

Zur Toxikologie poly- und perfluorierter Chemikalien



**Rainer Konietzka
Hermann H. Dieter**

**UBA
FG II 3.6**

- Datengestützte toxikologische Bewertung
Das TDI-System
- Evidenz- und erfahrungsgestützte
toxikologische Bewertung
Das GOW-System

Datengestützte toxikologische Bewertung

Daten zu PFOA und PFOS

Ableitung eines TDI-Wertes

Toxikokinetik von PFC

(Aufnahme und Verteilung im Körper)

- Resorptionsrate
 - sehr hoch (inhalativ \approx oral; $> 90\%$)
⇒ aktive Aufnahme und Verteilung
 - dermale Aufnahme *möglich*
- Blut-Clearance und Ausscheidung ($t_{1/2}$)
 - Hund \gg Affe (PFOS: ca. 0,6 Jahre) $>$ Ratte (PFOS: ca. 0,2 Jahre)
 - Spezies- und geschlechtsabhängige Verteilung im Körper auf
Leber \geq Plasma $>$ Niere $>$ Lunge $>$ Herz und Mutter \rightarrow Fötus
 - Mensch: PFOA ≤ 4 Jahre, PFOS ≥ 4 Jahre (jeweils nach Arbeitsplatzbelastung)
- PFOS wird von allen Spezies langsamer ausgeschieden als PFOA
- Langkettige PFC ($> C8$) werden langsamer ausgeschieden

Toxikodynamik von PFC

(biochemisches Schädigungspotenzial)

1. Lineare PFC sind toxischer als verzweigte PFC
2. Im Blut binden PFC wahrscheinlich nur locker an Serumalbumine
3. Ca. 1% einer einmaligen PFC-Dosis binden irreversibel an SH-Gruppen in Testis >> Plasma > Leber
4. Ausscheidung oder Rückhaltung von PFC durch Transporter für organische Anionen in der Niere, die von Sexualhormonen kontrolliert werden
5. PFC hemmen die β -Oxidation kurzkettiger Fettsäuren (bis C8) in den Mitochondrien \Rightarrow Mitochondrien-Proliferation (Vermehrung)
6. PFC hemmen auch die β -Oxidation langkettiger Fettsäuren (> C8) in den Peroxisomen (Peroxisomen sind in allen kernhaltigen Zellen vorhanden, besonders häufig in Leber- und Niere mit über 1.000 pro Zelle).
 \Rightarrow Induktion von oxidativem Stress infolge Proliferation von Peroxisomen

Experimentelle Dosis- Wirkungsbeziehungen: PFOA (1/2)

- **Akute Tox:** wenig toxisch
- **14 Tage:**
 - NOEL = 0,3 mg/kg für Ratten (für Lipidwerte im Serum)
 - und Mäuse (für Lebervergrößerung)
- **Teratogenität:**
 - maternale Toxizität für Ratten, Kaninchen und *Mäuse*
→ LOEL = 1 mg/kg (Peroxisomen-Proliferation)
 - Entwicklungstox. für F₁-Mäuse → LOEL = 5 mg/kg
- **Repro.tox.** erst ab mehreren mg/kg:
 - vorübergehende Gewichtsminderung und reversibel verzögerte Geschlechtsreife von F₁-Ratten
 - F₂-Ratten gesund

Experimentelle Dosis- Wirkungsbeziehungen: PFOA (2/2)

- **Subchronische Tox.** (drei bewertbare Versuche):
 - (1) Ratten → NOEL = 0,05 mg/kg (Peroxisomen-Proliferation)
 - (2) Ratten → NOEL = 0,06 mg/kg (Peroxisomen-Proliferation)
 - (3) Cynomolgus-Affen → LOEL = 3,0 mg/kg (Peroxisomen-Proliferation)
- **Chronische Tox./Karzinogenität**
 - Ratten; 1,5 und 15 mg/kg:
 - ↑ Mamma-Tumoren → nicht signifikant!
 - ↑ Leydigzell-, ↑ Azinus-, ↑ Lebertumoren → Peroxisomen-Proliferation ↑ [NOEL ⇒ s.o. (1), (2)]

Experimentelle Dosis- Wirkungsbeziehungen: PFOS (1/2)

