach Macon et al. (2011) reagierte in CD-1-Mäusen die Entwicklung der Milchdrüse (LOAEL = 0,01 mg/(kg·d)) empfindlicher auf PFOA als die Leber (LOAEL = 0,3 mg/(kg·d)). Diese erhöhte Empfindlichkeit könnte aber auch auf unterschiedliche Zeitfenster der Dosierung zurückzuführen sein. Ein Angriffspunkt der PFOA ist der PPAR α -Rezeptor, auf den wahrscheinlich die Lebertoxizität und die allgemeinen entwicklungstoxischen Wirkungen der PFOA zurückgehen

(Abbott et al. 2007, Rosen et al. 2009, Wolf et al. 2008). Dieser Rezeptor reagiert bei Nagern sehr viel empfindlicher auf PFOA als beim Menschen. Zhao et al. (2010) zeigten an PPAR α -*knockout*-Mäusen eine normale Laktation nach Exposition gegen PFOA. Das deutet darauf hin, dass auch die Entwicklung der Milchdrüse über den PPAR α reguliert sein kann und damit beim Menschen weniger empfindlich reagieren könnte als bei CD-1-Mäusen. Jedenfalls ist bei der bekanntermaßen erhöhten Empfindlichkeit von Nagern kein toxikodynamisch begründeter Faktor zur Extrapolation auf den Menschen erforderlich. Die interindividuelle Variabilität beim Menschen wird mit einem Faktor 10 berücksichtigt. So ergibt sich ein TDI-analoger Wert von 28,57 ng/(kg·d). Mit einer Zuteilungsquote von 10 % für die Aufnahme über das Trinkwasser und einem Trinkwasserkonsum von 2 Litern pro Tag und 70-kg-Person resultiert daraus ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Leitwert von 99,995 ng/L Trinkwasser (\pm 0,1 μ g/L).

Die Verwendung der Daten zur Entwicklung der Milchdrüse bei Mäusen wird kritisiert, weil verschiedene Mäusestämme unterschiedlich reagieren (siehe die aus Chang, 2016, stammende **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Die acht bisher verfügbaren Untersuchungen berichten Stimulation, Hemmung oder keine Änderung der Milchdrüsenentwicklung unter Einfluss von PFOA. In einer Studie wurden sogar gegenläufige Effekte bei verschiedenen Dosierungen gesehen (Yang et al. 2009).

Tabelle 1: Studien zur Entwicklung der Milchdrüse bei Mäusen unter Einfluss von PFOA (Chang 2016)

Studie	Mäusestamm	Entwicklung der Milchdrüse (gemäß den Autoren)
White et al. 2007	CD-1	verkümmert
White et al. 2009	CD-1	verzögert
Yang et al. 2009	C57BL/6	stimuliert (5 mg/kg) gehemmt (10 mg/kg)
	Balb/c	gehemmt
Zhao et al. 2010	C57BL/6	stimuliert
Macon et al. 2011	CD-1	verzögert
White et al. 2011	CD-1	verzögert
Albrecht et al. 2013	Sv/129 W	kein Effekt
	PPAR α KO	kein Effekt
	hPPAR α	kein Effekt
Tucker et al. 2014	CD-1	verzögert
	C57BL/6	verzögert

In der Summe tragen diese Studien zur Ungewissheit bezüglich dieses Endpunktes bei und stellen seine Relevanz für den Menschen in Frage. Für die gegenwärtige Bewertung der PFOA ist daraus zu schlussfolgern, dass die Studie von Macon et al. (2011), wenn sie denn für den Menschen relevant ist, eine vergleichsweise empfindliche Reaktion darstellt. Der aus dem toxikologischen Endpunkt Milchdrüsenentwicklung abgeleitete Wert von 0,1 μ g/L scheint damit ausreichend sicher.

Gegenüber der Affenstudie mit einer Differenz LOAEL (3 mg/(kg·d)) zu TDI (25,7 ng/(kg·d)) von fast 117.000 ergab sich aus dem Mäuseversuch aufgrund eines wesentlich niedrigerer LOAELs von 0,01 mg/(kg·d) eine deutlich geringere Differenz von 350. Deshalb ist auf letzteren ein größeres Gewicht zu legen. Dass beide letztlich zum gleichen Ergebnis kommen, erhöht dessen Aussagekraft.

Humanepidemiologische Studien

Die Kommission Humanbiomonitoring (HBM 2015a) nennt für gesundheitlich noch verträgliche Blutplasmawerte einen Bereich von 1 bis 10 ng/mL Blutserum und setzt letztlich einen HBM-I-Wert von 2 ng/mL (= 2 µg/L).

Wird dieser HBM-I-Wert als NOAEL-äquivalente Konzentration für den Menschen verstanden ($C(t) = 2,0 \text{ ng/mL Plasma} = 2,0 \text{ µg/L Plasma} = 0,002 \text{ mg/L Plasma}$), ergibt sich aus Gleichung 5 des PBPK-Modells der Kommission Humanbiomonitoring die Verknüpfung von täglicher Dosis bei gleichmäßiger oraler Zufuhr (TDI) und Serumkonzentration im Gleichgewicht

$$\text{Gl. 5: } C(t) = \text{TDI} \cdot \frac{\text{KG}}{F} \cdot R(t)$$

F = Faktor $D/C_{ss} = 0,00835 \text{ L/d}$ für PFOA
($0,0528 \text{ L/d}$ für PFOS)

D = Dosis (analog TDI)

C_{ss} = Gleichgewichtskonzentration

$R(t) = 1 - e^{\frac{-(\ln 2) \cdot t}{t_{50}}} = 0,527$ = Zeitkorrektur

t_{50} = 3,7 Jahre für PFOA (Arnsberg-Kollektiv, geschätzt)

t = 4 Jahre (angenommene Expositionsdauer)

KG = Körpergewicht (70 kg)

und für die Rückrechnung Gl. 6 mit 2 ng/mL: $D \cdot \text{KG} = C(t) \cdot \frac{F}{R(t)}$

$$D = \text{TDI} = C(t) \cdot \frac{F}{R(t) \cdot \text{KG}}$$

$$\text{TDI}_{\text{PFOA}} = 0,002 \text{ mg/L} \cdot \frac{0,00835 \text{ L/d}}{0,527 \cdot 70 \text{ kg}} = 0,000\,000\,453 \frac{\text{mg}}{\text{kg} \cdot \text{d}} \approx \underline{\underline{0,5}} \frac{\text{ng}}{\text{kg} \cdot \text{d}}$$

Aufgrund dieser epidemiologischen Daten ergibt sich eine Konzentration von $0,5 \text{ ng}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} \cdot (2 \text{ L/d})^{-1} = 1,57 \text{ ng/L} \approx \underline{\underline{2 \text{ ng/L}}}$ im Trinkwasser.

Eine Rückrechnung ausgehend vom HBM-I-Wert von 2,0 ng/mL Serum wird im Hinblick auf Störungen des Fettstoffwechsels, der Fertilität und der Immunität sowie auf Entwicklungstoxizität durch die in Tabelle 2 genannten Untersuchungen gestützt:

Tabelle 2: Aus humanepidemiologischen Studien abgeleitete Wirkungsschwelle (PoD) für PFOA

Literatur	Befund	PoD (ng/mL)	Belastung (ng/ (kg·d))	PFOS- PoD (ng/mL)	Mehrfachbelastung
Fettstoffwechsel					
Geiger et al. (2014a+b)	Zunahme von Ges.-Cholesterin, LDL-Cholesterin (Dyslipidämie); stat. sign. Quantildifferenzen; Mittel=4,2 ng/mL; 815 Kinder	>4,7		>21,8 PFOS _{Mittel} = 17,7	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Nelson et al. (2010)	Zunahme von Gesamtcholesterin + nonHDL PFOA _{Range} : 0,1 – 37,3 ng/mL PFOA _{Median} : 3,9 ng/mL	kein PoD		PFOS _{Median} = 19,9	Mehrfachbelastung PFOA + PFNA + PFHxS + PFOS); PFOA/PFOS: r=0,65
Fitz-Simon et al. (2013a+b)	PFOA über TW, PFOS allg. Kontamination; reversible Ge- samtcholesterin↑ bei PFOA _{geoM} - Absenkung: 74,8 → 30,8 ng/mL	kein PoD		PFOS _{geoM} : 18,5 → 8,2	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + PFAS; hoch be- deutsam für HBM- Ableitung!
Frisbee et al. (2010)	Gesamtcholesterin↑, LDL-Cholesterin↑. 12 476 Kinder PFOA über TW PFOA _{Median} = 32,6 ng/mL	6 Obergrenze niedr. Quantil ohne Effekt		15 Obergrenze niedr. Quantil ohne Effekt PFOS _{Median} = 20	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + PFAS;
Steenland et al. (2009)	Gesamtcholesterin↑, LDL- Cholesterin↑; 46 294 Erw.; PFAS über TW PFOA _{Quartile} : 13,1/26,5/66,9- 17557 1. – 2. Quartil-Grenze OR=1,21	<13 (HBM, 2015c)	3	<13 Anstieg stär- ker als PFOA (HBM, 2015c) PFOS _{Quartile} : 13,2/19,5/28- 760	Doppelbelastung PFOA + PFOS PFOA/PFOS-Korrelation r = 0,32
Steenland et al. (2009); HBM (2015a)	Gesamtcholesterin↑, LDL- Cholesterin↑; 46 294 Erw. Anstieg für PFOA weniger aus- geprägt als für PFOS	30 (HBM 2015a) PFOA _{Mittel} = 80	7	PFOS _{Mittel} = 22	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Frisbee et al. (2009); Steen- land et al. (2009)	PFOA-Produktion, 60 030 Pers. Hypercholesterinämie PFOA _{Median} = 32,6 ng/mL PFOA _{Mittel} = 70,9 ng/mL	kein PoD <142 = 1. Quin- til;		PFOS _{Median} = 20	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Eriksen et al. (2013)	Zunahme von Ges.Cholesterin 753 Erw., 50-65 Jahre; PFOA _{Mittel} =7,1 ng/mL Referenz ₉₅ = 10 ng/mL	3 Stärker als PFOS (HBM 2015c)		17 PFOS _{Mit- tel} =36,1 (Referenz ₉₅ = 20-25)	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Starling et al. (2014)	Zunahme des Gesamtcholeste- rins, systematischer Trend bei PFOA _{Median} = 2,3	kein PoD		PFOS _{Median} = 13	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fisher et al. (2013)	Zunahme des Gesamtcholeste- rins Kontrast 1./4. Quartil	3,6		(12,92) kein PoD ableitbar	Mehrfachbelastung mit PFOA + PFHxS + PFOS
Zeng et al. (2015)	Zunahme des Gesamtcholeste- rins	<2		15 - 20	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + 6 weitere PFAS
Entwicklungstoxizität					
Stein et al. (2009)	Präeklampsie 5262 Schwangerschaften	geoM = 21,2 (<BG – 894) n = 1845		geoM = 13,6 (<BG – 83,4); PräE (OR = 1,3 bei >50%il; 1,6 bei > 90%il) + GebGew↓ (OR = 1,5 bei >50%il; 1,8 bei > 90%il)	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fei et al. (2007)	Geburtsgewicht↓ PFOA _{Mittel} = 5,6 ng/mL	3,91		PFOS _{Mittel} = 35,3	Doppelbelastung PFOA + PFOS

