

UMWELT & GESUNDHEIT

01/2020

Human-Biomonitoring von perfluorierten Chemikalien – Erarbeitung eines Vorschlags zur Ableitung je eines HBM- II-Wertes für PFOA und PFOS

Abschlussbericht

UMWELT & GESUNDHEIT 01/2020

Projektnummer 89140

FB000308

Human-Biomonitoring von perfluorierten Chemikalien – Erarbeitung eines Vorschlags zur Ableitung je eines HBM-II-Wertes für PFOA und PFOS

Abschlussbericht

von

Michael Schümann, Hellmuth Lilienthal, Jürgen Hölzer
Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin,
Ruhr-Universität Bochum

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Impressum

Herausgeber

Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
buergerservice@uba.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

 [/umweltbundesamt.de](https://www.facebook.com/umweltbundesamt.de)

 [/umweltbundesamt](https://twitter.com/umweltbundesamt)

Durchführung der Studie:

Abteilung für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin
Ruhr-Universität Bochum
44780 Bochum

Abschlussdatum:

Dezember 2019

Redaktion:

Fachgebiet II 1.2, „Toxikologie, gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung“
Geschäftsstelle Kommission Human-Biomonitoring
Petra Apel

Publikationen als pdf:

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen>

ISSN 1868-4340

Dessau-Roßlau, März 2020

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

Kurzbeschreibung: Human-Biomonitoring von perfluorierten Chemikalien – Erarbeitung eines Vorschlags zur Ableitung je eines HBM-II-Wertes für PFOA und PFOS

Zur Bewertung der inneren Exposition gegenüber Schadstoffen leitet die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamts (HBM-Kommission) toxikologisch begründete Beurteilungswerte ab (HBM-I- und HBM-II-Werte). Dabei kennzeichnet der HBM-I-Wert die Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt [HBM-Kommission 1996]. Im Jahr 2016 leitete die HBM-Kommission HBM-I-Werte in Höhe von 2 ng PFOA und 5 ng PFOS/mL Blutplasma bzw. -serum ab. Im Unterschied zum HBM-I-Wert kennzeichnet der HBM-II-Wert die Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist [HBM-Kommission 1996, 2014].

Im vorliegenden Gutachten werden mögliche Ableitungswege für HBM-II-Werte für PFOA und PFOS beschrieben. Ebenso wie der HBM-I-Wert beruht auch der HBM-II-Wert für PFOA und PFOS auf einer Beurteilung des populationsbezogenen Risikos für Veränderungen der ausgewählten Wirkungsindikatoren. Dabei wurde die Studienlage zu folgenden Effekten berücksichtigt: Verringerte Geburtsgewichte und entwicklungstoxische Effekte, verminderte Fertilität, verringerte Antikörperbildung, erhöhte (LDL- und Gesamt-) Cholesterinkonzentrationen und Diabetes mellitus Typ II. Die hier vorgestellten POD_{HBM-II} basieren dabei auf als advers eingeschätzten Veränderungen einzelner Zielgrößen (Erkrankungshäufigkeit, Laborwerte u.a.) um definierte Beträge (z. B. 5-10 %, berechnet mit dem Konfidenzintervall in einer Population). Die HBM-II-Werte wurden auf Basis des hier vorliegenden Gutachtens als Expertenbeurteilung aus dem POD -Wertebereich unter Abwägung der Unsicherheiten und der Besonderheiten bei Zielgruppen ausgewählt und werden ebenfalls hier berichtet:

HBM-II-Werte für Frauen im gebärfähigen Alter:

- ▶ 5 ng PFOA/mL Blutplasma
- ▶ 10 ng PFOS/mL Blutplasma

HBM-II-Werte für übrige Bevölkerungsgruppen:

- ▶ 10 ng PFOA/mL Blutplasma
- ▶ 20 ng PFOS/mL Blutplasma

Abstract: Human biomonitoring of perfluorinated chemicals - Development of a proposal for the derivation of an HBM-II value for PFOA and PFOS

To assess the internal exposure to pollutants, the German Human Biomonitoring Commission (HBM Commission) derives health-based assessment values (HBM-I and HBM-II values). The HBM-I value indicates the concentration of a substance in a body medium, below which, according to the current status of the assessment, no health impairment is to be expected and therefore no need for action given [HBM Commission 1996]. In 2016, the HBM Commission derived HBM-I values of 2 ng PFOA and 5 ng PFOS/ml blood plasma or serum. In contrast to the HBM-I value, the HBM-II value indicates the concentration of a substance in a body medium, beyond which a health impairment that is relevant for those affected is possible [HBM Commission 1996, 2014].

This report describes possible derivation routes for HBM-II values for PFOA and PFOS. Just like the HBM-I value, the HBM-II value for PFOA and PFOS is based on an assessment of the population-related risk for changes in the selected impact indicators. The study situation on the following effects was taken into account: Reduced birth weights and developmental effects, reduced fertility, reduced antibody formation, increased (LDL and total) cholesterol concentrations and diabetes mellitus type II. The HBM-II values agreed on by the HBM Commission are also reported here. They were selected as an expert assessment from the proposed POD value range based on the detailed evaluation presented here, and by taking into account the described uncertainties and the special features of the different population groups.

HBM II values for women of childbearing age:

- ▶ 5 ng PFOA/ml blood plasma
- ▶ 10 ng PFOS/ ml blood plasma

HBM II values for other population groups:

- ▶ 10 ng PFOA/ml blood plasma
- ▶ 20 ng PFOS/ ml blood plasma

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	9
Tabellenverzeichnis.....	9
Abkürzungsverzeichnis.....	11
1 Einleitung.....	13
2 Methodik.....	17
2.1 Literaturrecherche.....	17
2.2 Vorgehen zur Ableitung.....	17
3 Endpunkte.....	21
3.1 Geburtsgewichte und Gewichtsentwicklung.....	21
3.1.1 PFOA und Geburtsgewicht - tierexperimentelle Daten.....	21
3.1.2 PFOS und Geburtsgewicht - tierexperimentelle Daten.....	22
3.1.3 PFOA und Geburtsgewicht - humanepidemiologische Daten.....	23
3.1.4 PFOS und Geburtsgewicht - humanepidemiologische Daten.....	24
3.1.5 Diskussion und Bewertung.....	27
3.1.5.1 Bewertung anderer Institutionen.....	28
3.1.5.2 Vorschlag zur Ableitung von HBM-II-Werten.....	29
3.2 Fertilität.....	31
3.2.1 PFOA und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität - tierexperimentelle Daten.....	31
3.2.2 PFOS und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität - tierexperimentelle Daten.....	33
3.2.3 PFOA, PFOS und Fertilität - humanepidemiologische Daten.....	34
3.2.4 Diskussion und Bewertung.....	36
3.2.4.1 Bewertung anderer Institutionen.....	36
3.2.4.2 Vorschlag zur Ableitung von HBM-II-Werten.....	36
3.3 Immunsystem.....	38
3.3.1 PFOA und Immunsystem - tierexperimentelle Daten.....	39
3.3.2 PFOS und Immunsystem - tierexperimentelle Daten.....	39
3.3.3 PFOA, PFOS und Immunsystem - humanepidemiologische Daten.....	40
3.3.4 Diskussion und Bewertung.....	42
3.3.4.1 Bewertung anderer Institutionen.....	43
3.3.4.2 Vorschlag zur Ableitung von HBM-II-Werten.....	43
3.4 Stoffwechsel und hepatische Wirkungen/Cholesterin.....	44
3.4.1 PFOA und Stoffwechsel - tierexperimenteller Teil.....	45
3.4.2 PFOS und Stoffwechsel - tierexperimenteller Teil.....	47

3.4.3	PFOA, PFOS und Cholesterin - humanepidemiologische Befunde	48
3.4.3.1	BMD-Analysen	52
3.4.4	Diskussion und Bewertung.....	53
3.4.4.1	Bewertung anderer Institutionen	54
3.4.4.2	Populationsbezogene Risikoschätzung und Bewertung	55
3.5	Diabetes mellitus Typ II	58
3.6	Weitere Endpunkte	62
3.7	Kanzerogenität	62
3.7.1	PFOA.....	62
3.7.2	PFOS	65
3.7.3	Bewertung der Kanzerogenität	66
4	Wege für die Ableitung eines HBM-II-Wertes	67
4.1	Tierexperimentelle Daten - Übersicht.....	67
4.2	Darstellung der Ableitung	68
4.3	Beschluss der HBM-Kommission.....	69
5	Handlungsempfehlungen	71
6	Literaturverzeichnis	72
A	Anhang.....	91
A.1	Regulatorische Ableitungen internationaler Institutionen	91
A.2	Unsicherheiten der Festlegung einer festen Relation zwischen der PFOA/PFOS-Aufnahme und der resultierenden Serumkonzentration	94
A.3	BMD-Modellierung der Daten von Guruge et al. [2009] zur Mortalität weiblicher B6C3F1-Mäuse nach Influenza-Infektion	97
A.3.1	Datengrundlage/ Literaturquelle: Guruge et al. [2009].....	97
A.3.2	Analyse mit der BMDS/US EPA/CDC-Software BMDS 3.10 (2019)	99
A.3.3	Bewertung und Zusammenfassung.....	103

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung und Wertebereiche epidemiologischer Studien zur Assoziation PFOA/Fertilität.....	37
Abbildung 2: SCORE-Tabelle. 10 Jahres-Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu versterben, in Abhängigkeit von Blutdruck, Alter und LDL-Cholesterin-Konzentrationen. Quelle: European Society of Cardiology 2016.....	55
Abbildung 3: PFOA-Wirkungen im Tierexperiment. Darstellung in Abhängigkeit von der Dosis.	67
Abbildung 4: PFOS-Wirkungen im Tierexperiment. Darstellung in Abhängigkeit von der Dosis.	68
Abbildung 5: Abbildung 2 aus der Publikation von Guruge et al. [2009]: Überlebensraten adulter B6C3F1-Mäuse nach Expositon gegenüber 0, 5 und 25 µg PFOS/kg Körpergewicht und Tag über 21 Tage und nach Infektion mit Influenza A-Virus.....	97
Abbildung 6: Tabelle 2 aus der Publikation von Guruge et al. [2009]: PFOS-Plasmakonzentrationen im Tierversuch.....	97
Abbildung 7: Überleben in Assoziation zur PFOS-Konzentration im Plasma [Guruge et al. 2009].....	98
Abbildung 8: Mortalität in Abhängigkeit von der PFOS-Belastung (modelliert auf Basis der Studie von Guruge et al. 2009).....	103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verschiedene Ableitungswege auf der Basis der Daten von Guruge et al. [2009].....	44
Tabelle 2: Empirische Verteilung der Cholesterin-Konzentration in mmol/l – Klassen entsprechend Umwelt-/ Gesundheitssurvey 1998 [Bellach 1999b].....	56
Tabelle 3: Resultierende Verteilung der Cholesterin-Konzentration in mmol/l – Klassen entsprechend Umwelt-/ Gesundheitssurvey 1998 [Bellach 1999b] nach einem Shift um 0,52 mmol/l Cholesterin.....	56
Tabelle 4: PFOA-Konzentrationen in der regulatorischen Toxikologie: Darstellung der Ableitungen verschiedener internationaler Institutionen für Aufnahme und Trinkwasser.....	92
Tabelle 5: PFOS-Konzentrationen in der regulatorischen Toxikologie: Darstellung der Ableitungen verschiedener internationaler Institutionen für Aufnahme und Trinkwasser.....	93
Tabelle 6: Relationen zwischen PFOA-Aufnahme und der inneren Belastung unter Berücksichtigung verschiedener Verteilungsvolumina für den BMDL-Gesamtcholesterin ([Steenland et al. 2009]).....	95