- **Akute Tox:** mäßig toxisch
- **Teratogenität (Ratten, Kaninchen):**
 - Ratte: maternale Toxizität → LOEL = 5 mg/kg
 - Kaninchen: maternale Toxizität → LOEL = 1 mg/kg
 - Kaninchen-F₁ → NOEL = 0,1 mg/kg
(verzögerte Körpergewichts-Zunahme; bei Kaninchen auch verzögerte Knochenbildung)
- **Reproduktionstoxizität (Ratten):**
 - Maternale Tox → LOEL = 0,4 mg/kg (lokale Haarverluste)
und → NOEL = 0,1 mg/kg (verzögerte Körpergewichts-Zunahme)
 - F₁-Tiere: → LOEL = 0,4 mg/kg
(verzögerte Augenöffnung, eingeschränkter Reproduktionserfolg)
 - F₂-Tiere: → NOEL = 0,1 mg/kg (verzögerte Körpergewichts-Zunahme)

Experimentelle Dosis- Wirkungsbeziehungen: PFOS (2/2)

- **Subchronische Toxizität** (bewertbare Versuche):
 - (1) Ratten, Cynomolgus-Affen: Massive toxische Wirkungen und Tumor-Vorstadien bis hin zu vorzeitiger Letalität im Bereich von wenigen mg/kg · d (LOEL = 0,5 mg/kg · d)
 - (2) Cynomolgus-Affen
 - NOEL = 0,15 mg/kg (biochemische, morphologische, gastrointestinale und massive allgemein-toxische Wirkungen spätestens ab 0,75 mg/kg) und
 - LOEL = 0,5 mg/kg für gastrointestinale, zentralnervöse Effekte und reduziertes Körpergewicht
 - (3) Ratten → NOEL = 0,025 mg/kg (zentrolobuläre Lebervergrößerung und Peroxisomen-Proliferation)
- **Chronische Tox./Karzinogenität**
 - Ratten; 1,3 mg/kg (1/10 der Dosis von PFOA):
 - ↑ Mamma-Tumoren → nicht signifikant!
 - ↑ Schilddrüsen-, ↑ Leberzelltumoren → Peroxisomen-Proliferation ↑ [NOEL ⇒ s. (3)]

LOEL und/oder NOEL für PFOA und PFOS aus Tierversuchen

		Entwicklungs- toxizität	Reprod.- toxizität	(Sub)chron. Toxizität	Tumorigenes Potenzial oberhalb von 1,3 mg/kg
PFOA	LOEL	5 mg/kg (F ₁ , Maus) 1 mg/kg (mat.)	30 mg/kg (F ₁)	3,0 mg/kg (PP) (Affe, subchron.)	Brustkrebs (?) Leydigzell-, Azinuszell-, Leberzelltumoren (NOEL wie subchron.Tox für PP)
	NOEL			0,05 mg/kg (PP) 0,06 mg/kg (PP) (Ratte, chron.)	
PFOS	LOEL	5 mg/kg (Ratte, mat.) 1 mg/kg (Kan., mat.)	0,4 mg/kg (Ratte, F1) 0,4 mg/kg (mat.)	0,5 mg/kg (Massive Effekte im Bereich weniger mg/kg)	Brustkrebs (?) Schilddrüsen-, Lebertumoren (NOEL wie subchr. Tox für PP)
	NOEL	0,1 mg/kg (F ₁ , (Kan.)	0,1 mg/kg (Ratte, F2) 01 mg/kg (mat.)	0,15 mg/kg (Affe, subchr.) 0,025 mg/kg (Ratte, chron.)	

PP = Peroxisomen-Proliferation

PFOA: Humandaten

- Arbeitsplätze:
 - Serum: 5 mg/l (Median), 114 mg/l (Max)
- Allgemeinbevölkerung:
 - Serum: 0,005 – 0,025 mg/l (USA; Abnahme seit 2000 auf 1/10)
 - Plasma: 0,0017 – 0,039 mg/l (Deutschland; >)
- Allgemeinbevölkerung mit Belastung durch Trinkwasser:
 - Serum: 0,18 – 0,57 mg/l (USA; Emmett et al.)
 - Plasma: 0,0054 – 0,0997 mg/l (Arnsberg; > ?)
- Muttermilch:
 - 0,047 – 0,21 µg/l (China 2005; n = 19)
 - 4 – 13 µg/l (**Pilotstudie Niedersachsen 2006, seither nicht bestätigt**)

Selbst mit den höchsten Werte sind bisher keine biochemischen oder morphologischen Veränderungen assoziiert. Im Tierversuch sind entsprechende Veränderungen immer erst bei noch höheren Serumwerten beobachtbar. Für Säuglinge zu hoch **wären** jedoch die Muttermilchwerte aus Niedersachsen (s. später: TDI-Wert)

PFOS: Humandaten

Die Blutwerte von PFOS sind mit Ausnahme von Arnsberg generell 3- bis 10-mal höher als von PFOA in denselben Proben (Ursache nicht bekannt).