Literatur	Befund	PoD (ng/mL)	Belastung (ng/ (kg·d))	PFOS- PoD (ng/mL)	Mehrfachbelastung
Washino et al. (2009)	Geburtsgewicht↓ PFOA _{geoM} = 1,2 ng/mL (<NG – 5,3)	keine Asso- ziation		PFOS _{geoM} = 4,9 (1,3 – 16,2) stat sign Assoziation	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Stein et al. (2009)	Geburtsgewicht↓ PFOA _{geoM} = 21,2 ng/mL (<NG – 894)	keine Asso- ziation		PFOS _{geoM} = 13,6 (<NG – 83,4); >Me- dian: GebGew↓ Prä- Eklampsie stat. signifikant	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Nolan et al. (2009)	1555 Geburten: kein GebGew↓ keine Gest-Dauer↑, keine Früh- geburten PFOA TW _{Mittel} = 6,78 µg/L (1,7 – 17,7 µg/L)	Blut-PFOA _{Median} = 400 = 80 x US-av'ge keine As- soziation			Doppelbelastung wahr- scheinlich, aber nicht er- wähnt
Darrow et al. (2013)	1630 Geburten: GebGew, Gest-Dauer, PIH PIH-OR/ln-Einh OR _{PFOA} = 1,27 OR _{PFOS} = 1,47	PFOA _{geoM} = 16,2 (0,6 – 460) PIH-OR/ln-Einh OR _{PFOA} = 1,27		PFOS _{geoM} = 13,2 (<NG – 93); PIH-OR/ln- Einh OR _{PFOS} = 1,47+ GebGew↓	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Olsen et al. (2009)	GebGew, PI + andere Laut tierexp. BMDL wären ad- verse Effekte f. d. Menschen erst weit über den gemessenen Konz. in Human-Studien zu er- warten. → Confounding durch individuelle Physiologie der Pro- banden oder unterschiedliche mütterliche Plasmaexpansion während d. Schwangerschaft?				Mischexposition gegen- über mehreren PFAS + an- deren Stoffen?
Johnson et al. (2014)	Geburtshilf. Messgrößen↓ / 1 ng PFOA/ml; 9 Studien: -18,9 g GebGew 5 Stud: -0,1cm Körp.-länge	kein PoD			Mischexposition gegen- über mehreren PFAS
Bach et al. (2015)	14 Studien von Aug 2004 – Dez 2013: GebGew↓	Assoziation nicht ausreichend be- legt		Assoziation nicht ausrei- chend belegt	Mischexposition gegen- über mehreren PFAS
Verner et al. (2015)	GebGew↓/ng/ml↑ PFAS-Wirkung überschätzt durch Confounder: glomeruläre Filtrationsrate	-7,1 statt -14,7 g		-2 statt -5 g	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fertilität (von besonderer Bedeutung!)					
Vélez et al. (2014)	TTP PFOA _{Median} = 1,7 ng/mL PFOA _{Max} = 16 ng/mL PFOA 3x, PFOS 14x niedriger als früher	PoD < 5 PFOA x 1,8 → +30% TTP		kein PoD PFOS _{Median} = 4,7 PFOS _{Max} = 36	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Fei et al. (2009)	verzögerte Fertilität (TTP) PFO- A _{Median} = 5,3 ng/mL Referenz ₉₅ = 10 ng/mL Dänische Geburtskohorte, 1240 Frauen	PoD = 4 – 5 Referenzquartil- Obergrenze		PoD = 26 Referenzquar- til-Obergrenze PFOS _{Me- dian} = 33,7 Referenz _{Frauen} = 20	Doppelbelastung PFOA + PFOS → GFS = 100 ng/L
Whitworth et al. (2012)	verzögerte Fertilität (TTP) Q ₂₅ /Median/Q ₇₅ 1,66/2,25/3,03	2,5		17 Q ₂₅ /Me- dian/Q ₇₅ 10,3/13,1/16,6	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Vagi et al. (2014)	Polycystisches Ovarsyndrom (PCOS) PCOS-PFOA _{Mittel} = 4,1 Ohne PCOS-PFOA _{Mittel} = 2,3	3. Terzil = 4,1 - 13,4 PCOS-OR 3./1. Terzil = 6,9		3. Terzil = 8,6 – 27,9 PCOS- PFOS _{Mittel} = 8,2 Ohne PCOS- PFOS _{Mittel} = 4,9 OR 3./1. Terzil	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + PBDE + PCB + OCP + Phthalate + BPA

Literatur	Befund	PoD (ng/mL)	Belastung (ng/ (kg·d))	PFOS- PoD (ng/mL)	Mehrfachbelastung
				= 5,8	
Lyngsø et al. (2014)	PFOA-Einfluss auf Zyklus-Länge PFOS-Einfluss auf Zyklus-Längenvariabilität Perzentile: 10/50/90 Eingeschränkte Übertragbarkeit	2 Polen 1,5/2,7/4,3 Grönland 1/1,8/3 Ukraine 0,5/1/1,7		Kein PoD Grönland 12/20,2/36,6 Polen 5,2/8/12,1 Ukraine 2,9/5/8	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Immunität					
Fei et al. (2010)	generelle Infektionsresistenz, kein expositionsabhängiger Trend nicht zur Bewertung heranziehen!	PFOA _{Mittel} = 5,6 (BG – 41,5)		PFOS _{Mittel} = 35,3 (6,4 – 106,7)	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Grandjean et al. (2012, 2013)	Diphtherie- u. Tetanus-AK↓ bei 5-7-Jährigen 2 x PFAS-Körperlast → 42% – 59% AK-Minderung widerspricht Fei et al. (2010): kein Trend widerspricht Peters & Gonzalez (2010): keine gewichtenden TEQ	Mütter-PFOA (25/geoM/75): 2,56/3,2/4,01 Kinder-PFOA 3,33/4,1/4,96 PFAS-BMDL ₀₅ : 0,3 ; kein Effekt unter beob. Werten → 1,5		Mütter-PFOS (25/geoM/75): 23,2/27,3/33,1 Kinder-PFOS 13,5/16,7/21,1 PFAS-BMDL ₀₅ : 1,3 ; kein Effekt unter beob. Werten → 7	Mehrfachbelastung PFOA + PFOS + PFHxS + PFNA + PFDA + PCB + MeHg
Looker et al. (2014)	Deutlich verringerter Impfschutz nach Grippe-Impfung; eindeutig reduzierter Anstieg von AK gg A/H3N2-Grippevirus	>90 Quartilgrenzen: ≤13,7/31,5/90/2140		kein Einfluss ≤5,8/9,2/14,5/42,3	Doppelbelastung PFOA + PFOS
Dong et al. (2013)	Abnahme der Immunität, Asthma (IgE, eosinophile Granulozyten, eosinophiles kationisches Protein)	0,4 - 0,5		19,6	Doppelbelastung PFOA/PFOS: r = 0,64
Humblet et al., 2014	Abnahme der Immunität, 1877 Jugendliche, Median mit/ohne Asthma = 4,3/4 ng/mL	kein PoD		Median mit/ohne Asthma = 17/16,8 ng/mL (nicht sign.)	Doppelbelastung PFOA/PFOS: r = 0,68

PIH = *pregnancy-induced hypertension* - schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck (ohne Proteinurie); Präeklampsie: schwangerschaftsinduzierter Bluthochdruck mit Proteinurie

OR = *Odds ratio* (Wahrscheinlichkeitsverhältnis); PI (Ponderalindex) = Masse/(Länge³) \triangleq Masse/fiktives Volumen

TTP = *time to pregnancy* = Zeitspanne bis zu einer gewünschten Schwangerschaft

Grandjean et al. (2012) fanden verminderten Impfschutz durch Hemmung der Antikörperbildung bei Diphtherie- und Tetanus-Impfungen bei 5- bis 7-jährigen Kindern. Durch Mischexposition (PFOA + PFNA + PFDA + PFHxS + PFOS) lag eine Mehrfachbelastung vor und die Serumkonzentration wurde zu einem Indikator der Exposition zusammengefasst. Auf dieser Grundlage wurde in HBM (2015c) dann für PFOA ein denkbarer Bewertungsstartpunkt von 0,3 ng/mL abgeleitet. Gegen diese Vorgehensweise spricht die Kritik von Zobel et al. (2012) und Peters & Gonzalez (2011), dass die PFC-Konzentration nicht durch toxikologische Äquivalenzfaktoren beschrieben werden könne und dass die Ergebnisse nicht mit den Ergebnissen einer ähnlichen Studie von Fei et al. (2010; zitiert in HBM 2015c) übereinstimmen würden. Dennoch ist nicht davon auszugehen, dass die Wirkung nur einer der Komponenten zuzuschreiben ist und die anderen PFC keinen Einfluss auf die Antikörperbildung haben sollten. Außerdem unterlag das ausgewertete Kollektiv einer Co-Exposition mit PCB und Methylquecksilber, deren Einfluss nicht bewertet werden kann. Daher werden diese Daten nicht zur Berechnung eines LW_{TW} herangezogen.