Tabelle 7: Relationen zwischen PFOS-Aufnahme und innerer Belastung unter Berücksichtigung verschiedener Verteilungsvolumina aus der Literatur	95
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

AFPO	Ammonium-Perfluoroktanoat
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase, früher Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT)
AST	Aspartat-Aminotransferase
(a)OR	(adjustiertes) Odds Ratio
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (www.atsdr.cdc.gov)
B6C3F1	Hybrider Mäusestamm (Kreuzung männlicher C3H und weiblicher C57BL/6 Mäuse)
BMR	Benchmark Response Rate
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose Lower Bound auch: - Lower Confidence Limit
BMI	Body Mass Index [kg/m^2]
C8	Synonym für PFOA
C8-Studie	C8 Health Project (U.S.A)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov)
CVD	Cardiovascular diseases (kardiovaskuläre Erkrankungen)
EFSA	European Food Safety Authority
FOR	Fertilitäts-Odds-Ratio
GD	gestational days (Gestationsalter)
(e)GFR	(estimated) Glomeruläre Filtrationsrate (Niere)
GW	Geburtsgewicht
GWG	gestational weight gain
HBM-Kommission	Humaniomonitoring-Kommission (Umweltbundesamt)
Hg	Quecksilber
HDL	high-density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
HOMA	Homeostasis Model Assessment (Berechnung der Insulinresistenz und der Betazellfunktion)
HR	Hazard Ratio (Cox-Regression)
HS	Harnsäure (engl. uric acid)
IARC	International Agency for Research on Cancer (www.iarc.int)
ICD	International Classification of Diseases (WHO)
IgM	Antikörper vom Typ Immunglobulin-M
IQR	Interquartilsabstand (engl. interquartilerange; 25 % - 75 %-Perzentilbereich)
IUGR	intrauterine growth restriction (intrauterine Wachstumsretardierung)
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall

LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LDL (-C)	low-density lipoprotein (-cholesterol) (Lipoprotein niederer Dichte)
LOQ	limit of quantification (Bestimmungsgrenze)
mkd	mg/kg _{KG} pro Tag
MRL	minimal risk level
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey (U.S.A.)
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NTP	US National Toxicology Program (https://ntp.niehs.nih.gov/)
OR	Odds-Ratio
PCB	Polychlorierte Biphenyle
PFAA	Perfluoralkylsäure
PFDA	Nonadecafluordecansäure
PFOA	Perfluoroktansäure
PFHxS	Perfluorhexansulfonsäure
PFNA	Perfluornonansäure
PFOS	Perfluoroktansulfonsäure
PFAS	per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen
PFCA	perfluorierte Carboxylate
POD	point of departure (Ausgangspunkt für eine Ableitung)
POD _{HBM-II}	POD für die Ableitung eines HBM-II-Wertes
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
PND	postnatal days (Tage nach Geburt)
RKI	Robert Koch Institut (www.rki.de)
Sb-PFOA	sum of branched perfluorooctanoate isomers
SGA	Small for Gestational Age - Geburt
SRBC	Sheep Red Blood Cells
SSW	Schwangerschaftswoche
T2D	Typ-2-Diabetes
TAD	total administered dose
TC	total cholesterol (Gesamtcholesterin)
TriGL	Triglycerid-Konzentration
TTP	time to pregnancy (Wartezeit bis zur gewollten Schwangerschaft)
US EPA	United States Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organization (www.who.int)

1 Einleitung

Human-Biomonitoring (HBM) - Werte sind toxikologisch begründete Beurteilungswerte, die zur Bewertung der inneren Exposition gegenüber Schadstoffen dienen. Im Jahr 2016 leitete die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamts (HBM-Kommission) HBM-I-Werte in Höhe von 2 ng PFOA und 5 ng PFOS/mL Blutplasma bzw. -serum ab; die detaillierte Herleitung wurde im April 2018 publiziert [HBM-Kommission 2018].

In dieser Veröffentlichung werden die Stoffgruppe, deren Verbreitung, die Exposition des Menschen und Human-Biomonitoring-Untersuchungen ausführlich dargestellt und die den Ableitungen zugrundeliegenden gesundheitlichen Effekte beschrieben. Diese Informationen stellen die Grundlage der vorliegenden Stellungnahme zu einer HBM-II-Wert-Ableitung für PFOA und PFOS dar.

Definition HBM-I-Wert und HBM-II-Wert

Der HBM-I-Wert kennzeichnet die Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt [HBM-Kommission 1996]. Er soll den Wertebereich der Stoffkonzentrationen beschreiben, der unter dem Ziel der gesundheitlichen Vorsorge nicht überschritten werden soll.

Demgegenüber beschreibt der HBM-II-Wert eine Grenze, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist [HBM-Kommission 1996].

Die HBM-Kommission führte dazu aus:

Bei Messwerten oberhalb des HBM-II-Wertes besteht Grund zur Besorgnis, da gesundheitliche Beeinträchtigungen grundsätzlich möglich sind. Es muss aber nicht unbedingt bei solchen Konzentrationen zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung kommen. Den Betroffenen sollte deshalb eine umweltmedizinische Betreuung bzw. Beratung, gegebenenfalls auch eine längerfristige Beobachtung mit Überprüfung des Messwertes, angeboten werden. Die weitere Belastung sollte durch Beseitigung von spezifischen Expositionsquellen, soweit diese erkennbar sind, umgehend vermindert werden. Der Bereich oberhalb vom HBM-II-Wert ist somit als Interventionsbereich zu betrachten. (HBM-Kommission 1996, 2014)

Zur Ableitung des HBM-II-Wertes für PFOA und PFOS ist es notwendig, die Schlüsselbegriffe „relevant“ und „möglich“ aus der oben genannten Begriffsbestimmung zu definieren.

Festlegung als relevant anzusehender gesundheitlicher Beeinträchtigungen

Die folgenden Effekte wurden von der HBM-Kommission diskutiert und ausgewählt:

1. Verringerte Geburtsgewichte und entwicklungstoxische Effekte

Die Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von PFOA ist durch eine Reihe tierexperimenteller Arbeiten gut belegt und wurde auch durch die US EPA und das ATSDR zur toxikologischen Bewertung herangezogen. Erhöhte neonatale Mortalität und reduzierte Körpergewichte sind die häufigsten Befunde bei PFOS-Exposition von Ratten und Mäusen. In einer umfassenden Meta-Analyse der epidemiologischen Daten zur Assoziation einer pränatalen PFOA-Exposition zum Geburtsgewicht sehen die Autoren hinreichende ("sufficient") Evidenz für die Aussage, dass eine pränatale PFOA-Exposition das fötale Wachstum und im Ergebnis das Geburtsgewicht reduziert [Johnson et al. 2014]. Für PFOS werden gleichgerichtete, aber in der Effektgröße schwächere Ergebnisse beschrieben, die

bei einer durchschnittlich höheren beobachteten PFOS-Serumkonzentration in der Allgemeinbevölkerung jedoch eine vergleichbare Effektstärke bedingen können

2. Immunsystem / verringerte Antikörperbildung

Sowohl aus tierexperimentellen als auch aus humanepidemiologischen Studien werden negative Assoziationen vor allem der PFOS-Belastung, aber auch der PFOA-Belastung mit der humoralen Immunität berichtet.

In der Bewertung der Arbeiten zur Immuntoxizität beurteilt das National Toxicology Program PFOS und PFOA als mutmaßlich schädlich für das Immunsystem des Menschen („PFOS/PFOA is *presumed to be an immune hazard to humans* ...“, Seite 86). Die ATSDR bewertet die tierexperimentelle Datenlage als überzeugend („convincing evidence“) für eine Assoziation zwischen PFOS und Antikörper-Konzentration [ATSDR 2018]. Die EFSA ([2018], Seite 156) bewertet die Assoziation zwischen PFOA bzw. PFOS und der Konzentrationen von Antikörpern in epidemiologischen Studien als wahrscheinlich kausal (“likely to be causal“).

3. Erhöhte Cholesterin-Konzentrationen

Die humanepidemiologischen Studien weisen recht konsistent auf einen PFOA- und PFOS-assoziierten Anstieg der Gesamt- und insbesondere der LDL-Cholesterin-Konzentration (ICD E78: Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien). Das C8-Science Panel [2012] bewertet die Assoziation zwischen PFOA-Belastung und Gesamtcholesterin (TC)- bzw. LDL-Cholesterin-Erhöhung sowie eine Hypercholesterämie als wahrscheinlichen Zusammenhang „probable link“ (s. hierzu auch Kapitel 3.4.4.1). Die EFSA [2018] kommt zu dem Schluss einer wahrscheinlich kausalen Assoziation (“In conclusion, the opinion by the CONTAM Panel is that it is likely that associations between serum PFOS and PFOA levels and serum cholesterol are causal ..”).

4. Fertilität

Die Studienlage zur Zeit bis zur gewollten Schwangerschaft wurde bereits bei der Ableitung der HBM-I-Werte für PFOA und PFOS berichtet [HBM-Kommission 2018]. Für die Indikatoren (a) Zeitdauer bis zu einer gewollten Schwangerschaft (ICD N97: Sterilität der Frau) sowie (b) für eine Wartezeit von mehr als einem Jahr bis zu einer gewollten Schwangerschaft liegen aus der epidemiologischen und toxikologischen Literatur Hinweise auf eine Assoziation vor.