- Arbeitsplätze:
 - Serum: 2,3 – 10,6 mg/l (höchstbelastetes Quartil)
- Allgemeinbevölkerung:
 - Serum: 0,010 – 0,070 mg/l (USA; Abnahme seit 2000 auf 1/10)
 - Plasma: 0,006 – 0,131 mg/l (Deutschland; >)
- Allgemeinbevölkerung mit Belastung über Trinkwasser:
 - Plasma: 0,005 – 0,01 mg/l (Arnsberg; > ?)

Selbst mit den höchsten Werte sind bisher keine biochemischen oder morphologischen Veränderungen assoziiert, die auch im Tierversuch erst bei noch wesentlich höheren Serumwerten beobachtbar waren.

Bewertung: Kriterien

- **Die Säugertoxizität von PFOA und PFOS (und weiterer PFC) unterliegt einer ausgeprägten biologischen Variabilität im Hinblick auf**
 - Biochemie (trotz minimaler Reaktivität)
 - Zwischenartliche Unterschiede, Geschlechts- und Organspezifität.
 - Ursache: Toxizität abhängig von Einfluss auf Sexualhormone, dem aktivem Transport durch Membranen und die spezifische Bindung an wichtige Rezeptoren
- **Die Peroxisomen-Proliferation (⇒ sekundäre Gentoxizität?)**
 - ist der biochemisch empfindlichste Wirkmechanismus im Tierversuch (Ratte)
 - Primaten sind für diesen Endpunkt *nicht empfindlicher*, sehr wahrscheinlich weniger empfindlich als die Ratte
 - spielt als Wirkmechanismus im Menschen im Vergleich zur Ratte *keine nennenswerte* Rolle
 - gilt jedoch als kritischer Mechanismus für das kanzerogene Potenzial
- **Die Ausscheidung**
 - von PFOA und PFOS ist bei Ratten ca. 30-mal langsamer als beim Menschen
 - von PFOA und PFOS ist bei Primaten ca. 10-mal langsamer als beim Menschen
 - von PFOS ist generell langsamer als diejenige von PFOA

Folgerung: Jeder einzelne Vertreter der PFC kann vorsorglich anhand der Beobachtungsdaten für PFOS bewertet werden. Auf PFC-Gemische ist die Additionsregel (TRGS 403) anzuwenden.

Bewertung: Datenbasis I

- Beobachtungsdaten PFOS/**Ratte**:
 - Niedrigster chronischer NOEL = 0,025 mg/kg = *NOAEL*
 - Endpunkt: *Peroxisomen-Proliferation*
- Extrapolation Tier → Mensch
 - für *zwischenartliche toxikodynamische Variabilität*
 $EF_{c-TD} = 1$
 - für *zwischenartliche toxikokinetische Variabilität*
 $EF_{c-TK} = 30$
 - für *innerartliche toxikokinetische + toxikodynamische Variabilität*
 $EF_d = 10$
- **Duldbare tägliche Dosis (TDI, „Tolerable Daily Intake“):**
 - **TDI** = 0,025 / 300 [mg/kg · d] = 0,08 µg/kg · d

Bewertung: Datenbasis II

- Beobachtungsdaten PFOS/Affe
 - Niedrigster *subchronischer* NOEL = 0,15 mg/kg = *NOAEL*
 - Endpunkt: *allgemeine Toxizität*
- Extrapolation Tier → Mensch
 - für *chronische statt subchronischer Belastung*
 $EF_a = 3$
 - für *zwischenartliche toxikodynamische Variabilität*
 $EF_{c-TD} = 3$
 - für *zwischenartliche toxikokinetische Variabilität*
 $EF_{c-TK} = 10$
 - für *innerartliche toxikokinetische + toxikodynamische Variabilität*
 $EF_d = 10$
- **Duldbare tägliche Dosis**
 - **TDI** = 0,15 / 900 [mg/kg · d] = 0,17 µg/kg · d