Keine der epidemiologischen Studien konnte den Effekt einer einzelnen Substanz untersuchen, da PFC in der Umwelt in den meisten Fällen und im Blutserum menschlicher Individuen grundsätzlich als Mischungen mehrerer Einzelsubstanzen auftreten. Insbesondere das Vorkommen von PFOS und PFOA ist als ubiquitär zu bezeichnen (UBA 2016). Die ATSDR (2015) gibt für die allgemeine Bevölkerung der USA die in Tabelle 3 genannten mittleren Konzentrationen an PFOA, PFOS und PFHxS im Blutserum an. Die Konzentrationen weiterer PFC (PFBA, PFHpA, PFNA, PFDeA, PFUnA, PFDoA, PFBS, PFOSA, Me-PFOSA-AcOH, Et-PFOSA-AcOH) im Blutserum der US-amerikanischen Bevölkerung liegen generell unter 1 ng/mL.

Tabelle 3: PFC-Konzentrationen (ng/mL) im Serum der allgemeinen Bevölkerung der USA aus verschiedenen Studien (ATSDR 2015, S. 10) und mittlerer PoD für PFOA und PFOS (Tab. 2)

Stoff	Konzentration	geom. Mittel USA	Mittlerer PoD aus n Studien	
			PoD	n
PFOA	2,1 – 9,6	3,9 (Macon et al., 2011)	< 6,6	15
PFOS	14,7 – 55,8	18,4 (Chang, 2009)	< 18,1	11
PFHxS	1,5 – 3,9			
weitere PFC	< 1			

Für PFOA und PFOS liegen die Hintergrundkonzentrationen im Bereich der sich anbietenden Beurteilungskriterien ($PoD_{PFOA} = 2$ ng/mL, Obergrenze = 10 ng/mL, $PoD_{PFOS} = 5$ ng/mL, Obergrenze = 15 ng/mL; HBM 2015a, E-HBM 2016, siehe auch Tabelle 3, Spalte 4). Eine Wirkungsverstärkung durch die Mischexposition ist nicht auszuschließen. Im Gegenteil ist davon auszugehen, dass die Wirkung einzelner PFC durch die gleichzeitige Anwesenheit anderer PFC verstärkt wird. Das zeigt z.B. die Studie der Faröer-Kohorte (Grandjean et al. 2012) mit einer Co-Exposition gegen PCB und Methylquecksilber, die einen 10-fach niedrigeren PoD ergibt als alle anderen Studien (PFOA: $BMD_5 = 0,3$ ng/mL Serum; PFOS: $BMD_5 = 1,3$ ng/mL Serum).

In drei von HBM (2015c) zitierten entwicklungstoxikologischen Studien war kein Effekt der PFOA zu sehen (Tabelle 2): Washino et al. (2009), Stein et al. (2009) und Nolan et al. (2009).

- Washino et al. (2009) konnten in einer prospektiven Kohortenstudie mit 428 Mutter-Kind-Paaren keine statistisch signifikante Assoziation zwischen Geburtsgewicht und PFOA-Konzentration im Serum nachweisen (geoMittel von 1,2 ng/mL und Streubreite von <NG bis 5,3 ng/mL). Dagegen bestand eine statistisch signifikante Assoziation zwischen der deutlich höheren mütterlichen PFOS-Konzentration im Serum (geoMittel von 4,6 ng/mL und Streubreite von 1,3 bis 16,2 ng/mL) und dem Geburtsgewicht.
- Stein et al. (2009) untersuchten im Rahmen des *C8-Health-Project* retrospektiv, ob sich Assoziationen zwischen der PFOA/PFOS-Konzentration im Serum von Frauen und Endpunkten von Schwangerschaften der letzten fünf Jahre (Frühgeburtslichkeit, Geburtsgewicht < 2.500 g, Präeklampsie oder Fehlbildungen) nachweisen lassen. Die Untergruppe für PFOA-Messungen bezieht sich auf Teilnehmerinnen, die von der Schwangerschaft bis zur Messung durchgehend in einem Gebiet mit PFOA-kontaminiertem Trinkwasser gewohnt haben. Die PFOA-Serumkonzentration betrug im geoMittel 21,2 ng/mL (Streubreite von <NG bis 894 ng/mL, n = 1845), die PFOS-Serumkonzentration betrug im geoMittel 13,6 ng/mL (Streubreite von <NG bis 83,3 ng/mL, n = 5262). Nur im Zusammenhang mit PFOS beschreiben die Autoren erhöhte Risiken für Präeklampsie ($OR^4 = 1,3$ für die Gruppe oberhalb des Medians im Vergleich zur Gruppe unterhalb des Medians; 95%-Vertrauensbereich (Konfidenzintervall – KI) der

⁴ OR: *odds ratio* (engl.: Wahrscheinlichkeitsverhältnis)

OR von 1,1 bis 1,7). Erhöhte PFOS-Konzentrationen waren auch mit dem Risiko für erniedrigtes Geburtsgewicht assoziiert. Im Vergleich zur Referenzgruppe innerhalb des 50. Perzentils der PFOS-Konzentration betrug die OR für die Geburt eines Kindes mit weniger als 2.500 g Geburtsgewicht für Konzentrationen oberhalb des Medians 1,5 (95 % - KI = 1,1 bis 1,9), für Konzentrationen innerhalb des 75. – 90. Perzentils 1,6 (95% - KI = 1,1 bis 2,3) und oberhalb des 90. Perzentils 1,8 (95 % - KI = 1,2 bis 2,8).

- Nolan et al. (2009) untersuchten in einer Querschnittsstudie 1.555 Geburten im Washington County, Ohio, im Hinblick auf Assoziationen zwischen PFOA-Belastung und Geburtsgewicht und Gestationsdauer (zit. in Savitz et al. 2012). Als Surrogatmarker für die PFOA-Exposition wird die PFOA-Konzentration im Trinkwasser verwendet. Die Trinkwasserversorgung fand durch vier Wasserwerke statt:

Die mittleren PFOA-Messwerte im Trinkwasser betrugen

- für LHWA 6,8 µg/L (mit einer Streubreite von 1,7 bis 17,1 µg/L),
- für Belpre 0,21 µg/L (mit einer Streubreite von 0,1 bis 0,24 µg/L),
- für Marietta 0,0065 µg/L (mit einer Streubreite von 0 bis 0,017 µg/L) und
- für Warren 0,007 µg/L (mit einer Streubreite von 0 bis 0,021 µg/L).

Die Belastung der Bevölkerung wurde in drei Kategorien eingeteilt:

- hoch (Versorgung nur durch LHWA),
- mittel (Versorgung teilweise durch LHWA) und
- niedrig (Versorgung nicht durch LHWA).

Vorherige Studien hatten ergeben, dass die Anwohner des exklusiv von LHWA versorgten Gebietes im Median 80-fach erhöhte PFOA-Konzentrationen im Blut verglichen mit dem US-Durchschnitt aufwiesen (>300 ng/mL). Nolan et al. (2009) konnten keine Verringerung des Geburtsgewichtes oder der mittleren Gestationsdauer für das hochbelastete Kollektiv im Vergleich zu den mittel oder niedrig belasteten Kollektiven oder der US-Allgemeinbevölkerung feststellen. Auch zeigte sich für dieses Kollektiv keine erhöhte Inzidenz von Frühgeburtlichkeit oder niedrigem Geburtsgewicht (< 2.500 g). Die PFOS-Konzentration im Blut der Probanden wird nicht erwähnt. Es ist davon auszugehen, dass sie sich in allen Untersuchungskollektiven im Bereich der in den USA üblichen Höhe bewegte (14,7 – 55,8 ng/mL; ATSDR 2015). Weder diese PFOS-Konzentration noch die PFOA-Konzentration von > 300 ng/mL (Nolan et al. 2009) im hoch belasteten Kollektiv wirkten sich auf die untersuchten Parameter der Embryonal-Entwicklung aus.

Die Mehrfachbelastung in humanepidemiologischen Studien und das Fehlen einer Assoziation von PFOA-Konzentrationen im Serum zwischen 1,2 und >300 ng/mL mit Parametern der Embryonal-Entwicklung in einzelnen Studien (Washino et al. 2009, Stein et al. 2009, Nolan et al. 2009) spricht gegen eine alleinige Verwendung der in den Humanstudien ermittelten Serum-Konzentrationen als PoD für PFOA. Andere Autoren (Bach et al. 2015, Olsen et al. 2009, Verner et al. 2015) erachten die Assoziation zwischen Exposition gegen PFOA und den beobachteten Wirkungen nicht als ausreichend oder kritisieren, dass die glomeruläre Filtrationsrate, die die Ausscheidung von PFAS beeinflusst, ebenfalls mit dem Geburtsgewicht verknüpft ist (reverse Kausalität).

Eine wichtige Zielsetzung der Studie von Whitworth et al. (2012) war die Untersuchung des Einflusses von PFOA und PFOS auf die Fruchtbarkeit von Frauen, die noch kein Kind geboren hatten (*Nulliparae*), da wegen PFC-Transfer an Fötus und Muttermilch die Körperlast an PFC durch Schwangerschaft und Laktation abnimmt. Während bei Frauen mit früheren Geburten das Wahrscheinlichkeitsverhältnis (OR) für das höchste PFOA-Quartil (>3 ng/mL Serum) 2,2 und für das höchste PFOS-Quartil (>17 ng/mL Serum) 2,1 betrug, lagen die entsprechenden OR für *Nulliparae* bei 0,5 (PFOA) bzw. bei 0,7 (PFOS). Whitworth et al. (2012) argumentieren, dass die Daten der *Nulliparae* im Hinblick auf toxische Effekte der PFC informativer sein könnten. Folgt man dieser Argumentation, dann lässt sich aus dieser Studie kein PoD für die Bewertung von PFOA und PFOS ableiten. Und auch die Daten aus den Studien von Fei et al.