5. Diabetes mellitus Typ II

In einer aktuellen Auswertung der Nurses' Health Study [Sun et al. 2018] wird die Assoziation einer erhöhten PFOA- bzw. PFOS-Belastung mit einer erhöhten Inzidenz des Diabetes mellitus Typ II (ICD E11) berichtet. Die Relevanz und Häufigkeit des Diabetes mellitus Typ II und die hohe methodische Qualität der genannten Kohorten-Studie sind der Grund für die Aufnahme dieses gesundheitlichen Endpunkts in die Liste der zu betrachtenden gesundheitlichen Effekte. Vorausgehende Studien mit kleinen Stichproben und Prävalenzvergleichen zeigten noch ein heterogenes Bild.

Weitere Effekte werden in der Literatur beschrieben. Für eine Übersicht sei an dieser Stelle auf die Publikation der ATSDR [2018] verwiesen, in der die Literatur zu unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkten basierend auf Humandaten dokumentiert wird: Mortalität, Körpergewicht, respiratorische, kardiovaskuläre, gastrointestinale, hämatologische, muskuloskeletale, hepatische, renale, dermale, okuläre, endokrine, immunologische, neurologische, entwicklungsbezogene und andere nichtkanzerogene Effekte. Die US-EPA [2016d] dokumentiert neben dem Katalog der tierexperimentellen Studien zu nicht-krebsbezogenen Effekten die Studien zu Serumlipiden, Herz-Kreislaufkrankungen, Leberenzymen und Erkrankungen der Leber, Biomarkern der Nierenfunktion und Nierenerkrankungen, Immuntoxizität, Effekten auf die Schilddrüse, Diabetes und assoziierten Effekten, reproduktions- und entwicklungsbezogenen Endpunkten, Steroidhormonen,

neurologischer sowie postnataler Entwicklung. Die EFSA [2018] bewertet summativ folgende nicht- krebsbezogenen Effektgruppen: Fertilität und Geburtseffekte, entwicklungsbezogene, neurotoxische und immunologische Effekte, Indikatoren der endokrinen und metabolischen Funktion, Harnsäuremetabolismus und Nierenfunktion sowie Herz-Kreislauf-Effekte. Die vorliegende Begründung beschränkt sich überwiegend auf die entwicklungsstoxischen Effekte/Geburtsgewichte, erhöhte Cholesterin- und verringerte Antikörper-Konzentrationen sowie Infertilität und Diabetes mellitus Typ II, da für diese Endpunkte Effekte bereits bei vergleichsweise niedriger Konzentration gezeigt wurden.

Während die Datenlage für die Exposition, die Aufnahme, die Kinetik und das Biomonitoring als sehr umfangreich und qualitativ gut gesichert gelten kann, zeigt sich bei der Detailbetrachtung der gesundheitlichen Endpunkte, dass die Datenlage nur für wenige der betrachteten Endpunkte für eine fundierte Bewertung ausreicht. Die Vielzahl der untersuchten möglichen Effektindikatoren und gesundheitlichen Beeinträchtigungen erforderte daher eine Auswahl. Die möglichen Indikatoren wurden mit den Mitgliedern der HBM-Kommission diskutiert und entsprechend ausgewählt.

Definition einer Grenze, bei deren Überschreitung eine gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist

Abhängig von der jeweiligen Datenlage wurden unterschiedliche Methoden gewählt, um Ausgangspunkte (PODs-Points of departure) für die Ableitung eines HBM-II-Wertes zu quantifizieren.

- ▶ Benchmark Dose-Modellierungen nach dem Standard von EFSA, US-EPA und RIVM [EFSA 2011; US.EPA 2016a; RIVM 2017; US.EPA 2019] wurden berücksichtigt, sofern die Methodik in der Literatur nachvollziehbar ist. Für einzelne gesundheitliche Endpunkte wurden eigene BMD-Analysen durchgeführt. Als Stützpunkte der Berechnung einer Dosis-Wirkungsbeziehung wurden die Mediane der Werte im jeweiligen Expositionsquantil gewählt.
- ▶ Liegen dem POD hingegen Quantilvergleiche zugrunde, so wurde der Median des niedrigsten Belastungsquantils, bei dem ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, als POD für den HBM-II-Wert gewählt. Im Unterschied hierzu liegt dem HBM-I-Wert für PFOA und PFOS die untere Grenze dieses Quantils zugrunde. Als Kriterium für die statistische Absicherung einer körperlastbezogenen Assoziation wurde eine weitgehend monotone Effektsteigung (Trendtest) und die Signifikanz des Dosis-Wirkungsanstiegs gewählt. Sofern keine geeignete Datengrundlage für eine BMD-Analyse, jedoch adjustierte Regressionsanalysen zur Schätzung einer Dosis/Körperlast-Wirkungsbeziehung vorliegen, wurde ein POD über eine populationsbezogene Risikoabschätzung abgeleitet.
- ▶ Bei der Ableitung aus Tierversuchen wurde für den HBM-II-Wert vom LOAEL ausgegangen (für den HBM-I-Wert vom NOAEL); sofern BMD-Analysen vorliegen, wurden die Resultate berücksichtigt.

Oberhalb des HBM-II-Wertes wird ein erhöhtes Populationsrisiko für gesundheitlich beeinträchtigende Effekte und Erkrankungen gesehen. Sowohl der HBM-I-Wert als auch ein möglicher HBM-II-Wert beruhen auf einer Beurteilung des populationsbezogenen Risikos für mögliche Veränderungen von messbaren Laborwerten bzw. Wirkungsindikatoren. Diese werden

im Folgenden detailliert erläutert. Die Wirkmechanismen, die den Assoziationen erhöhter PFOA- oder PFOS-Konzentrationen mit gesundheitlichen Effekten zugrunde liegen, sind derzeit nicht ausreichend aufgeklärt. Hier wird erheblicher Forschungsbedarf gesehen. Das Risiko eines Individuums, in Folge seiner inneren PFOA- oder PFOS-Belastung eine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erleiden, kann auch deshalb kaum ausreichend sicher quantifiziert werden, weil zusätzlich weitere individuelle Faktoren wie z.B. Alter, Lebensstil, genetische und familiäre Prädisposition etc. bei einer Bewertung Berücksichtigung finden müssen.

2 Methodik

2.1 Literaturrecherche

Aufbauend auf den Übersichtsarbeiten von Lau et al. [2007], Lau [2012] und Post [2012] sowie der Zusammenstellung der EFSA [2014] wurde eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt, deren Suchbegriffe sich an denen der EFSA-Recherche orientierten. Auch Studien, die nicht in Medline-gelisteten Zeitschriften publiziert wurden, fanden Berücksichtigung, wenn die Beurteilungskriterien für eine Bewertung der Studien ausreichend erfüllt waren, z. B. die Studien des C8 Science Panels, die aktuellen Stellungnahmen der Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), die Bewertung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), des National Toxicology Program (NTP) oder des New Jersey Department of Environmental Protection, Division of Science, Research and Environmental Health (NJDEP). Der letzte Stand der systematischen Literaturrecherche ist der 31. März 2019.

2.2 Vorgehen zur Ableitung

Die in der systematischen Literaturrecherche gefundenen Publikationen wurden nach Studientyp, Kollektiv bzw. Spezies, Expositionssituation und untersuchten Endpunkten geordnet dokumentiert sowie hinsichtlich der Studienqualität (Anlage der Studie, Stichprobe/Kohorte, Erhebungsmethodik, Analytik, Methodik der Auswertung, Berücksichtigung von Confoundern) geprüft und bewertet. Für eine Bewertung der Humantoxizität wurden die epidemiologischen Studien in die Bewertung aufgenommen, die qualitativ ausreichende Information zur Quantifizierung der Assoziation zwischen der Serumkonzentration und kritischem Effekt beinhalten. Die toxikologische Literatur wurde entsprechend bearbeitet.

Sofern bei der Auswertung kategorialer Zielgrößen epidemiologischer Studien statistisch signifikante Unterschiede auf der Basis von Quantilen der Serum- bzw. Plasma-PFAS-Konzentration (bzw. signifikanter Trendtests) berichtet wurden, orientierte sich die numerische Ableitung der POD_{HBM-II} am Median des ersten Quantils, in dem signifikante Steigerungen des Risikos auftraten. Im Unterschied hierzu liegt dem HBM-I-Wert für PFOA und PFOS jeweils die untere Grenze dieses Quantils zugrunde. Diese Vorgehensweise wurde insbesondere für publizierte Studienergebnisse verwendet, bei denen keine numerische Funktion des PFAS-Konzentrations-Effektverlaufs berichtet wurde. Falls das Referenzquantil einen sehr weiten Bereich von Serumkonzentrationen zeigt und sich bereits beim zweiten Quantil signifikante Kontraste zeigen, wurde i.d.R. geprüft, ob eine Extrapolation der Risikofunktion, geschätzt über alle Quantile, in das Referenzquantil möglich ist.

Für kontinuierliche Zielgrößen wurden signifikante Regressionskoeffizienten für betrachtete Effekte bewertet und bei Nachweis eines signifikanten Trends eine Analyse der Konzentrations-Wirkungsfunktion über den PFAS-Konzentrationsbereich durchgeführt. Sofern Ergebnisse aus berichteten Metaanalysen vorliegen, bildeten diese eine wesentliche Basis der Einschätzung der Effektstärke. Generell wurden nur die nach bekannten Einflussfaktoren adjustierten Modelle zur Bewertung herangezogen. Bei der Bewertung des Cholesterineffektes wurde darüber hinaus eine Extrapolation der Ergebnisse aus der Literatur auf die Verteilung der Risikofaktoren in der deutschen Bevölkerung versucht, um die Größenordnung möglicher PFAS-Einflüsse auf das Populationsrisiko einzuschätzen. Hierzu wurden die in der Literatur berichteten Risikofunktionen für die PFAS/TC-Relation sowie für die TC/CVD-Risikofunktion auf der Basis repräsentativer Surveydaten in eine erwartete Effekthäufigkeit als „Was-Wenn-Modell“ umgerechnet.