Bewertung: Duldbare Tägliche Dosis

(TDI, „Tolerable Daily Intake“)

- Datenbasis I
chronische **Ratten**studie mit PFOS, Endpunkt
Peroxisomen-Proliferation:
TDI (I) = 0,08 µg/kg · d
- Datenbasis II
subchronische **Affen**studie mit PFOS, Endpunkt
allgemeine Toxizität
TDI (II) = 0,17 µg/kg · d

Beide **TDI-Werte** könnten bei Säuglingen überschritten sein, **wenn** die Muttermilchwerte aus Niedersachsen (um 10 µg/l) richtig gemessen wurden

TDI-Bewertung: Fazit

- Wesentliche Fragen zur sekundären gentoxischen Potenz der PFC im Menschen sind noch nicht beantwortet.
Deshalb sollte vorerst an dem niedrigeren **TDI-Wert von ca. 0,1 µg/kg · d** festgehalten werden. (Dies entspricht bei 60 kg KG, 2 l TW-Konsum und 10 % Ausschöpfung 0,3 µg/l)
- Die Trinkwasserkommission kam auf etwas anderem Weg ebenfalls auf einen TDI-Wert von 0,1 µg/kg · d (Mitte 2006).
- Der **MAK-Wert** (2010, Entwurf zur Diskussion) für inhalative Arbeitsplatzbelastungen (10 µg/m³) wurde auf pharmakokinetischer Basis abgeleitet. Nach Extrapolation auf die Allgemeinbevölkerung und den oralen Pfad ergibt sich ein vergleichbarer TDI-Wert (ca. 0,11 µg/kg · d).
- Für Perfluorbutanoat (**PFBA**), eine Verbindung mit 3 perfluorierten ihrer insgesamt 4 Kohlenstoffatome, existiert seit Juni 2008 ebenfalls ein lebenslang gesundheitlich duldbarer Leitwert des UBA für Trinkwasser in Höhe von **7 µg/l**. Die ihm zugrunde liegende Datenbasis hatten UBA und TWK für ähnlich zuverlässig eingeschätzt wie diejenige des LW für PFOA und PFOS.
- Publikation aus dem UBA:
Dieter HH (2007) UFP 12(2): 95-104; *Erratum* 12(3): 127

Evidenz- und erfahrungsgestützte toxikologische Bewertung

Das GOW-System

Prognostische Bewertung von Stoffen (im TW)
in Abhängigkeit von Lücken in der
experimentell-toxikologischen Datenbasis

Prognostische Bewertung von Stoffen im TW in Abhängigkeit von der Datenbasis

	Test: Stark gen- toxisch ✓	Test: Schwach oder nicht gentoxisch ✓	Plus: Immun- und Neurotox nicht getestet	Plus: Subchron Tox nicht getestet	Plus: Chronische Tox nicht getestet	Ersatzweise: Informative SAB vorhanden	Plus: Chronische Tox. Getestet ✓	
Gesundheitliche Orientierungswerte [µg/l]	<div style="position: absolute; top: 50%; left: 50%; transform: translate(-50%, -50%); opacity: 0.5; font-size: 2em;">Besorgnisbereich</div>	<div style="position: absolute; top: 50%; left: 50%; transform: translate(-50%, -50%); opacity: 0.5; font-size: 2em;">Vorsorgebereich</div>			≤ 3,0 (GOW ₅) bis > 1,0		> 3,0	
					≤ 1,0 (GOW ₄) bis > 0,30		<div style="position: absolute; top: 50%; left: 50%; transform: translate(-50%, -50%); opacity: 0.5; font-size: 2em;">> 0,10 bis ≤ 3,0 µg/l</div>	
				≤ 0,30 (GOW ₃) bis > 0,10				
			≤ 0,10 (GOW ₁) bis > 0,010					
			≤ 0,01 (GOW ₂)					

GOW-Bewertung: Fazit

zur Bewertung der Gentoxizität von PFC

PFC besitzen kein *primär-gentoxisches* Potenzial

Zumindest ein *sekundär-gentoxisches* Potenzial von PFC (Auslösung von reaktivem Sauerstoff, ROS) ist bis auf weiteres zu unterstellen.