(2009) und Vélez et al. (2014) sind damit hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit als PoD infrage gestellt.

Wie hoch der PoD bei einer strikten Mono-Exposition gegen eine Einzel-PFAS ausfallen würde, ist aus den vorhandenen Studien also kaum abzuschätzen. Am besten eignet sich vielleicht die Studie von Looker et al. (2014) mit einer sehr hohen PFOA-Exposition und normaler PFOS-Exposition. Diese Autoren untersuchten im Rahmen des *C8-Health-Project* retrospektiv, ob sich Assoziationen zwischen der PFOA-/PFOS-Konzentration im Serum von erwachsenen Personen und Endpunkten der humoralen Immunität nachweisen lassen. Vor und nach einer Grippeimpfung wurden Serumproben genommen, auf PFOA und PFOS analysiert und mittels Hämagglutinations-Inhibitionstest sowie auf Antikörper gegen Grippeviren getestet. Die Medianwerte von 411 Personen lagen bei 31,5 ng/mL an PFOA und 9,2 ng/mL an PFOS. Die Ergebnisse zeigten, dass PFOA mit einem reduzierten Anstieg von Antikörpern gegen das A/H3N2-Grippevirus assoziiert war. Eindeutig war die Hemmung oberhalb der 3. Quartils ab 90 ng/mL Serum-PFOA mit einem Regressionskoeffizienten von -0,22 (95 % K.I.: -0,43 bis -0,01). Die entsprechende PFOS-Konzentration lag bei 14,5 ng/mL Serum; die PFOS-Konzentrationen waren nicht mit den untersuchten Endpunkten korreliert.

Nach Gl. 6 ergibt sich mit den 90 ng/mL für eine eindeutige Hemmung der Antikörper gegen das A/H3N2-Grippevirus:

$$\text{TDI}_{\text{PFOA}} = (0,090 \text{ mg/L} \cdot 0,00835 \text{ L/d}) / (0,527 \cdot 70 \text{ kg}) = 0,00002037 \text{ mg/(kg} \cdot \text{d)}$$

$$\approx \underline{\underline{20 \text{ ng/(kg} \cdot \text{d)}}}$$

$$\text{und als (Trinkwasser-)Konzentration: } 20,37 \text{ ng/(kg} \cdot \text{d)} \cdot 0,1 \cdot 70 \text{ kg} \cdot (2 \text{ L/d})^{-1} = 71,3 \text{ ng/L} \approx \underline{\underline{100 \text{ ng/L}}}$$

In dieser Studie von Looker et al. (2014) ist PFOA mit der höchsten Konzentration als Leitkomponente zu betrachten. Wegen des unvermeidlichen Beitrages der übrigen ubiquitär vorhandenen Kontaminanten wird der GFS_{hmn}-Wert von 71,3 auf 100 ng/L aufgerundet.

Als weitere wichtige Grundlage für einen PoD bleiben die tierexperimentellen Studien, die ebenfalls zu einer humantoxikologisch begründeten GFS von 100 ng/L führen (siehe oben). Diese GFS entspricht einem TDI-analogen Wert von rund 30 ng/(kg·d) (29 ng/(kg·d) nach Maccon et al (2011) bzw. 26 ng/(kg·d) nach Butenhoff et al. (2002)) und einem Plasmaspiegel von 126 ng/mL (Tabelle 4). Bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer PFAS ist die Additionsregel nach TRGS 402 anzuwenden (BAuA 2010, EU 2012, LAWA 2010). Aus der damit unterstellten additiven Wirkung der regulierten PFC folgt eine bedeutend strengere Bewertung als wenn jeder Einzelstoff nur für sich bewertet würde. Dies gilt insbesondere, wenn mehrere PFC in die Summe eingehen.

Nach ATSDR (2015, S. 22, hier im Folgenden sinngemäß übersetzt) existieren aber generell auch zu PFC keine Studien mit einer kontrollierten Exposition menschlicher Probanden. Zwar wurde der Gesundheitszustand von exponierten Mitarbeitern, von Anwohnern einer PFOA-Produktionsstätte mit hohen Gehalten im Trinkwasser und von Kollektiven aus der allgemeinen Bevölkerung, die vermutlich gegen Hintergrundkonzentrationen von PFOA exponiert waren, untersucht, es fehlten in der Regel aber Umweltmonitoring-Daten. Stattdessen verwenden die meisten dieser Studien PFC-Serumgehalte als Expositionsmarker. Eine große Zahl biologischer Effekte wurde mit PFC-Serumgehalten in Beziehung gesetzt; es fehlt jedoch an Konsistenz der Befunde im Hinblick auf die verschiedenen Studien und Studienarten. Einige der Expositions-assoziierten gesundheitlichen Wirkungen beim Menschen scheinen mit einer PFC-Exposition erklärbar zu sein: Anstieg der Lipidgehalte im Serum, Anstieg der Harnsäure als möglicher Biomarker für Bluthochdruck, ein geringer Abfall im Geburtsgewicht und möglicherweise Veränderungen bei Biomarkern für einen Leberschaden. (Wegen ihrer geringen Größe sind die Veränderungen beim Geburtsgewicht und bei den Leberenzymen im Serum wahrscheinlich nicht als advers zu werten.)

Statistisch mit Serum-Cholesteringehalten assoziiert waren Serumgehalte von PFOA (Costa 2004; Costa et al. 2009; Eriksen et al. 2013; Frisbee et al. 2010; Olsen et al. 2003a; Sakr et al. 2007a, 2007b; Steenland et al. 2009b) und von PFOS (Château-Degat et al. 2010; Eriksen et al. 2013; Frisbee et al. 2010; Nelson et al. 2010; Olsen et al. 1999, 2003a; Steenland et al. 2009b) in Studien mit Arbeitern, Anwohnern mit hohen PFOA-Gehalten im Trinkwasser und in der Allgemeinbevölkerung. Außerdem wurde ein Risiko erhöhter Cholesterinwerte und erhöhte PFOA-Gehalte im Serum von Erwachsenen (Steenland et al. 2009b) und von Kindern und Heranwachsenden beobachtet (Frisbee et al. 2010), die in einem Gebiet mit erhöhtem PFOA im Trinkwasser lebten. Das Risiko hoher Cholesterinwerte wurde in Erwachsenen mit Serum-Gehalten an PFOA von 13,2 – 26,5 ng/mL und darüber und PFOS-Gehalten von 13,3 – 19,5 ng/mL und darüber beobachtet (Steenland et al. 2009b). Diese Daten sind allerdings schwer zu interpretieren, da die Korrelation zwischen PFOA und PFOS von der Höhe der Serumkonzentration abhängt. Bei gemeinsamer Betrachtung von PFOA und PFOS mit Serum-Cholesterin im gleichen Modell trat eine Dämpfung von 20 – 30% auf (Steenland et al. 2009b).

Die Assoziation zwischen Serum-PFC und Serum-Harnsäure ist nicht so gut untersucht wie im Fall der Serumlipide. Aber die 5 Studien, die diesen Endpunkt betrachten, berichten alle statistisch signifikante Befunde. So zwischen der Harnsäure und der PFOA im Serum in Arbeitern (Costa et al. 2009; Sakr et al. 2007b), zwischen der Harnsäure und beiden, PFOA und PFOS, in hoch exponierten Anwohnern (Steenland et al. 2010b) sowie in der allgemeinen Bevölkerung (Geiger et al. 2013; Shankar et al. 2011b). Die Studie mit den hoch exponierten Anwohnern (Steenland et al. 2010b) fand auch einen signifikanten Anstieg des Hyperuricämie-Risikos (>6 mg/dL für Frauen und >6,8 mg/dL für Männer) in Individuen mit PFOA-Serumgehalten von 11,5 - 20,6 ng/mL und darüber oder PFOS-Serumgehalten von 17,5 - 23,2 ng/mL und darüber. In der Allgemeinbevölkerung wurde ein erhöhtes Hyperuricämie-Risiko bei Serum-PFOA-Gehalten von 3,5 - 5,1 ng/mL und darüber oder bei PFOS-Gehalten von 11,2 - 17,8 ng/mL und darüber beobachtet (Shankar et al. 2011b). Dabei erklärten die PFOA- oder PFOS-Gehalte nur weniger als 1% der Varianz der Harnsäure-Konzentration im Blut (Steenland et al. 2010b).

Die zwei mit den Serum-PFC-Gehalten assoziierten Endpunkte hohe Cholesterin-Werte und Hyperuricämie wären als erstes als Basis für die Ableitung von gesundheitlich tolerablen Werten heranzuziehen. Wegen der gut etablierten Korrelation zwischen Serum-Cholesterin und Herz-Kreislauf-erkrankungen würde diese Argumentation vor allem für erhöhte Cholesterin-Werte sehr gut gestützt. Andererseits ergaben einige Studien mit am Arbeitsplatz Exponierten (Olsen und Zobel 2007; Olsen et al. 2000), hoch exponierten Anwohnern (Emmett et al. 2006a; Wang et al. 2012) und der Allgemeinbevölkerung (Fisher et al. 2013) keine statistisch signifikante Assoziation, obwohl in elf Studien signifikante Korrelationen zwischen Serum-PFC-Werten und Serum-Cholesterin-Werten auftraten.