Benchmark Dose-Modellierungen wurden nach dem Standard von EFSA, RIVM und US-EPA [EFSA 2011; US.EPA 2016a; RIVM 2017; US.EPA 2019] berücksichtigt, sofern die Methodik in der Literatur nachvollziehbar ist. Empfehlungen internationaler Organisationen für die Anwendung der BMD-Methoden auf epidemiologische Daten fehlen noch [EFSA 2017b]. Für einzelne gesundheitliche Endpunkte wurden BMD-Analysen hier eigens durchgeführt. Die Divergenz zwischen Ergebnissen der BMD-Analysen, die auf kontinuierlichen bzw. auf Quantilbereichen der PFAS-Serumkonzentrationsmessungen bei gleicher Datengrundlage beruhen, wird diskutiert. Entsprechend der Empfehlung im Grundsatzpapier der HBM-Kommission könnten, sofern geeignete Daten dokumentiert sind, die BMDL (Benchmark dose lower bound) als Basis eines HBM-I-Wertes und die BMD (Benchmark dose) als Basis eines HBM-II-Wertes“ herangezogen werden (entsprechend Schneider und Kaiser [2012] in: HBM-Kommission [2014]). Diese Aussage gilt jedoch nur als Faustregel für die Bewertung toxikologischer Ergebnisse. Eine direkte Übertragung dieser Methode auf epidemiologische BMD-Analysen ist jedoch nicht möglich. Hier muss die statistische Unsicherheit der Aussage über einen limitierenden Wert für das akzeptable bzw. nicht zu vermeidende Zusatzrisiko (BMR) berücksichtigt werden [Haber et al. 2018a]. Anderenfalls würden Studien, die auf einer schwachen Datengrundlage basieren, bei der Festlegung von HBM-II-Werten eine gleich hohe Bedeutung erlangen wie Studien mit einem hohen Stichprobenumfang, die statistische Unsicherheit der getroffenen Aussage würde nicht in die Bewertung einfließen. Alleine die Festlegung der Benchmark Response Rate (BMR) und die Auswahl eines datenangepassten Risikoschätzers würden die Berechnung der BMDx% bestimmen.

Als zweites, wesentliches Problem zeigt sich, dass die Definition des HBM-II-Wertes zwei Begriffe enthält, die bislang nicht ausreichend definiert sind: (a) Einerseits bedarf die Festlegung des Kriteriums des „möglichen Effektes“ einer quantitativen Definition und (b) andererseits bedarf jeder betrachtete gesundheitliche Endpunkt einer qualitativen Bestimmung, nämlich des Grades der Adversität des betrachteten Effektes [WHO 1994; IPCS/WHO 2009]. Als kritischer Effekt wird entsprechend der WHO-Definition der Effekt bezeichnet, der zur Ableitung eines regulativen Wertes (z.B. ADI/TDI) herangezogen wird. BMD-Analysen würden es erlauben, entsprechend der Definition des HBM-II-Wertes dem Begriff „möglich“ eine quantitative Form zu geben, z.B. eine 5 % Erhöhung einer Effektrate oder eines Populationsmittelwertes. Da aus epidemiologischen Studien eine Größe erkennbarer Risiken für eine untersuchte Population bestimmt wird, ist eine entsprechende Aussage zur Assoziation zwischen Einflussfaktoren und einer als „relevant anzusehenden gesundheitlichen Beeinträchtigung“ auf die untersuchte Population beschränkt. Nur durch Zusatzwissen und Generalisierung kann angenommen werden, dass eine vergleichbare Population bei gleichen Einflüssen auch vergleichbaren Risiken ausgesetzt ist. Sofern Ergebnisse auf sensible Gruppen übertragen werden, muss ggf. die Unsicherheit gesondert bewertet werden. Weiterhin ist fachlich kaum vertretbar, aus der Vielzahl von populationsbezogenen epidemiologischen Studienergebnissen eine Risikoprognose für eine Einzelperson abzuleiten.

Hintergrundraten für untersuchte Effekte in der unbelasteten Bevölkerung wurden durchgehend berücksichtigt. Die BMR zusammen mit der angepassten Konzentrations-Wirkungsfunktion bestimmt den Wert der BMD. Die Streuung der Zielgröße und der Stichprobenumfang der untersuchten Population (bzw. der Standardfehler der aus der Körperlast resultierenden Mittelwert-Verschiebung) bestimmen mit der Wahl des Konfidenzintervalls (hier durchgehend 95 % KI) die Berechnung der BMDL. Ohne Berücksichtigung der letztgenannten Vorgaben würden unzureichend kleine und nicht differenziert ausgewertete Studien genauso wie qualitativ hochwertige Arbeiten, die auf einer großen und repräsentativen Stichprobe basieren, gewichtet. Die BMD-Analysen auf epidemiologischen Daten (hier i.d.R. berichtete PFAS-Quantilabschichtungen der Effekte)

können von den auf den Originaldaten gesehenen BMDs abweichen (hier z.B. bei Antikörperbildung), da durch die Quantilbildung eine Aggregation von schief verteilten PFAS-Datenbereichen erfolgt.

Die Anwendung der BMD-Bewertungsmethodik wurde hier auf qualitativ gut bewertete Studien mit hohem Stichprobenumfang und, soweit möglich, angemessener Wahl des Referenzquartils beschränkt. Umfasst der Referenzbereich einen zu hohen PFAS-Konzentrationsbereich, musste die Wahl eines POD im Einzelfall durch Extrapolation (möglichst innerhalb des empirischen Wertebereiches) geschätzt werden. Da nahezu durchgehend alleine die Quantilgrenzen und nicht der jeweilige Quantilmedian berichtet wurden, erfolgte eine Schätzung der Quantil-Mediane unter Annahme einer Lognormalverteilung der PFAS-Serumkonzentrationen aus den Quantilgrenzen mit Kontrolle der Anpassungsgüte.

In der Auswahl der hier herangezogenen Studien wurde die Qualität der jeweiligen Studien nach folgenden Kriterien geprüft:

- ▶ Design der jeweiligen Studie,
- ▶ Erhebung der zeitlichen Ordnung zwischen Exposition und Auftreten von Veränderungen von Indikatorgrößen und Erkrankungsrisiken,
- ▶ Umfang und Selektion der jeweiligen Stichprobe,
- ▶ Erhebung und Berücksichtigung von wesentlichen Einflussgrößen,
- ▶ detaillierte Charakterisierung und Konsistenz der untersuchten Zielgrößen bzw. Laborparameter (und ihrer jeweiligen Referenz- bzw. klinisch definierten Normbereiche),
- ▶ methodische Beschreibung der statistischen Analyseverfahren und der Wahl des Signifikanzniveaus sowie
- ▶ Vollständigkeit/Konsistenz der Ergebnisdokumentation.

Ergebnissen aus Kohorten- und Longitudinalstudien mit guter Qualität wurde ein höheres Gewicht gegeben. Einschränkungen der Interpretierbarkeit von berichteten Ergebnissen aus Querschnitt- und Fall-Kontrollstudien wurden im Einzelfall geprüft. Ökologische Studien und Regressionsanalysen, die auf der aus der Exposition geschätzten Körperlast basieren sowie Regionen- und Zeitvergleiche ohne Individualbezug wurden generell nicht berücksichtigt. Eine Sonderstellung nimmt hierbei die stichprobenstarke C8-Studie [Frisbee et al. 2009] ein, in der für zeitlich zurückliegende Beobachtungen von den Autoren die Exposition und die Körperlast aus biographischen Angaben und Verzehrdaten geschätzt wurde [Shin et al. 2011]. Hier wurde im Einzelfall geprüft, ob eine ausreichende Qualität der Schätzungen (zeitliche Stabilität, Zielgruppe, Variabilität der Serumkonzentration) für die Beurteilung einer möglichen Assoziation vorliegt.

Während die Datenlage für die Exposition, die Aufnahme, die Kinetik und das Biomonitoring als sehr umfangreich und qualitativ gut gesichert gelten kann, zeigt sich bei der Detailbetrachtung der gesundheitlichen Endpunkte, dass die Datenlage nur für wenige der betrachteten Endpunkte für eine fundierte Bewertung ausreicht. Die Vielzahl der untersuchten möglichen Effektindikatoren und gesundheitlichen Beeinträchtigungen erfordert eine Auswahl.

Die möglichen Indikatoren wurden mit den Mitgliedern der HBM-Kommission diskutiert und ausgewählt.

3 Endpunkte

3.1 Geburtsgewichte und Gewichtsentwicklung

3.1.1 PFOA und Geburtsgewicht - tierexperimentelle Daten

Reduktionen der Körpergewichte bei Geburt und in der nachfolgenden Entwicklung gehören zu den häufigsten in tierexperimentellen Ein- oder Zwei-Generationen-Studien berichteten Wirkungen.

Bei PFOA-exponierten Mäusen, deren Mütter täglich mit 0; 1; 3; 5; 10; 20 oder 40 mg/kg_{KG} pro Tag (mkd) von GD1-17 oral belastet waren, traten Reduktionen der Körpergewichte während der Säugephase auf. Mit fortschreitendem Alter normalisierten sich diese Gewichte und in den niedrigeren Dosisstufen (1 und 3 mkd) waren sogar höhere Gewichte als bei den Kontrollen zu beobachten [Lau et al. 2006]. Die innere Belastung war bei den Parentaltieren 199 µg/mL Serum und 171 µg/mL Serum bei männlichen und weiblichen Mäusen der 20 mkd-Gruppe am Ende der Exposition (GD17).

Beim Vergleich von PPAR α -null-Mäusen mit dem Wildtyp (0; 0,1; 0,3; 0,6; 1; 3; 5; 10 oder 20 mkd PFOA von GD1-17) waren die Gewichtsentwicklung der Mütter, Anzahl der Implantationen, Wurfgröße und -gewicht nicht verändert. Dagegen war die Gewichtsentwicklung nach der Geburt sowohl beim Wildtyp als auch bei den PPAR α -null-Mäusen dosisabhängig beeinträchtigt, wobei die Wirkung beim Wildtyp stärker ausgeprägt war [Abbott et al. 2007]. Die PFOA-Konzentrationen im Serum betrugen an PND22 bei Wildtyp-Müttern 4,4 µg/mL in der 0,1 mkd-Gruppe und 26,3 µg/mL in der 1 mkd-Gruppe. Dies entsprach den Werten der PPAR α -null-Mütter. Aus diesen Daten schlossen die Autoren, dass die Wirkung von PFOA auf die postnatale Entwicklung PPAR α -abhängig ist, im Gegensatz zur pränatalen Entwicklung. Diese Abhängigkeit der Entwicklungstoxizität von PPAR α scheint spezifisch für perfluorierte Carboxylate zu gelten, da sie bei den entsprechenden perfluorierten Sulfonsäuren nicht auftritt [Lau 2012].