Zur Bewertung der langfristigen Anwesenheit von Summen aus PFOA, PFOS und weiterer PFC im Trinkwasser ist vorsorglich der allgemeine Vorsorgewert (VW_a) von $0,1 \mu\text{g/l}$ des UBA heranzuziehen.

Rein toxikologisch lässt sich für alle Risikogruppen ein lebenslang gesundheitlich duldbarer Leitwert (GOW) von $0,30 \mu\text{g/l}$ ableiten.

Bewertung weiterer PFC neben PFOA und PFOS (2010)

Semiquantitative stoffspezifische Bewertung auf Basis geschätzter Eliminationshalbwertszeiten als dem vorerst entscheidenden toxikologischen Bewertungskriterium für PFC, für die keine chronisch-toxikologischen Daten vorliegen

International Journal of Hygiene and Environmental Health 213 (2010) 224–232

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

Michael Wilhelm^a, Sabine Bergmann^b, Hermann H. Dieter^{c,*}

^a Department of Hygiene, Social and Environmental Medicine, Ruhr-University Bochum, Germany

^b North Rhine-Westphalia State Agency for Nature, Environment, and Consumer Protection (LANUV-NRW), Recklinghausen, Germany

^c Federal Environment Agency (Umweltbundesamt) of Germany Department Toxicology of Drinking Water and Swimming Pool Water, Wörlitzer Platz 1, 06844 Dessau-Roßlau, Berlin, Germany

Species	Compound		
	$t_{0.5}$ of PFOA	$t_{0.5}$ of PFBA	$t_{0.5}$ Ratio "PFOA/PFBA"
$t_{0.5}$ in humans (hm)	1095 days (mean from 1277.5, 839.5 and 1189.9 days)	3 days	365
$t_{0.5}$ in cynomolgus monkeys (cm)	25 days (21–30 days)	1.7 days	14.7
$t_{0.5}$ in male rats (mr)	7 days ("several days"), see p. 51 in Chang et al. (2008)	0.4 days (9.22 ± 0.75 h), see Table 2 in Chang et al. (2008)	17.5
$t_{0.5}$ Ratio			
"hm/mr"	156	7.5	20.8
"hm/cm"	43.8	1.76	24.9

Elimination (geschätzte $t_{1/2}$ -Verhältnisse) von PFC aus Säugern

Die $t_{1/2}$ - Werte der perfluorierten Sulfonsäuren nehmen zu in der Reihenfolge
(Anzahl der CF_n -Gruppen):





Die $t_{1/2}$ - Werte der perfluorierten Carbonsäuren nehmen zu in der Reihenfolge



Mit Hilfe der abgesicherten Leitwerte
7,0 $\mu\text{g/l}$ (PFBA) und 0,3 $\mu\text{g/l}$ (PFOA + PFOS)
interpolierte das UBA folgende $\rightarrow\rightarrow GOW_x \rightarrow\rightarrow$

Allgemeine Vorsorgewerte, Gesundheitliche Orientierungswerte und gesundheitliche Leitwerte für lineare PFC auf Basis „Eliminationskinetik“

Verbindung (Anzahl der perfluorierten C-Atome)	VW _a	GOW _x	LW _{TW}
PFBA Perfluorbutansäure (3)	 0,1 µg/l 	--	LW _{TW} = 7 µg/l
PFPA Perfluorpentansäure (4)		GOW ₅ = 3 µg/l	?
PFHxA Perfluorhexansäure (5)		GOW ₄ = 1 µg/l	?
PFHpA Perfluorheptansäure (6)		GOW ₃ = 0,3 µg/l	?
PFOA Perfluoroktansäure (7)		--	LW _{TW} = 0,3 µg/l
PFBS Perfluorbutylsulfonsäure (4)		GOW ₅ = 3 µg/l	?
PFPS Perfluorpentylsulfonsäure (5)		GOW ₄ = 1 µg/l	?
PFHxS Perfluorhexylsulfonsäure (6)		GOW ₃ = 0,3 µg/l	?
PFHpS Perfluorheptenylsulfonsäure (7)		GOW ₃ = 0,3 µg/l	?
PFOS Perfluoroktoylsulfonsäure (8)		--	LW _{TW} = 0,3 µg/l

ENDE

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!