Studien mit gemessener Expositions-Konzentration oder -Dosis fehlen in der Datenbasis; dagegen berichten die meisten Studien Serum-PFC-Gehalte als Biomarker der Exposition. Dabei fand die Exposition wahrscheinlich über mehrere Pfade statt. Arbeiter wurden vorrangig inhalativ exponiert, während gleichzeitig der orale Pfad zur Gesamtbelastung an PFC beitrug. Anwohner in der Nähe einer PFOA-Produktionsstätte wurden hauptsächlich über das Trinkwasser aber eben auch über den Luftpfad mit PFC exponiert. Dabei fand eine Studie mit Anwohnern von Industrieanlagen, auf denen mit PFOA umgegangen wurde (Emmett et al. 2006a), kaum einen Unterschied zwischen Anwohnern mit vermutlich minimaler Exposition gegenüber luftgetragener PFOA (mittlerer Serumgehalt von 418 ng/mL) und solchen mit höherer Exposition gegenüber luftgetragener PFOA (mittlerer Serumgehalt ebenfalls 418 ng/mL). Dabei waren die meisten, wenn nicht alle der Personen, gegenüber mehreren PFC exponiert. Studien mit hochexponierten Anwohnern und der Allgemeinbevölkerung berichten häufig eine signifikante Assoziation sowohl für PFOA als auch für PFOS, und mögliche Wechselwirkungen der verschiedenen PFC mit den relevanten gesundheitlichen Wirkungen sind nicht bekannt (ATSDR, 2015). Erschwerend kommt hinzu, dass diese toxischen Wirkungen aus Tierversuchen nicht bekannt sind und ihre Mechanismen nicht ermittelt wurden. Zwar sind Serum-Gehalte an Cholesterin und anderen Lipiden

auch in Ratten und Mäusen betroffen; die Exposition gegen PFC in Nagern führt allerdings zur Absenkung von Serum-Lipid-Gehalten (Ende des Zitats).

ATSDR (2015) schließen wegen der von ihr wie vorstehend dargestellten Unsicherheiten die Verwendung der bekannten epidemiologischen Studien als Basis für die quantitative Bewertung von PFOA (und PFOS) aus.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen schon früh Budtz-Jørgensen, Keiding und Grandjean (2001): „Ein Schwellenwert für die dosisabhängige Toxizität ist entscheidend für die Standardsetzung; seine Ableitung aus empirischen [epidemiologischen] Studien könnte aber unmöglich sein.“ Auch die kürzlich erschienene PFOA-Bewertung der amerikanischen Umweltschutzbehörde (EPA 2016) wertet die humanepidemiologischen Studien lediglich als qualitative Kriterien für eine Gefährdungs-Identifizierung und Stützung der tierexperimentellen Befunde, weil die Serum-Gehalte, bei denen die untersuchten Effekte zuerst auftraten, nicht bestimmt werden könnten, und weil nicht bekannt ist, ob bei Auftreten der Effekte ein Fließgleichgewicht erreicht war. Verschärft werden die Probleme durch mögliche Vorläufersubstanzen der PFOA, die auch schon eine Wirkung ausüben können. Weitere Störfaktoren seien eine Reihe von PFAS und anderen Kontaminanten im Blut der untersuchten Probanden.

Das quantitative Verhältnis des niedrigeren PFOA-Wertes zu dem höheren PFOS-Wert im Blutserum nach E-HBM (2016; PFOA : PFOS = 2 ng/mL : 5 ng/mL) wird durch die Daten aus Tierversuchen nicht bestätigt, aus ihnen ist keine so deutlich stärkere Wirksamkeit der PFOA gegenüber der PFOS ableitbar.

Die in Tabelle 2 aufgeführten Daten für PFOA im Serum der allgemeinen Bevölkerung der USA, die offensichtlich niedriger liegen als für PFOS, spiegeln möglicherweise eher das global ubiquitäre Belastungsniveau wider. Die ubiquitäre Belastung mit PFC als eine Stoffgruppe der sogenannten *persistent organic pollutants* (POPs) geht auch aus den in Baden-Württemberg an abgestorbenen Wanderfalkeneiern durchgeführten Untersuchungen hervor (Schwarz et al. 2016, v. d. Trenck 2014, v. d. Trenck 2012). Dies zeigt auch eine Arbeit von Lindh et al. (2012) über PFC-Serumkonzentrationen in Grönland, **Polen** (ungefähr vergleichbar mit **Deutschland**) und der Ukraine. Diese Arbeit ermittelte Median- (und Mittel-) werte (in ng/mL)

- für PFOA von: 4,5 (4,8), **4,8 (5,3)** und 1,3 (1,8) und
- für PFOS von: 44,7 (51,9), **18,5 (18,6)** und 7,6 (8,1).

Die Ableitung einer tolerablen Dosis anhand entsprechender Daten aus den humanepidemiologischen Studien (HBM 2015a) kommt dann zu einem ähnlichen Verhältnis zwischen PFOA und PFOS. Eine solche Skepsis gegenüber dieser Bewertungsbasis wird in gewisser Weise von Corsini et al. (2012) bestätigt: diese Autoren haben eine Reihe von PFC bezüglich ihrer immunsuppressiven Wirkung in Humanzellen in vitro getestet und kommen zu dem Ergebnis: ...*„PFOA ist die am wenigsten wirksame der untersuchten PFC gefolgt von PFBS, PFDA, PFOS, PFOSA und Fluortelomer.“*

Da die Belastung mit PFOS in der Regel höher ist als mit PFOA (Tabelle 3), ist in den weitaus meisten Studien PFOS als Leitsubstanz für die PFC zu betrachten.

Vorschlag einer GFS

Die Ergebnisse der verschiedenen Ableitungswege sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Bewertungsergebnisse für PFOA aus verschiedenen Studien und Resultierende

Studie	Serum-Konz. (µg/L) oder Umrechnung auf eine Serum-Konz. im Fließgleichgewicht (Css)			TDI (Dss) (µg/(kg·d))	TW-Konz. (C _{Tw}) (µg/L)
	nach HBM (2015d)	nach ATSDR (2015)	nach Post et al. (2012)		
26-W-Affen (Butenhoff et al. 2002)	Css = 114 (mit Dss = TDI) Kontrolle ≈ 203¹⁾	Css = 260 (mit Dss = TDI) Kontrolle ≈ 203¹⁾	C _{Serum} = 9,0 (mit C _{Tw} = 89,8) Kontrolle ≈ 203¹⁾	BMDL ₁₀ / EF = 1,54 / 60 = 0,025 7	0,090
Trächtige Mäuse (2. Phase – 8.-17. d) (Macon et al. 2011)	Css = 126 (mit Dss = TDI) 284,5²⁾	Css = 289 (mit Dss = TDI) 284,5²⁾	C _{Serum} = 10 (mit C _{Tw} = 100) 284,5²⁾	LOAEL / EF = 10 / 350 = 0,0285 7	0,1
Humanepidemiologie, deutlich verrin- gerter Impfschutz nach Grippeimpfung (Looker et al. 2014)	Css = 90	→	→	Dss = 0,0203 7 (mit Css = 90)	0,071
		Css = 90	→	Dss = 8,9 (mit Css = 90)	0,031
			C _{Serum} (= C _{ss}) = 90	→	0,9 (mit Css = 90)
Humanepidemiologie, Obergrenze (HBM 2015a)	Css = 10	→	→	Dss = 0,002 3 (mit Css = 10)	0,008
Humanepidemiologie (E-HBM 2016)	Css = 2	→	→	Dss = 0,000 45 (mit Css = 2)	0,002
Schätzwert für PFOA unter Berücksichti- gung der Mischexposition bei epidemio- logischen Studien	126 (mit Dss = TDI)	←	←	0,028 6	0,1
Berechnungsgrundlagen					
Quelle	HBM, 2015d	ATSDR, 2015; USEPA 2016a mit t_{1/2} = 840 d		Post et al., 2012	
Serum-C _{ss} -Formel; Gleichgewichts- (Steady-State-) Konzentration (C _{ss}) im Serum	$C_{ss} = \frac{D_{ss} \cdot R \cdot 70 \text{ kg}}{F} = D_{ss} \cdot 4418 \frac{\text{kg} \cdot \text{d}}{\text{L}}$	$C_{ss} = \frac{D_{ss} \cdot AF}{k_e \cdot V_d} = D_{ss} \cdot 10\,101 \frac{\text{kg} \cdot \text{d}}{\text{L}}$		Überschlägig C _{Serum} = 100 · C _{Tw} (Wenn C _{Tw} = 0,1 µg/L, dann C _{Serum} = 10 µg/L)	
Dosierung D _{ss} (resultierende täglichen Aufnahme- menge)	$D_{ss} = \frac{C_{ss} \cdot F}{R \cdot 70 \text{ kg}} = C_{ss} \cdot 0,000\,2263 \frac{\text{L}}{\text{kg} \cdot \text{d}}$	$D_{ss} = \frac{C_{ss} \cdot k_e \cdot V_d}{AF} = C_{ss} \cdot 0,000\,099 \frac{\text{L}}{\text{kg} \cdot \text{d}}$			
Parameter	F (D _{ss} /C _{ss}) = 0,00835 L/d R (Zeitkorrektur) = 0,527	k _e = 0,693/1400 d = 0,000 495 d ⁻¹ V _d = 0,2 L/kg AF (Absorptionsfaktor) = 1			

¹⁾ Kontrolle im Mittel: 203 ng/mL; Streubreite: <BG – 230 ng/mL (Butenhoff et al. 2002)

²⁾ 284,5 ng/mL = PFOA-Serum-Konz. des LOAEL, gemessen am Tag nach der Geburt der weiblichen Mäuse (Suppl. Table 7 in Macon et al. 2011)

Die tierexperimentellen Studien führen zu einem humantoxikologisch begründeten Wert von 100 ng/L. Dieser Wert entspricht einem TDI-analogen Wert von rund 30 ng/(kg·d) (29 ng/(kg·d) nach Macon et al. (2011) oder 26 ng/(kg·d) nach Butenhoff et al. (2002)) und einem Plasmaspiegel von 126 ng/mL.

Nur wenig darunter liegt ein entsprechender aus der epidemiologischen Studie von Looker et al. (2014). Dagegen liegen die Bewertungsergebnisse der HBM-Kommission (HBM 2015a; E-HBM, 2016) deutlich niedriger. Vor dem Hintergrund der oben diskutierten Problematik der Mehrstoffbelastung bei epidemiologischen Studien und der fraglich so deutlich unterschiedlichen Wirksamkeit von PFOA und PFOS erscheint eine tolerable Trinkwasserkonzentration von 100 ng/L plausibel.

Es wird für PFOA daher eine gesundheitlich begründete GFS von 100 ng/L vorgeschlagen.