In der im Abschnitt Fettstoffwechsel erwähnten Arbeit von Hines et al. [2009] waren die Körpergewichte der Nachkommen am Tag nach der Geburt und zum Zeitpunkt des Absetzens vom Muttertier dosisabhängig erniedrigt. Dagegen war die Gewichtszunahme im frühen adulten Stadium in den drei niedrig belasteten Gruppen (0,01; 0,1 und 0,3 mkd PFOA) größer als bei den Kontrollen und führte zu signifikant erhöhten Körpergewichten, während bei 1 mkd PFOA keine Veränderungen im Vergleich zu Kontrollen auftraten. Erniedrigte neonatale Körpergewichte wurden auch in weiteren Untersuchungen berichtet [Wolf et al. 2007; Fenton et al. 2009; Hu et al. 2010; Yahia et al. 2010; Onishchenko et al. 2011; White et al. 2011].

In einer Metaanalyse wurden tierexperimentelle Studien zu Wirkungen von PFOA auf das Geburtsgewicht zusammengefasst [Kousta et al. 2014]. Danach wurde auf eine Verringerung des Körpergewichtes bei neugeborenen Mäusen um 0,023 g pro Belastungsanstieg um 1 mg PFOA/kg_{KG}/d geschlossen. In der Bewertung entsprechend der „Navigation Guide systematic review methodology“ bewerteten Kousta et al. [2014] die Datenlage wie folgt: „we found “sufficient” evidence that fetal developmental exposure to PFOA or its salts reduces fetal growth in animals“. Es ist dabei anzumerken, dass, wie bereits erwähnt, bei niedrigen Belastungen von Mäusen das Geburtsgewicht zwar erniedrigt ist, aber der Gewichtsanstieg nach dem Absetzen vom Muttertier größer als bei den Kontrollen ist und so sogar zu erhöhten Körpergewichten in späteren Phasen führt [Hines et al. 2009].

3.1.2 PFOS und Geburtsgewicht - tierexperimentelle Daten

Zwei Arbeiten [Luebker et al. 2005a; Luebker et al. 2005b] untersuchten die reproduktionstoxischen Wirkungen von PFOS an SD-Ratten. In einer 2-Generationenstudie [Luebker et al. 2005a], in der die Parentalgeneration (F0) PFOS oral (0; 0,1; 0,4; 1,6; 3,2 mkd) beginnend 6 Wochen vor der Verpaarung und dann während der Verpaarung, der Gestation und Laktation erhalten hatten, zeigten sich niedrigere Körpergewichte in der F0- und in der F1-Generation während der Laktation ab 0,4 mkd. Bei dieser Dosis war auch die neonatale Mortalität erhöht. Dies ergibt einen NOAEL von 0,1 mkd für die F0-Generation. Nach dem Absetzen erhielten die F1-Tiere oral PFOS (0; 0,1; 0,4 mkd) bis zum Ende der Laktation der F2-Generation. Während des ganzen Verlaufs der Exposition war das Körpergewicht der F1-Männchen dosisabhängig erniedrigt. Keine belastungsbedingten Gewichtsveränderungen zeigten sich bei F1-Weibchen. Ebenfalls war bei F2-Nachkommen das Körpergewicht dosisabhängig reduziert. Jedoch wurden alle Ergebnisse der F1- und der F2-Generation nur mit Gruppenvergleichen statistisch geprüft.

In der zweiten Arbeit dauerte die PFOS-Belastung (oral 0; 0,1; 0,4; 0,8; 1,0; 1,2; 1,6; 2 mkd) der Weibchen von 6 Wochen vor der Verpaarung bis PND4 [Luebker et al. 2005b]. Hierbei ergaben sich dosisabhängige Verminderungen der Körpergewichte der Nachkommen während der Säugephase sowie eine dosisabhängig reduzierte Gestationsdauer und eine erhöhte neonatale Mortalität. Die BMD5 % und die BMDL5 %-Werte betragen für die Körpergewichte an PND5 0,39 und 0,27 mkd, für die Gestationsdauer 0,40 und 0,31 mkd und für die neonatale Mortalität 1,06 und 0,89 mkd. Die PFOS-Konzentrationen im Serum der Mütter (0,1 mkd) lagen an GD21 bei 4,5 µg/mL und bei 9,1 µg/mL im fetalen Serum (0,1 mkd). In der nächst höheren Belastungsstufe (0,4 mkd) betrug der Wert im mütterlichen Serum 26,2 µg/mL und 34,3 µg/mL im fetalen Serum. Ähnliche PFOS-Konzentrationen wurden an PND5 gefunden.

In einer weiteren Studie zeigten pränatal exponierte SD-Ratten (0; 0,1; 0,6 oder 2 mkd oral von GD2-21) in der höchsten Belastungsstufe bei Geburt und ab 0,6 mkd an PND7 bis PND21 reduzierte Körpergewichte auf [Xia et al. 2011]. Die PFOS-Konzentrationen betragen bei der 0,6 mkd-Gruppe 1,86 µg/mL im Serum und 4,09 µg/g im Herzgewebe an PND21.

Bei Ratten wurden neben den langanhaltenden Wirkungen von PFOS auf den Fettstoffwechsel (siehe Abschnitt Metabolismus und hepatische Wirkungen) nach maternaler oraler PFOS-Exposition (0; 0,5 oder 1,5 mkd von GD0 bis PND21) auch dosisabhängig erniedrigte Körpergewichte der weiblichen Nachkommen von Geburt an bis zum Alter von etwa 9 Wochen beobachtet und bei männlichen bis zum Alter von 15 Wochen [Lv et al. 2013].

Nach maternaler oraler PFOS-Exposition von ICR-Mäusen (0; 1; 10 oder 20 mkd von GD0-17/18) traten Reduktionen des Körpergewichts während der Gestation bei Muttertieren (20 mkd) sowie an GD18 dosisabhängig bei Feten und bei Geburt ab 10 mkd auf [Yahia et al. 2008].

Ferner führte eine orale PFOS-Exposition von trächtigen CD-1-Mäusen (0 oder 6 mkd von GD12-18) zu erniedrigten Körpergewichten der Nachkommen während der Säugephase. Diese Wirkungen wurden durch Einengungsstress noch verstärkt [Fuentes et al. 2006].

Die Beteiligung von PPAR α an der Entwicklungstoxizität von PFOS wurde an Mäusen untersucht [Abbott et al. 2009]. Trächtige Weibchen des Wildtyps und von PPAR α -Knockouts wurden von GD15 bis GD18 oral belastet (Wildtyp: 0; 4,5; 6,5; 8,5 oder 10,5 mkd, Knockouts: 0; 8,5 oder 10,5 mkd). Trotz erhöhter neonataler Mortalität in beiden Stämmen und in allen Dosisstufen waren die Geburtsgewichte und die Gewichtszunahme bis PND15 im Vergleich zu unbelasteten Kontrollen durch PFOS nicht verändert. Die PFOS-Konzentrationen im Serum der F1 Tiere lagen an PND15 bei 0,007 µg/mL bei den Kontrolltieren sowie bei 24 µg/mL (WT: 8,5 mkd) und 43 µg/mL (Null: 8,5 mkd). Sie waren somit etwa 2-3fach höher als die mütterlichen Werte zu

diesem Zeitpunkt. Wegen der fehlenden Unterschiede zwischen Wildtyp- und Knockout-Mäusen wurde geschlossen, dass die PFOS-bedingten Veränderungen nicht PPAR α -abhängig sind. Entsprechend folgerte Lau [2012], dass die Entwicklungstoxizität von perfluorierten Sulfonsäuren, im Gegensatz zu perfluorierten Carboxylaten nicht von PPAR α abhängig ist.

3.1.3 PFOA und Geburtsgewicht - humanepidemiologische Daten

Die Literatur zur Assoziation einer vorgeburtlichen Exposition gegenüber PFOA und Indikatoren der vorgeburtlichen Entwicklung, insbesondere des Geburtsgewichtes¹, wurde durch ATSDR, U.S.EPA und EFSA in die jeweiligen Bewertungen einbezogen. Die Autoren haben über die Metaanalysen von Johnson et al. [2014] und ATSDR [2018] hinausgehend folgende Arbeiten gesichtet und bewertet: Meng et al. [2018], Caserta et al. [2018], Chen et al. [2017], Govarts et al. [2018], Gyllenhammar et al. [2018], Marks et al. [2019], Bell et al. [2018] und Workman et al. [2019].

Die publizierten Studienergebnisse weisen unter Kontrolle der wesentlichen Einflussfaktoren und unter Berücksichtigung (Adjustierung) des Gestationsalters, der Parität, des mütterlichen Gewichtes bzw. BMI, ethnischer und sozio-ökonomischer Unterschiede vor der Schwangerschaft recht konsistent auf eine statistisch signifikante Minderung der Geburtsgewichte bei steigenden Serum/Plasma-PFOA-Konzentrationen hin. Der nach den strengen Kriterien des Navigation Guide [Kousta et al. 2014] durchgeführte Review und die hierauf basierende Metaanalyse [Johnson et al. 2014] dokumentieren für Humanstudien assoziiert mit einem 1 ng PFOA/mL Serum/Plasma-Anstieg eine mittlere erwartete Minderung der Geburtsgewichte um $\Delta = -18,9$ g (95 % KI: -29,8; -7,9). Das Risiko für systematische Verzerrungen (Bias) über die Studien wird als niedrig (höchste Einstufung von vier Kategorien) eingestuft, die Evidenzlage für einen kausalen Zusammenhang als „moderat“ (Mittelkategorie ohne Malus entsprechend einer dreistufigen Skala) bewertet. Zusammenfassend bewerten sie die Datenlage wie folgt: „sufficient human evidence that developmental exposure to PFOA reduces fetal growth“, was der höchsten Einstufung entspricht. Bach und Mitarbeiter [2015a] diskutieren die Studien ebenfalls im Detail und kommen für PFOA zu einer ähnlichen Einschätzung wie Johnson et al. [2014].