In Abweichung von der Bewertung der HBM-Kommission wird damit für PFOA und PFOS der gleiche Wert ausgewiesen. Dies entspricht auch dem Vorgehen der US-EPA (2016a, b), die sowohl für PFOA wie für PFOS einen leicht tiefer liegenden Wert von jeweils 70 ng/L nennen (auf der Grundlage einer auf unterschiedliche Ableitungswege basierenden Referenzdosis von jeweils 20 ng/(kg·d), USEPA 2016a, b).

Es ist aber zu beachten, dass ein Human-Biomonitoring die tatsächliche Expositionssituation gegenüber der Betrachtung eines einzelnen Stoffes realitätsnäher berücksichtigt. Es ist daher das vorzuziehende Bewertungsinstrument. Ist die Möglichkeit eines Human-Biomonitorings gegeben, gilt selbstverständlich der HBM I-Wert als Vergleichsmaßstab.

Soweit nur Trinkwasserwerte vorliegen, ist bei gleichzeitigem Auftreten mehrerer PFC die Additionsregel nach TRGS 402 anzuwenden (BAuA 2010, EU 2012, LAWA 2010). Aus der damit unterstellten additiven Wirkung der regulierten PFC folgt eine bedeutend strengere Bewertung als wenn jeder Einzelstoff nur für sich bewertet würde. Dies gilt insbesondere, wenn für Fehlbefunde ($< BG$) die halbe BG eingesetzt wird. Auch dies entspricht aber dem Vorgehen der US-EPA, die für den Fall des gemeinsamen Vorkommens von PFOA und PFOS einen Wert von ebenfalls 70 ng/L nennen (USEPA, 2016 a,b; ergebnisäquivalent mit der Additionsformel für PFOA und PFOS). Es wird an dieser Stelle auch darauf hingewiesen, dass mit dieser Additionsregel die Aufrundung der Ausgangswerte (PoD) aus der epidemiologischen Studie von Looker et al. (2014) ein Stück weit wieder ausgeglichen würde.

Quantitative humantoxikologische Bewertungen anderer Institutionen

Das Umweltbundesamt (UBA 2011) leitete nach Betrachtung der bekannten Dosis-Wirkungs-Beziehungen für die Summe aus PFOA und PFOS drei nahe beieinander liegende TDI-analoge Werte ab: Aufgrund einer Studie an Ratten mit einem Gesamt-Extrapolationsfaktor, EF, 300: 0,08 µg/(kg·d), aufgrund einer Studie an Affen mit einem EF von 900: 0,15 µg/(kg·d) und aufgrund des MAK-Wertes (der maximal zulässigen Konzentration am Arbeitsplatz) mit einem EF von 10: 0,06 µg/(kg·d) und empfahl, in der Praxis von einem gerundeten Wert von 0,1 µg/(kg·d) auszugehen (Dieter 2007, BfR 2006, TWK 2006). Mit den üblichen Konventionen resultiert daraus ein lebenslang duldbarer, humantoxikologisch begründeter Wert von 0,3 µg/L Trinkwasser.

Als Mindestqualitätsziel für die lebenslange gesundheitliche Vorsorge schlug die Trinkwasserkommission parallel dazu einen Wert von 0,1 µg/L vor. Ein Trinkwasser mit mehr als 0,5 µg/L (Σ PFOA + PFOS) sollte nicht zur Zubereitung von Säuglingsnahrung verwendet werden (Schulte 2006, Dieter 2009, UBA 2011). Zur Bewertung von Gemischen aus Carbon- und Sulfonsäuren mit drei bis acht perfluorierten Kohlenstoffatomen im Trinkwasser machte das Umweltbundesamt einen Vorschlag, der auf drei Trinkwasserleitwerten (LW) und sieben Gesundheitlichen Orientierungswerten (GOW) basiert (Wertespanne zwischen 0,3 und 7 µg/L; Lud et al. 2010).

Die LUBW (2014) stand bei der Ableitung von Prüfwerten für die Kontaminationspfade Boden-Mensch und Boden-Grundwasser vor der Entscheidung zwischen TDI-Werten, die aus den Bereichen Trinkwasser- oder Lebensmittelüberwachung stammten. Die deutsche Lebensmittelüberwachung (Chemische Untersuchungsämter) arbeitet mit den TDI-Werten der EFSA von 0,15 für PFOS und 1,5 µg/(kg·d) für PFOA (EFSA 2008), die allerdings die stark unterschiedlichen Ausscheidungsraten von Ratte und Mensch nicht ausreichend berücksichtigten und im Falle der PFOA von einer Dosis ausgingen, die noch im Bereich messbarer Wirkungen liegt (BMDL₅₋₁₀ = 0,3 mg/(kg·d), CSR 2009). Deshalb wurde für die von der LUBW (2014) abgeleiteten Prüfwerte ein TDI-Wert von 0,1 µg/(kg·d) für PFOS und PFOA sowie für die Summe beider Stoffe zugrunde gelegt, der auf Dieter (2007) und das UBA (2011) zurückgeht und mit dem BfR (2006) und der Trinkwasserkommission (TWK, 2006) abgestimmt war. Dieser Entscheidung wurde auch vom Plenum des Symposiums „Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS): Status Quo der gesundheitlichen Bewertung“ (BfR 2014) nicht widersprochen. Auch die auf diesem Symposium von Schümann zusammengefassten Ergebnisse der epidemiologischen Forschung geben Anlass, über die TDI-Werte der EFSA neu nachzudenken. Eine Wirkungsschwelle im Menschen ist danach nicht anzunehmen. Daher schlägt dieser Autor eine aktualisierte Risikobewertung für PFOS und PFOA vor (Schümann 2014).

Die amerikanische Umweltschutzbehörde (USEPA 2016a, b) hat vor kurzem für PFOA (und ebenso für PFOS) einen gesundheitlichen Trinkwasser-Orientierungswert (*drinking water health advisory*) von 70 ng/L herausgegeben. Der PFOA-Wert beruht auf einer entwicklungstoxikologischen Studie mit Mäusen (Lau et al. 2006). Weibliche Mäuse erhielten nach der Paarung während ihrer 17 Tage andauernden Trächtigkeit per Schlundsonde verschiedene PFOA-Dosen zwischen 1 und 40 mg/(kg·d). Als kritische Effekte bei den Nachkommen, die auch bei 1 mg/(kg·d) noch auftraten (LOAEL), erwiesen sich eine reduzierte Verknöcherung der Zehenglieder bei beiden Geschlechtern und bei den männlichen Nachkommen ein beschleunigter Eintritt in die Pubertät. PFOA wird über das Nabelschnurblut auf den Fötus und über die Muttermilch auf das Neugeborene übertragen. Weil Föten und Neugeborene besonders empfindlich gegenüber der Toxizität der PFOA sind, schützt die von diesem LOAEL abgeleitete sog. „Referenzdosis“ (RfD) auch Erwachsene gegen schädigende Wirkungen auf Leber, Fettstoffwechsel, Niere, Immunsystem sowie gegen kanzerogene Wirkungen. Die errechnete RfD von 20 ng/(kg·d) basiert auf einer Gleichgewichts-Konzentration im Blutserum von 38.200 ng/mL und einer Humanäquivalentdosis (HED) von 5.300 ng/(kg·d), die mittels eines Gesamtfaktors (UF) von 300 (10 für die Extrapolation auf einen NOAEL, 3 für pharmakodynamische Unterschiede zwischen Maus und Mensch und 10 für interindividuelle Unterschiede beim Menschen) auf den Menschen übertragen wurde ($5.300/300 = 17,7 \approx 20$ ng/(kg·d)). Fünf weitere Studien an Mäusen und Ratten konnten ausgewertet und die mit verschiedenen Schädelfekten verbundenen Serumkonzentrationen an PFOA mittels eines pharmakokinetischen Modells (Wambaugh et al. 2013) auf Humanäquivalentdosen zwischen 4.400 und 12.300 ng/(kg·d) umgerechnet werden. Mittels UF von 30 (1x) oder 300 (5x) ergaben sich RfD-Wert-Kandidaten von 150 (1x), 40 (2x) oder 20 (3x) ng/(kg·d), die insgesamt als Bestätigung für den RfD-Wert von 20 ng/(kg·d) angesehen wurden. Die humanepidemiologischen Studien über Assoziationen zwischen einer PFOA-Exposition und erhöhten Leberenzymen, verminderter Impfreaktion, Dysregulation von Schilddrüsenhormonen, schwangerschaftsinduziertem Bluthochdruck und Präeklampsie sowie Hoden- und Nieren-Krebs werden wegen verschiedenen Störvariablen nur als qualitative Bestätigung gesehen, die die tierexperimentellen Ergebnisse unterstützen (USEPA 2016a).

Als tägliche Trinkwasseraufnahme wird das 90. Perzentil der Zielpopulation (stillende Mütter) von 54 mL/(kg·d) angenommen, was bei 70 kg Körpergewicht einer täglichen Trinkwasseraufnahme von 3,78 L/d entspricht (USEPA 2011b). Bei einer 20 %igen Allokation der RfD zum Trinkwasser ergibt sich so eine tolerable Trinkwasser-Konzentration von $20 \text{ ng/(kg·d)} \cdot 0,2 \cdot 70 \text{ kg KG} \cdot (3,78 \text{ L/d})^{-1} = 74 \text{ ng/L} \approx 70 \text{ ng/L}$.

Die Kanadische Gesundheitsbehörde hat für PFOA einen Vorschlag für eine maximal zulässige Trinkwasserkonzentration von 0,2 µg/L erarbeitet, der sich derzeit in der Phase der öffentlichen Kommentierung befindet (Health Canada 2016). Dieser Wert stützt sich auf einen aus nichtkanzerogenen Wirkungen im Tierversuch abgeleiteten TDI-Wert von 25 ng/(kg·d), der niedrig genug ist, um auch vor kanzerogenen Wirkungen der PFOA zu schützen.

Zwar haben laut der Kanadischen Gesundheitsbehörde auch epidemiologische Studien die Assoziation von PFOA-Exposition und verschiedenen nichtkanzerogenen gesundheitlichen Effekten gezeigt (wie Störungen des Immunsystems und Veränderungen beim Geburtsgewicht und bei den Lipid-Werten). Jedoch können diese Studien wegen verschiedener Einschränkungen nicht zur Ableitung eines TDI-Wertes herangezogen werden (Health Canada 2016). Im Tierversuch wurden Reproduktions- und Entwicklungsstörungen, nichtkanzerogene Leber-Effekte und abnorme Serumlipid-Gehalte beobachtet. Als geeignetster Endpunkt für die Ableitung eines TDI-Wertes wird die Leberzell-Hypertrophie bei Ratten angesehen, die bei der gleichen Dosierung auftritt wie Veränderungen bei den Serum-Lipiden.

Als Ausgangspunkt dient ein NOAEL von 60 µg/(kg·d) für die hepatozelluläre Hypertrophie bei männlichen Ratten aus der Schlüsselstudie von Perkins et al. (2004). Auf den Menschen extrapoliert wird mit einem Dosis-spezifischen kinetischen Faktor von 96 und einem dynamischen Faktor von 2,5. Hinzu kommt ein Intraspezies-Faktor von 10 zur Berücksichtigung der Variation beim Menschen. So ergibt sich ein TDI-Wert von 0,025 µg/(kg·d). Mit einem Trinkwasserkonsum von 1,5 L/d, einem Körpergewicht von 70 kg und einer Zuteilungsquote des TDI auf das Trinkwasser von 20% ergibt sich eine tolerable Trinkwasserkonzentration von $(0,025 \cdot 70 \cdot 0,2 / 1,5 = 0,23 \text{ µg/L})$ rund 0,2 µg/L. Damit unterscheidet sich die kanadische Bewertung nicht im TDI-Wert sondern nur durch die Annahmen zu Trinkwasserquote und Trinkwasserkonsum von dem hier empfohlenen LW_{TW} .

Ökotoxikologische Bewertung

Zur akuten Toxizität für die drei aquatischen Trophieebenen Algen, Wirbellose und Fische liegen folgende jeweils niedrigste und als valide erachtete Wirkwerte vor (OECD 2006):

Grünalge (*Pseudokirchneriella subcapitata*):

EC₅₀ (72 h u. 96 h; Biomasse und Wachstumsrate) > 400 mg/L

NOEC (72 h; Biomasse u. Wachstumsrate) = 200 mg/L

NOEC (96 h; Biomasse u. Wachstumsrate) = 12,5 mg/L

Wasserfloh (*Daphnia magna*): EC₅₀ (48 h) = 480 mg/L

Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*): LC₅₀ (96 h) = 707 mg/L

Zur chronischen Toxizität stehen zusätzlich folgende Wirkwerte zur Verfügung (OECD 2006):

Wasserfloh (*Daphnia magna*): NOEC (21 d, OECD TG 211) = 20 mg/L

Regenbogenforelle (*Oncorhynchus mykiss*): NOEC (Early-life-stage, OECD TG 210) = 40 mg/L

Darüber hinaus wurde in einer Mikrokosmenstudie mit einer kompletten aquatischen Lebensgemeinschaft eine EC₁₀ (35 d) für den empfindlichsten Organismus, die Wasserpflanze *Myriophyllum spicatum* (Ähriges Tausendblatt) zu 5,7 mg/L ermittelt (OECD 2008).

Für die aquatische PNEC ergibt sich damit einerseits ausgehend von dem niedrigsten chronischen Wirkwert aus den Einzeltests, der Algen-NOEC = 12,5 mg/L, mit dem erforderlichen Sicherheitsfaktor 10 ein Wert von 1,25 mg/L, andererseits ausgehend vom niedrigsten Wirkwert aus der Mikrokosmenstudie, der EC₁₀ = 5,7 mg/L für *Miriophyllum*, ebenfalls mit dem Sicherheitsfaktor 10 ein Wert von 0,57 mg/L (OECD 2008). Letzterer wird als niedrigerer von beiden Werten für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Literatur

Abbott BA, CJ Wolf, JE Schmid, KP Das, RD Zehr, L Helfant, S Nakayama, AB Lindstrom, MJ Strynar, C Lau (2007): PFOA-induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of PPAR α . **Toxicol. Sci.** **98**, 571-581

ATSDR (2015): Draft toxicological profile for perfluoroalkyls. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia

BAuA (2010): Technische Regeln für Gefahrstoffe – Ermitteln und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: inhalative Exposition – TRGS 402, Seite 11. Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund; <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-402.html>

Biegel LB, ME Hurtt, SR Frame, JC O'Connor, JC Cook, (2001): Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. **Toxicol. Sci.** **60**, 44-55

BfR (2006): Hohe Gehalte an Perfluorierten Tensiden (PFT) in Fischen sind gesundheitlich nicht unbedenklich. Stellungnahme 035/2006 des Bundesinstituts für Risikobewertung vom 27. Juli 2006; http://www.bfr.bund.de/cm/208/hohe_gehalte_an_perfluorierten_organischen_tensiden_in_fischen_sind_gesundheitlich_nicht_unbedenklich.pdf

Blaine AC, CD Rich, EM Sedlacko, KC Hyland, C Stushnoff, ER Dickenson, CP Higgins (2014): Perfluoroalkyl acid uptake in lettuce (*Lactuca sativa*) and strawberry (*Fragaria ananassa*) irrigated with reclaimed water. **Environ. Sci. Technol.** **48**(24), 14361-14368

Borg D & H Håkansson (2012): Environmental and health risk assessment of perfluoroalkylated and polyfluoroalkylated substances (PFASs) in Sweden. **Report 6513**, Naturvårdsverket - Swedish Environmental Protection Agency, Sept. 2012

Budtz-Jørgensen E, N Keiding & P Grandjean (2001): Benchmark dose calculation from epidemiological data. **Biometrics** **57**(3), 698-706; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11550917>

Butenhoff J, G Costa, C Elcombe, D Farrar, K Hansen, H Iwai, R Jung, G Kennedy Jr, P Lieder, G Olsen, P Thomford (2002): Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male *Cynomolgus* monkeys after oral dosing for 6 months. **Toxicol. Sci.** **69**(1), 244-257

C8 Science Panel (2014): The Science Panel Website: Exposure and health studies in the Mid-Ohio Valley communities potentially affected by releases of PFOA (or C8); conducted by T Fletcher, D Savitz & K Steenland. C8 Probable Link Reports: http://www.c8sciencepanel.org/prob_link.html \t "_blank

Chang S-C (2009): Effects of PFOS on thyroid hormone status in rats. Dissertation submitted to the faculty of the graduate school of the University of Minnesota in partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Philosophy; advisor: MJ Murphy (2016): PFOS / PFOA discussion. S-C Chang, 3M Medical Department, 3M Center, 220-6W-08, St. Paul, MN 55144, USA, elektronischer Schriftverkehr vom 16. 4. 2016; s.chang@mmm.com

Corsini E, E Sangiovanni, A Avogadro, V Galbiati, B Viviani, M Marinovich, CL Galli, M Dell'Agli, DR Germolec (2012): In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCs). **Toxicol. Appl. Pharmacol.** **258**(2), 248-255. doi: 10.1016/j.taap.2011.11.004. Epub 2011 Nov 18.

Dieter HH (2007): Humantoxikologische Bewertung perfluorierter Tenside (PFT) am Beispiel der Perfluorooctansäure (PFOA) und der Perfluorooctansulfonsäure (PFOS). **Umweltmed. Forsch. Prax.** **12**(2), 95-104

Dieter HH (2009): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Definitionen und Festlegung mit Beispielen aus dem UBA. **Bundesgesundheitsbl.** **52**, 1202-1206

ECHA (2015): Background document to the opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on PFOA, PFOA salts and PFOA-related substances. Committee for Risk Assessment (RAC) and Committee for Socio-economic Analysis (SEAC), European Chemicals Agency, Annankatu 18, P.O. Box 400 FI-00121 Helsinki, Finland, 11-9-2015

EFSA (2008): PFOS, PFOA and their salts. Scientific opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain. **The EFSA Journal** **653**, 1-131 sowie EFSA-Gutachten zu zwei Umweltschadstoffen (PFOS und PFOA) in Lebensmitteln. European Food Safety Authority, Pressemitteilung vom 21. 7. 2008

EFSA (2011): European Food Safety Authority (EFSA): Results of the monitoring of perfluoroalkylated substances in food in the period 2000 – 2009. Scientific report of EFSA. **EFSA Journal** **2011**; **9**(2): 2016. 34 Seiten. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/2016>

E-HBM (2016): Aktuelle HBM-I-Vorschläge für PFOA = 2 – 3 ng/ml Serum, für PFOS = 5 ng/ml Serum. Dr. M. Schümann, Grandweg 67b, D-22529 Hamburg, persönliche Mitteilung vom 27. 4. 2016

EPA OPPT (2005): Draft risk assessment of the potential human health effects associated with exposure to PFOA and its salts. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pollution Prevention and Toxics, Risk Assessment Division. Jan. 4, 2005; <http://www.epa.gov/opptintr/pfoa/pubs/pfoarisk.pdf>

EK (2012): Vorschlag für eine Richtlinie des europäischen Parlaments und des Rates zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik. Europäische Kommission, COM(2011) 876 final, Brüssel 31. 1. 2012; http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/com/2011/com2011_0876de01.pdf

EU (2012): Toxicity and Assessment of Chemical Mixtures. Approved by the Scientific Committees on Health and Environmental Risks (SCHER), Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR), and Consumer Safety (SCCS). Directorate General for Health & Consumers, European Union; http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/environmental_risks/docs/scher_o_155.pdf

EU (2013): Richtlinie 2013/39/EU des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. August 2013 zur Änderung der Richtlinien 2000/60/EG und 2008/105/EG in Bezug auf prioritäre Stoffe im Bereich der Wasserpolitik. Europäisches Parlament und Rat der Europäischen Union. **Amtsblatt der Europäischen Union L 226/1-17** vom 24. 8. 2013; <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:226:0001:0017:DE:PDF>

Fricke M und U Lahl (2005): Risikobewertung von Perfluorotensiden als Beitrag zur aktuellen Diskussion zum REACH-Dossier der EU-Kommission. **UWSF – Z. Umweltchem. Ökotox.** **17**(1), 36-49