Negri et al. [2017] fassen in einer weiteren aktuellen Publikation Studienergebnisse aus tierexperimentellen und humanepidemiologischen Studien zusammen. Aus der Sichtung und Metaanalyse der epidemiologischen Studien kommen die Autoren zu dem Schluss, dass für die adjustierten Regressionsanalysen auf der Grundlage von nicht-logarithmisch transformierten PFOA-Plasma/Serumkonzentrationen pro 1 ng/mL PFOA eine Reduktion von -12,8 g (95 % KI: -23,2; 2,4) und für die logarithmisch transformierten PFOA-Plasma/Serumkonzentrationen pro Ln-Einheit ng/mL PFOA eine Reduktion von -27,1 g (95 % KI: -50,6; -3,6) identifiziert wird. Die Heterogenität, bedingt durch die variierenden Untersuchungsregionen und durch die unterschiedlichen Zeiträume der Messungen, wird von den Autoren als niedrig eingestuft. In den tierexperimentellen Ergebnissen sehen Negri et al. [2017] in 12 von 21 Datensätzen statistisch signifikante Effekte auf das fötale Wachstum und das Geburtsgewicht ab etwa 5 mg bei Mäusen. Die Diskrepanz zwischen der Serumkonzentration tierexperimenteller und humanepidemiologischer Ergebnisse in der „effective animal extrapolated serum concentration“ um den Faktor 10^2 – 10^3 sehen Negri et al. [2017] als Indiz für eine nicht gezeigte bzw. nicht ausreichend belegte Kausalität. Den Anspruch eines Kausalitätsnachweises haben epidemiologische Studien generell nicht, die hohe Übereinstimmung der Effektrichtung in

¹ Die Zielgröße Geburtsgewicht wird i.d.R. in den Studien als kontinuierliche Größe berichtet. Kategoriale Analysen (z.B. mit dem ICD-10-Normwert < 2500 g und niedriger) sind in epidemiologischen Studien wegen der niedrigen erwartbaren Fallzahl (Rate kleiner als 5 % der Geburten) nicht angezeigt, da die erforderliche Power einer geeigneten Studie erst bei sehr großen Stichproben erreicht werden könnte.

epidemiologischen und toxikologischen Studien stärkt jedoch die Evidenz für das Vorliegen von advers gerichteten Effekten. Bei der vorliegenden epidemiologischen Ergebnislage bedarf nach Auffassung der Autoren die festzustellende Abweichung einer gemeinsamen Abklärung durch geeignete Untersuchungen und keiner Abgrenzung zwischen Epidemiologie und Toxikologie.

Steenland et al. [2018] erweiterten die Datengrundlage um neuere Arbeiten und weisen darauf hin, dass eine differenzierte Metaanalyse, geschichtet nach dem Zeitpunkt der PFOA-Messung, auf Heterogenität in der Assoziation deutet. Kritisch muss jedoch angemerkt werden, dass hierbei die Zusammenstellung von Messungen in der späten Schwangerschaft mit Messungen im Nabelschnurblut wenig überzeugt. Wünschenswert wäre eine Untersuchung der Relation Zeitpunkt der Messung in der Schwangerschaft versus beobachteter Effektstärke unter Einbeziehung der gemessenen PFAS-Konzentration gewesen. Die vorgeschlagene zusätzliche Einbeziehung der Studie von Savitz et al. [2012a; 2012b] würde die Datenlage in der Metaanalyse nicht verbessern. Die PFOA-Serumkonzentrationen wurden unter Annahme interindividueller Konstanz von Expositionsbedingungen (u.a. Trinkwasserkonsum, Gewicht, ...) und physiologischen Faktoren zeitlich bis Anfang der 90er Jahre zurückreichend geschätzt. Die Analysen von Bartell et al. [2010] und Shin et al. [2011] weisen hierbei prognostisch auf eine systematische Unterschätzung der gemessenen Serumkonzentrationen bei insgesamt nur moderater Rangkorrelation ($r \sim 0.67$). Unter Einbeziehung der retrospektiv geschätzten PFOA-Serumkonzentrationen der C8-Studie in die Metaanalyse würde die Effektstärke deutlich sinken. Es gehört jedoch zu den vorab definierten Ausschlusskriterien, dass keine Studien basierend alleine auf Expositionsschätzungen in die Bewertung einbezogen werden. Studien ohne HBM-Konzentrationsmessungen als Grundlage der Feststellung einer HBM-Effekt-Relation wurden in dieser Bewertung generell nicht berücksichtigt. Alle anderen in unserer Bewertung der Datenlage betrachteten Studien gehen von gemessenen PFAS-Serum- bzw. Nabelschnurblut-Konzentrationen aus, um mögliche Assoziationen zwischen der Körperlast(-Entwicklung) und dem Geburtsgewicht, adjustiert für die wesentlichen Einflussfaktoren zu bewerten. Die Studie von Steenland et al. [2018] weist jedoch zu Recht auf Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit und Einheitlichkeit der Ergebnisse insgesamt, die aus den Unterschieden im Zeitpunkt der PFAS-Messung in der Schwangerschaft resultieren.

Die US EPA [2016c] stellt die Metaanalyse epidemiologischer Studien [Verner et al. 2015] auf der Basis von sieben Studien in den Vordergrund der Bewertung. Dort wird eine mittlere Geburtsgewichtsreduktion von -15 g/ ng/mL PFOA (95 % KI: -22; -8) berichtet, wobei auf die Hypothese einer möglichen Beeinflussung des Geburtsgewichtes der Neugeborenen durch eine erniedrigte mütterliche glomeruläre Filtrationsrate (mit einer angenommenen verminderten mütterlichen PFOA-Ausscheidung) hingewiesen wird, der Effekt wird als „likely due to a combination of the low GFR and the serum PFOA“ eingestuft.

3.1.4 PFOS und Geburtsgewicht - humanepidemiologische Daten

Die Literatur zur Assoziation einer vorgeburtlichen Exposition gegenüber PFOS und Indikatoren der vorgeburtlichen Entwicklung, insbesondere des Geburtsgewichtes², wurde durch ATSDR, U.S.EPA und EFSA in die Bewertung einbezogen. Die Studienergebnisse weisen unter Kontrolle der wesentlichen Einflussfaktoren und unter Berücksichtigung (Adjustierung) des Gestationsalters, der Parität, des mütterlichen Gewichtes bzw. BMI, ethnischer und

² Die Zielgröße Geburtsgewicht wird i.d.R. in den Studien als kontinuierliche Größe ausgewertet. Kategoriale Analysen (z.B. mit dem ICD-10-Normwert < 2500 g (Rate bei ca. 5 % der Geburten) oder auch Auswertungen nach der Klassifikation der SGA (small for gestational age, 10% der jeweiligen Normverteilung für zeitgerecht Geborene) sind in epidemiologischen Studien wegen der niedrigen erwartbaren Fallzahl i.d.R. nicht angezeigt, da entsprechende Studien die erforderliche Power > 0.8 erst bei sehr großen Stichproben erreichen.

sozioökonomischer Unterschiede vor der Schwangerschaft auf eine statistische Minderung der Geburtsgewichte bei steigenden Serum/Plasma-PFOS-Konzentrationen. Von 18 (23 insgesamt) gesichteten Studien mit einer kontinuierlichen Zielgröße (Stand 2019) weisen 15 auf einen negativ gerichteten Regressionskoeffizienten, jedoch ist nur in 9 Studien die geschätzte Minderung der PFOS-assoziierten Geburtsgewichte (β -Koeff. der Regressionsanalyse) signifikant. Studien, die auf eine Assoziation zwischen der PFOS Serumkonzentration und dem Risiko einer SGA-Geburt (Bewertungskategorie: unterste 10 Prozent der jeweiligen Studien-Geburtsgewichtsverteilung) hinweisen, sind durchgehend in den Fallzahlen zu schwach besetzt ($N_{SGA} = 16$ -max 121), um belastbare Ergebnisse zu erreichen. Die C8-Studie [Savitz et al. 2009] berichtet auf der Grundlage der retrospektiven Analyse von Einzelgeburten (ca. 11.000 Geburten) für PFOS-Konzentrationen oberhalb des PFOS-Medians ein Odds-Ratio von $OR = 1,6$ (95 % KI: 1,0-2,6).

Die gesehene Heterogenität der Ergebnisse kann dabei aus den unterschiedlichen regionalen Bezügen, der großen abgedeckten Zeitspanne der Untersuchungen und der damit verbundenen Änderung des PFAS-Profiles sowie aus den z.T. für die Fragestellung unzureichenden Stichprobenumfängen resultieren.

Ein nach den Kriterien des Navigation Guide [Kousta et al. 2014] durchgeführter Review mit einer Metaanalyse liegt nicht vor. Verner et al. [2015] berichten über eine unadjustierte Metaanalyse (7 Studien 2007-2012) mit einer Reduktion von $\beta = -5,00$ g (95 % KI: -8,9; -1,1), die begleitende pharmakokinetische Simulationsstudie mit rechnerischer Einbeziehung eines angenommenen, unabhängig wirkenden GFR-Einflussfaktors [Morken et al. 2014] berichtet von einer prognostizierten PFOS-assoziierten Geburtsgewichtsreduktion von -2,72 g (95 % KI: -3,40; -2,04).

Dieser methodische Ansatz der rechnerischen Veränderung unter Annahme eines GFR-Einflusses wird unten in der auf PFOA und PFOS bezogenen Unsicherheitsbetrachtung gesondert kritisch betrachtet, die Abschätzungen dieser Simulationsstudie werden nicht in die Bewertung aufgenommen.

Negri et al. [2017] fassen die Studienergebnisse aus tierexperimentellen und humanepidemiologischen Studien zusammen. Aus der Sichtung und Metaanalyse der epidemiologischen Studien kommt die Studie zu dem Schluss, dass für die adjustierten linearen Regressionsanalysen auf der Grundlage von nicht-logarithmisch transformierten PFOS-Plasma/Serumkonzentrationen pro 1 ng/mL PFOS eine Reduktion von -0,92 g (95 % KI: -3,4; 1,6) und für die logarithmisch transformierten PFOS-Plasma/Serumkonzentrationen pro Ln-Einheit ng/mL PFOS eine Reduktion von -46,1 (95 % KI: -80,3; -11,9) identifiziert wird. Die Abhängigkeit von der Wahl eines angemessenen Modells zur Beschreibung der Konzentrations-Wirkungsbeziehung ist hier deutlicher als bei PFOA. Die Heterogenität hinsichtlich der berücksichtigten Untersuchungsregionen und des Zeitpunktes der Messung wird wiederum als niedrig eingestuft. Der Hinweis der Autoren, dass die Form der Dosis-Wirkungsbeziehung bislang nicht hinreichend analysiert wurde, muss unterstützt werden. In den Auswertungen von Negri et al. [2017] ebenso wie in eigenen Analysen war eine logarithmische Skalierung der Körperlast durchgehend angemessener als eine nicht-transformierte Betrachtung. Dies deutet auf einen steileren Anstieg des Risikos im niedrigen Belastungsbereich.

Aus den 24 bis 2019 dokumentierten Humanstudien zum Geburtsgewicht wurde in eigenen Auswertungen näherungsweise für 1 ng/mL PFOS-Serum/Plasma-Anstieg eine mittlere erwartete Minderung der Geburtsgewichte um 13-18 g abgeleitet³.