Goeritz I, S Falk, T Stahl, C Schäfers, C Schlechtriem (2013): Biomagnification and tissue distribution of perfluoroalkyl substances (PFASs) in market-size rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). **Environ. Toxicol. Chem.** **32**(9), 2078-2088

HBM (2015a): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut - **Übersichts**darstellung kritischer Effekte und Ableitungswege. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, **vertraulich!**

HBM (2015c): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut – **Humanepidemiologische Studien** – Darstellung und Bewertung. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, **vertraulich!**

HBM (2015d): Human-Biomonitoring von PFC, Entwicklung toxikologischer Beurteilungswerte für PFOA und PFOS in Humanblut – **PBPK-Modellierung**. Bearbeitet von J. Hölzer, M. Joswig, H. Lilienthal, M. Schümann, M. Wilhelm; Abt. f. Hygiene, Sozial- u. Umweltmedizin, Ruhr-Universität Bochum; Entwurf im Auftrag der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes, **vertraulich!**

Lau C, JR Thibodeaux, RG Hanson, MG Narotsky, JM Rogers, AB Lindstrom, MJ Strynar (2006): Effects of PFOA exposure during pregnancy in the mouse. **Toxicological Science** **90**, 510-518

LAWA (2010): PFT-Belastung in Grundwasser und Oberflächengewässern sowie in Abwasser und Klärschlamm Deutschlands – Datenzusammenstellungen aus den Bundesländern. Erarbeitet von LAWA-AG (Federführung), LAWA-AO, BL-AK Abwasser, BLAK-UQN, LAGA zur Vorlage bei der 74. UMK, Bund/Länder-Arbeitsgemeinschaft Wasser, Stand 19. 4. 2010

Lindh CH, L Rylander, G Toft, A Axmon, A Rignell-Hydbom, A Giwercman, HS Pedersen, K Góalczyk, JK Ludwicki, V Zvezday, R Vermeulen, V Lenters, D Heederik, JP Bonde (2012): Blood serum concentrations of perfluorinated compounds in men from Greenlandic Inuit and European populations. **Chemosphere** **88**, 1269-1275

Looker C, MI Luster†, AM Calafat, VJ Johnson, GR Burleson, FG Burleson and T Fletcher (2014): Influenza vaccine response in adults exposed to PFOA and PFOS. **Toxicol. Sci.** **138**(1), 76-88

Lud D, HP Thelen, HH Dieter (2010): Bewertung von Wasserbelastungen durch „kurzkettige“ Perfluorotenside anhand neuer Bewertungskriterien. **Altlastenspektrum** **19**(1), 5-9

Macon MB, R La Tonya, R Villanueva, K Tatum-Gibbs, RD Zehr, MJ Strynar, JP Stanko, SS White, L Helfant, SE Fenton (2011): Prenatal PFOA exposure in CD-1 mice: Low dose developmental effects and internal dosimetry. **Toxicological Sciences** **122**(1), 134-145

OECD (2006): SIDS Initial Assessment Report after SIAM 22 - Ammonium Perfluorooctanoate & Perfluorooctanic Acid; http://webnet.oecd.org/hpv/ui/SIDS_Details.aspx?id=15d35628-21d2-45f6-8556-e2832414f1c1

OECD (2008): SIDS Initial Assessment Profile - Ammonium Perfluorooctanoate & Perfluorooctanic Acid; <http://webnet.oecd.org/hpv/ui/handler.axd?id=c4b4700f-48f3-4aca-b6a7-6606b1a4fa48>

RIVM (2010): Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM): Environmental risk limits for PFOS. A proposal for water quality standards in accordance with the Water Framework Directive. **RIVM Report 601 714 013/2010**; <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:15878&type=org&disposition=inline>

Rosen MB, C Lau, CJ Corton (2009): Does exposure to perfluoroalkyl acids present a risk to human health? **Toxicol. Sci.** **111**, 1-3

Schulte Ch (2006): In-Thema: Perfluorierte Verbindungen. **UWSF – Z Umweltchem Ökotox** 18(3), 149-150

Schwarz S, A Rackstraw, P Behnisch, A Brouwer, H-R Köhler, A Kotz, T Kuballa, R Malisch, F Neugebauer, F Schilling, D Schmidt, KT vd Trenck (2016): Peregrine falcon egg pollutants mirror Stockholm POPs-list including methylmercury. **Toxicological & Environmental Chemistry**, online: <http://dx.doi.org/10.1080/02772248.2015.1126717>

Sohlenius A-K, A Messing Eriksson, C Högstöm, M Kimland, JW DePierre (1993): PFOS is a potent inducer of peroxisomal fatty acid β -oxidation and other activities known to be affected by peroxisome proliferators in mouse liver. **Pharmacology & Toxicology** 72, 90-93

Trenck KT vd (2012): Warndienst Wanderfalke - Vogeleiern spiegeln langlebige Umwelt-Gifte. LUBW, Karlsruhe; im **Internet** verfügbar unter: <http://www.fachdokumente.lubw.baden-wuerttemberg.de/content/101766/U52-M341-N11.pdf>

Trenck KT vd (2014): Perfluoroverbindungen (PFC) in Eiern von Wanderfalken aus Baden-Württemberg. Untersuchungsergebnisse der Eier von 2008 bis 2011. LUBW, Karlsruhe; im **Internet** verfügbar: <http://www.fachdokumente.lubw.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/91063/?FIS=91063&MODE=BER&COMMAND=DisplayAll&OBJECT=91063&CUT=&BOP=ORDER&ORDER=IDUMWELTBEOBACHTUNG&RESTRICTATT=IDUMWELTBEOBACHTUNG&RESTRICT=m341&OK=Suche+ID+Umweltbeobachtung>

UBA (2011): Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. Autor: H.H. Dieter, am 16. 12. 2011 aktualisierte Fassung des Textes aus **UBA (2009)**; <http://www.umweltbundesamt.de/dokument/grenzwerte-leitwerte-orientierungswerte>

UBA (2016): Investigations on the presence and behavior of precursors to perfluoroalkyl substances in the environment as a preparation of regulatory measures. **Texte 08/2016**, Umweltbundesamt, FKZ 3712 65 415/01, UBA-FB 002223/ENG, by T. Frömel, Ch. Gremmel, I.K. Dimzon, H. Weil, Th.P. Knepper, Hochschule Fresenius, Institute for Analytical Research, Idstein, Germany, P. de Voogt, I.K. Dimzon, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

USEPA (2011b): Exposure factors handbook: 2011 edition (final). EPA/R-09/052F. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. National Center for Environmental Assessment. Washington, DC; zit. in USEPA (2016a); <https://cfpub.epa.gov/ncea/risk/recordisplay.cfm?deid=236252>

USEPA (2016a): Drinking water health advisory for PFOA. **EPA Document No.: 822-R-16-005**, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water (4304T), Health and Ecological Criteria Division, Washington, DC 20460, May 2016

USEPA (2016b): Drinking water health advisory for PFOS. **EPA Document No.: 822-R-16-004**, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water (4304T), Health and Ecological Criteria Division, Washington, DC 20460, May 2016

Verner MA, AE Loccisano, NH Morken, M Yoon, H Wu, R McDougall, M Maisonet, M Marcus, R Kishi, C Miyashita, MH Chen, WS Hsieh, ME Andersen, HJ Clewell, MO Longnecker (2015): Associations of PFAS with lower birth weight: An evaluation of potential confounding by glomerular filtration rate using PBPK. **Environ Health Perspect** 123(12), 1317-1324; online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4671243/>

Wambaugh JF, RW Setzer, AM Pitruzello, J Liu, DM Reif, NC Kleinstreuer, N Ching, Y Wang, N Sipes, M Martin, K Das, JC DeWitt, M Strynar, R Judson, KA Houck, C Lau (2013): Dosimetric anchoring of *in vivo* and *in vitro* studies for PFOA and PFOS. **Toxicological Science** 136, 308-327

Whitworth KW, LS Haug, DD Baird, G Becher, JA Hoppin, R Skjaerven, C Thomsen, M Eggesbo, G Travlos, R Wilson, MP Longnecker (2012): Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. **Epidemiology** 23(2), 257-263

Wilhelm M, S Bergmann, HH Dieter (2010): Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4-C7 PFCs. **Int. J. Hyg. Environ. Health** 213(3), 224-232

Wolf DC, T Moore, BD Abbott, MB Rosen, KP Das, RD Zehr, AB Lindstrom, MJ Strynar, C Lau (2008): Comparative hepatic effects of PFOA and WY 14,643 in PPAR α knockout and wild-type mice. **Toxicol. Pathol.** 36, 632-639

Yang CF, YS Tan, JR Harkema, SZ Haslam (2009): Differential effects of peripubertal exposure to PFOA in mammary gland development in C57Bl/6 and Balb/C mouse strains. **Reprod. Toxicol.** 27, 299-306

Zhao Y, YS Tan, SZ Haslam, C Yang (2010): PFOA effects on steroid hormone growth factor levels mediate stimulation of peripubertal mammary gland development in C57BL/6 mice. **Toxicol. Sci.** 115, 215-224

Analyseverfahren

Norm	Methode	untere Anwendungsgrenze¹⁾	Normbezeichnung
DIN 38407-42:2011-03	Festphasenextraktion; HPLC-MS/MS	a) Trink-, Grund-, Oberflächenwasser: 0,01 µg/L b) Gereinigtes Abwasser: 0,025 µg/L	Deutsche Einheitsverfahren zur Wasser-, Abwasser- und Schlammuntersuchung - Gemeinsam erfassbare Stoffgruppen (Gruppe F) - Teil 42: Bestimmung ausgewählter polyfluorierter Verbindungen (PFC) in Wasser - Verfahren mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie und massenspektrometrischer Detektion (HPLC-MS/MS) nach Fest- Flüssig-Extraktion

¹⁾ Die unteren Grenzen des Anwendungsbereichs sind sowohl stoff- als auch matrixabhängig. Im Altlastenbereich sind diese Grenzen möglicherweise nach oben zu korrigieren.