³ Die publizierten Studien sind allerdings nur bedingt in einem einheitlichen Maßstab vergleichbar, da die zu Grunde liegenden Regressionsanalysen unterschiedliche Modellannahmen (lineare bzw. \lg_2 -, \ln -, oder

Gegenüber PFOA ist die Studienlage für PFOS als weniger konsistent einzuschätzen. Die Regressionskoeffizienten sind niedriger; wegen der im Vergleich zu PFOA höheren PFOS-Körperlast der Allgemeinbevölkerung (ca. Faktor 2-4 bei Schwangeren) haben beide Substanzen jedoch eine ähnliche Gesamt-Effektstärke.

Weitere Hinweise auf mögliche Assoziationen geben folgende Arbeiten:

Ashley-Martin et al. [2016] zeigen in der kanadischen Kohorten-Studie (n = 1223, PFOS-Median = 4,60, IQR = 3,3-6,8 ng/mL), dass die Gewichtszunahme der Schwangeren (GWG: gestational weight gain, relative Differenz zwischen dem ersten Trimester und letzter Messung vor der Geburt) mit der PFOS-Serumkonzentration im ersten Trimester ($\beta = 0,39$, 95 % KI: 0,02; 0,75) assoziiert ist. Ein zu hoher ebenso wie ein zu niedriger GWG wird als Risikofaktor für die Schwangere selbst und das Neugeborene eingestuft [Council 2009].

Govarts et al. [2018] weisen in der zusammenfassenden Analyse von 11 europäischen Geburtskohorten (1997–2012) auf eine PFOS-assoziierte zusätzliche Risiko-Steigung ($OR_{IQR}=1,66$, 95 % KI: 1,02–2,59) für eine SGA-Geburt⁴ in der Gruppe der Raucherinnen, in der Teilgruppe der Nichtraucherinnen ist der PFOS-Effekt umgekehrt ($OR_{IQR} = 0,66$, 95 % KI: 0,61–0,72); PFOS and SGA, p-interaction=0,0004. Eine Effektmodifikation mit dem Geschlecht wurde nicht gesehen. Die eGFR, basierend auf Kreatininmessungen im ersten Trimester, zeigt keinen signifikanten Einfluss auf die Geburtseffekte. Auch in der spanischen Studie von Manzano-Salgado et al. [2017] wurde kein Einfluss der eGFR auf das Geburtsgewicht gezeigt. Die Arbeiten von Washino et al. [2009], Bach et al. [2015a] und Kishi et al. [2015] deuten auf höhere Effektstärken in der Gruppe weiblicher Neugeborener. Wang et al. [2019] zeigen, dass das vorgeburtliche Wachstum durch Störungen der Östrogen-Homeostase (E1, E2, E3) beeinflusst wird (Nordchina, 424 Mutter-Kind-Paare). Die Serum-PFOS-Konzentrationen zeigen eine positiv gerichtete Assoziation zu E1 (Estron) und E3 (Estriol), aber eine negative zu E2 (Estradiol). PFOA zeigte sich positiv assoziiert zu E1. E2 war negativ mit den Geburtsgewichten assoziiert, während E3 mit einer Erhöhung des Geburtsgewichtes assoziiert ist. Serum E3 (Estriol) wird dabei als ein Mediator der Wirkungsbeziehung zwischen der PFOS-Serumkonzentration und dem Geburtsgewicht angesehen. Die Studie von Fei et al. [2008] weist auf eine Verminderung der Placentagewichte um ca. 11 g über den IQR. Die berichtete Effektgröße ist allerdings wegen des bis 26,1 ng/mL PFOS reichenden Referenzquartils (Median 33 ng/mL) für ein Populationsrisiko schwer zu bewerten.

Die Hokkaido Study on Environment and Children's Health [Kishi et al. 2015; 2017; 2018] weist auf eine signifikant und konsistent negative Assoziation (gemessen Ende des 2. Trimesters) zwischen der mütterlichen Serum- PFOS-Konzentration und der Serum-Konzentration essentieller Fettsäuren (inkl. omega-3 und omega-6-Fettsäuren und Triglyceriden) hin, die auch bei einer zusätzlichen Adjustierung für den Fischkonsum bestehen bleibt.

Chen et al. [2017] zeigen, dass die PFOS-Effekte, beschrieben zum Geburtszeitpunkt, in der nachgeburtlichen Wachstumsperiode an Stärke verlieren, für höhere PFOS-Konzentrationen zeigt sich jedoch eine bis zum Ende des ersten Lebensjahres anhaltende Gewichtsminderung, insbesondere bei Mädchen. In der Langzeitbeobachtung folgt für Mädchen eine

lg10-logarithmische Wirkungsbeziehungen oder Median-, Tertil- oder Quartilaufteilungen) verwenden und unterschiedliche Variablensätze zur Adjustierung heranziehen. Für die eigenen Schätzungen wurde ein lineares Modell genutzt, in dem die in der Literatur berichteten Parameter entsprechend approximiert wurden, der β -Schätzer des mittleren Effektes wird hier als Stichproben-gewichteter Mittelwert berichtet. ⁴ Die SGA-Klassifikation erfolgte für jede der Teilstudien separat am 10. Perzentil. Die PFOS-Konzentration bezieht sich auf die geschätzten PFAS-Nabelschnurblut-Konzentrationen.

überproportionale Gewichtssteigerung (BMI) bis zum 9. Lebensjahr $\beta_{\ln(\text{PFOS}) \sim \text{z-trans-BMI}}$ (95 % KI) = 0,34 (0,007; 0,68).

3.1.5 Diskussion und Bewertung

Sowohl aus tierexperimentellen als auch aus humanepidemiologischen Studien werden negative Assoziationen der PFOA- und PFOS-Belastung mit dem Geburtsgewicht berichtet; die Analogie dieser Befunde unterstützt die Auswahl dieser Effektgröße in qualitativer Hinsicht. Die extrapolierte Serumkonzentration ist bei den tierexperimentellen Studien jedoch mindestens um den Faktor 100 höher, sodass eine direkte Übertragung der Ergebnisse kaum möglich erscheint [Negri et al. 2017]. In der Bewertung von Negri et al. [2017] wird jedoch nicht berücksichtigt, dass durch die erheblich längeren Halbwertszeiten beim Menschen im Vergleich zu Mäusen und Ratten auch deutlich abweichende Expositionsbedingungen für die Schwangeren vorliegen.

Der Hinweis von Negri et al. [2017], dass im Tierexperiment das Geburtsgewicht stärker als das fötale Gewicht mit der Exposition assoziiert ist, deutet auf möglicherweise in der späten Schwangerschaft wirkende Einflüsse der PFOA/PFOS-Exposition auf das Geburtsgewicht. Die erhebliche Diskrepanz zwischen den tierexperimentellen (insbes. Nager) und den epidemiologischen Daten legen es nahe, dass bislang nicht identifizierte Unterschiede zwischen den Spezies bestehen, nicht alleine „not yet identified, confounding factors that lead to a spurious association“ [2017]. Verbleibende Unsicherheiten basieren auf dem Fehlen von longitudinalen Daten (a) für die PFAS-Belastung bzw. -Konzentration in der Schwangerschaft inklusive des Verteilungs- und Transportvolumens (Albuminkonzentration bzw. -menge, Anteil freier PFAS, Bindung an weitere Transportproteine), (b) für die Einflussgrößen auf den Schwangerschaftsverlauf (Interaktion Schwangere ~ Ungeborenes) und (c) für die möglicherweise relevanten Effektgrößen bezogen auf die embryonale und fötale Entwicklung (insbes. Wachstum und Funktion der Plazenta, Glucose- und Fett-Stoffwechsel der Schwangeren und die Versorgung der Plazenta). Weiterhin bedürfen die zeitliche Entwicklung der PFOA- und PFOS-Serumkonzentration im Zusammenspiel mit der Zunahme des Plasmavolumens, der Albuminkonzentration und -masse als Transportvolumen und der Mechanismus der PFAS-Ausscheidung weiterer Aufklärung. Hier ist die Literaturlage noch unbefriedigend.

Für PFOA liegen mit systematischen Reviews nach den „Navigation Guide“-Kriterien Auswertungen tierexperimenteller Daten [Kousta et al. 2014], humanepidemiologischer Studien [Johnson et al. 2014] und eine Gesamtbewertung [Lam et al. 2014] vor. Darin bewerten die Autoren die Datenlage als moderat („moderate“, also keine Maluspunkte) und kommen zu dem Schluss, dass es ausreichend Belege („sufficient evidence“) für eine Assoziation der PFOA-Belastung mit verringertem fötalem Wachstum gibt.

In den Auswertungen der C8-Studie [Savitz et al. 2012a; 2012b] mit über 11.000 Geburten in einem PFOA-belasteten Kollektiv wurden hingegen keine konsistenten Hinweise für eine Assoziation der PFOA-Belastung mit verringertem Geburtsgewicht berichtet. Abweichend von den anderen Studien wurde hier nicht die PFOA-Serummessung am Anfang der Schwangerschaft, sondern retrospektive Schätzungen der Körperlast zugrunde gelegt, die Korrelation zwischen der PFOA-Schätzung und der ca. 2006 gemessenen PFOA-Serumkonzentration beträgt bei Schwangeren nur $r=0,64$ [Savitz et al. 2012a]. Wegen der Nichtvergleichbarkeit von gemessenen zu geschätzten Konzentrationen wurden die Daten der C8-Studie nicht in die Metaanalysen aufgenommen.

Der biologische Mechanismus der Wirkungsbeziehungen ist bislang nicht ausreichend aufgeklärt, daher verbleiben bei der Einordnung der Studienergebnisse offene Fragen. Die Heterogenität der in der Literatur beschriebenen Dosis-Wirkungsbeziehungen resultiert z.T. aus

starken regionalen Unterschieden in der Verteilung der Geburtsgewichte. Dies wurde nur in Studien, die eine relative Steigung beschreiben, berücksichtigt. Die berichteten Effektstärken müssten im Idealfall nicht nur am regionalen Geburtsgewichtsstandard, sondern auch am Profil der als Verursachung in Frage stehenden Einflussgrößen gewichtet werden. Der Effekt der ausgewiesenen hohen Korrelation der PFOA- und PFOS-Serumkonzentrationen (und ggf. weiterer Substanzen) kann bezüglich in der Literatur beschriebener Dosis-Wirkungsbeziehungen, insbesondere auf die Additivität der Wirkungen, nicht geklärt werden.

Die interindividuelle Variation zwischen den Schwangeren bezüglich der Eliminationsraten, der Sensitivität und Vorbelastungen im Zusammenspiel ggf. nicht identifizierter Koexpositionen ist ungeklärt.

Methodisch ist jede BMD-Berechnung auf der Datenbasis weniger in der Literatur berichteter Quantile insbesondere dann problematisch, wenn die Zahl der Modellparameter (z.B. in exponentiellen und Hill-Modellen) größer als die Anzahl der Stützpunkte wird. Dies führt fast durchgehend in den Literaturquellen zu einer Reduktion der Modelle auf lineare und logarithmische Analysen, die z.T. für eine Extrapolation (z.B. Rückrechnung des zu erwartenden Geburtsgewichtes ohne PFOA-/PFOS-Belastung oder eines $BMDL_{5\%}$ außerhalb des dokumentierten Wertebereiches) weniger geeignet erscheinen. Zu prüfen bleibt weiterhin, ob die Varianz der Geburtsgewichte und damit der Anteil der SGA- und IUGR-Geburten in den höher exponierten Bevölkerungsgruppen vergleichbar bleibt.

3.1.5.1 Bewertung anderer Institutionen

Die EFSA [2018] bewertet negative Assoziationen zwischen PFOS bzw. PFOA und Geburtsgewichten als relativ konsistent („relatively consistent“), führt aber ein mögliches Confounding durch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) an, die für einen relevanten Anteil an dieser Assoziation verantwortlich sein könnte [Verner et al. 2015]. Trotz dieser Bedenken berücksichtigt die EFSA die verringerten Geburtsgewichte als einen der insgesamt vier ausgewählten kritischen Effekte bei der Ableitung der TWI-Werte. Die Autoren der EFSA Stellungnahme [EFSA 2018] vergleichen die Größenordnung der Effektstärke einer vorgeburtlichen PFOA/PFOS-Exposition mit dem Einfluss des Rauchens in der Schwangerschaft [Horta et al. 1997; Wang et al. 2014b; Yan und Groothuis 2015]. Auf der Grundlage der Geburtsgewichtsdaten von Whitworth et al. [2012a] wird für PFOA eine $BMD_{5\%} = 4,4$ ng/mL und entsprechend eine $BMDL_{5\%} = 4,0$ ng/mL abgeleitet. Für die auf Dezile veränderten Daten von Fei et al. [2007] werden bei EFSA (p. 259) eine $BMD_{5\%} = 14,5$ ng PFOA/mL und eine $BMDL_{5\%} = 10,6$ ng PFOA/mL⁵ berechnet. Für PFOS werden auf der Grundlage der Geburtsgewichtsdaten von Whitworth et al. [2012a] eine $BMD_{5\%} = 36$ ng/mL und entsprechend eine $BMDL_{5\%} = 21$ ng/mL unter Annahme eines Referenzquartils mit einem Median 8,5 ng/mL abgeleitet⁶.

In Kapitel A.2 wird das bei EFSA [2018] herangezogene Umrechnungsverfahren für die einer BMDL entsprechende PFOA/PFOS-Aufnahme dargestellt, die in der Ableitung getroffenen Annahmen und genutzten Parameter werden kritisch diskutiert. Aus der Sicht der Autoren bedürfen sie einer fachlichen Diskussion und Bewertung.

⁵ In einer eigenen Auswertung der in der Originalarbeit publizierten Ergebnisse (Quartile) mit der BMDS 3.1-Software [USEPA 2019] wurde für diese Studie eine $BMD_{5\%}$ von 6,5 ng/mL und eine $BMDL_{5\%}$ von 4,5 ng/mL berechnet. Die genutzten EFSA-Daten bedürfen nach Auffassung der Autoren wegen von der Originalarbeit abweichender Angaben zur Standardabweichung der Geburtsgewichte und wegen der nicht nachvollziehbaren Umrechnung der Quantildaten einer Revision und Reanalyse.

⁶ Die BMDS 3.1-Software [USEPA 2019] würde für die Whitworth-Daten eine $BMD_{5\%} = 43$ ng/mL und eine $BMDL_{5\%} = 22,5$ ng/mL schätzen, allerdings nicht mit einem logarithmischen sondern mit einem 2-parametrischen exponentiellen Modell.

Die ATSDR [2018] bewertet die Assoziation zwischen PFOA („strong evidence“) bzw. PFOS („clearly indicate“) und erniedrigten Geburtsgewichten als in tierexperimentellen Studien klar belegt; die Datenlage aus den humanepidemiologischen Studien jedoch wird nicht als ausreichend eindeutig beurteilt. Die Datenlage aus den humanepidemiologischen Studien wird wie folgt bewertet „... the available epidemiology studies suggest associations between perfluoroalkyl exposure and several health outcomes: small (< 20 g or 0.7 ounces per 1 ng/mL increase in blood perfluoroalkyl level) decreases in birth weight (PFOA, PFOS)“. Die ATSDR [2018] sieht jedoch Einschränkungen der Evidenz, (a) da nicht alle Studien den Effekt signifikant zeigen und sieht weiterhin (b) in der angenommenen Assoziation der Gewichtsentwicklung zur glomerulären Filtrationsrate einen möglichen, in den Analysen nicht hinreichend berücksichtigten Confounder. Das erste Argument (a) muss wegen der Unterschiedlichkeit der PFOA/PFOS-Serum/Plasma-Wertebereiche in den Studien und damit der Stärke der zu erwartenden Kontraste relativiert werden. Das zweite Argument (b) beruht auf einer Simulationsstudie von Verner et al. [2015], in der mit Bezug auf eine Arbeit von Morken et al. [2014] ein angenommener Einfluss der geschätzten eGFR auf das Geburtsgewicht als Vorgabe eingerechnet wurde. Das Ergebnis beruht auf einer „Was-Wenn-Analyse“ aber nicht auf einer datenbasierten Auswertung der empirischen Assoziationsstärke. Die Sichtung der Morken et al. [2014] - Arbeit zeigt jedoch auch, dass nur bei Frauen mit Präeklampsie (N=470) eine signifikante Assoziation zwischen der GFR und dem Geburtsgewicht vorliegt, bei gesunden Schwangeren (N=483) definitiv nicht. Der bei Verner et al. [2015] eingehende numerische Schätzwert für den GFR-Einfluss basiert aber auf einer 1:1-Fall-Kontroll-Mischung von Frauen mit und ohne Präeklampsie (N= 953) und berechnet den durch die GFR zu erklärenden Anteil mit Sicherheit deutlich zu hoch. Die empirische Datenlage [Manzano-Salgado et al. 2017; Govarts et al. 2018] stützt die Hypothese eines Einflusses der GFR als Confounder in Bezug zur Assoziation zwischen PFAS-Serumkonzentration und den Geburtsgewichten nicht. Der am Navigation Guide systematic review methodology orientierte Review von Vesterinen et al. [2014] kommt zu dem Schluss „There is currently insufficient evidence to support the plausibility of a reverse causality hypothesis for associations between exposure to environmental chemicals during pregnancy and fetal growth.“

Die US EPA [US.EPA 2016b, d] bewertet in der Ableitung der zulässigen PFOS-Trinkwasserkonzentrationen: "Although a few of these studies showed some suggestion of dose-response relationships across different fetal growth measures ..., study limitations, including the potential for exposure misclassification, likely precluded the ability to adequately examine exposure-response patterns." In der Konsequenz wird die Bewertung aus den tierexperimentellen Ergebnissen abgeleitet.

3.1.5.2 Vorschlag zur Ableitung von HBM-II-Werten

Eine substanzbedingte Veränderung der Geburtsgewichte in der Größenordnung von 150 g⁷, insbesondere wenn sie für das Gestationsalter bei Geburt adjustiert dokumentiert sind, wird als adverser Effekt im Sinne der WHO-Definition [IPCS/WHO 1994] angesehen. Der Einfluss des PFAS-assozierten Geburtsgewichtes auf die spätere körperliche Entwicklung bedarf weiterer Abklärung. Eine substanzbedingte Änderung dieser gesundheitlichen Zielgröße ist jedoch unerwünscht und sollte vermieden werden, insbesondere da additive Wirkungen mehrerer PFAS und stärkere Effekte bei Schwangeren mit vorliegenden Risikofaktoren nicht hinreichend auszuschließen sind.

⁷ Bei einem als Standard für Deutschland gesetzten Geburtsgewicht von 3370 g entspräche dies einer Minderung der Zielgröße von etwa 4,5 %. Die populationsbezogene Effektstärke liegt in der Größenordnung, die vergleichsweise durch Rauchen in der Schwangerschaft bedingt wird.

Da der Wertebereich der PFOA- und PFOS-Konzentration über die Studien und über die Zeit deutlich variiert und die meisten der Studien Ergebnisse von Regressionsanalysen berichten, kann eine einheitliche Quantilkontrast-Betrachtung hier nicht zur Ableitung eines HBM-II-Wertes herangezogen werden. Es wird der zusammenfassenden Bewertung (Metaanalysen und summative Betrachtungen) von ATSDR [2018] gefolgt und von einer Senkung des Geburtsgewichtes um bis zu 20 g pro 1 ng/mL PFOA und etwa bis zu 15-20 g pro 1 ng/mL PFOS ausgegangen. Im Gegensatz zu ATSDR [2018] werden die Ergebnisse aus den Humanstudien, insbesondere die Ergebnisse der Metaanalysen, zusammen mit den gleichgerichteten Effekten aus tierexperimentellen Studien, als ausreichend belastbar für die Ableitung eines HBM-II-Wertes angesehen. Dies bedeutet, dass für PFOA und PFOS die Konzentrationen um ca. 8-10 ng/mL liegen müssten, um das Schutzziel einer max. 5 %-Veränderung der Geburtsgewichte für Jungen und Mädchen sicher zu erreichen.

Während eine Veränderung des mittleren Geburtsgewichtes um ca. 20 g pro ng PFOA/mL im Normbereich der Geburtsgewichte keine medizinische Bedeutung hat, ist jede Senkung im Bereich niedriger Geburtsgewichte unerwünscht. An dieser Stelle muss betont werden, dass es sich bei dieser Einschätzung um ein Populationsrisiko handelt, das nicht unmittelbar auf den Einzelfall übertragen werden kann. Ein individuelles Risiko kann nur unter Berücksichtigung aller Randbedingungen vor dem Hintergrund der individuellen Gesundheitsbiographie der Frauen eingeordnet werden. Im Prinzip müsste die Bewertung um das Gestationsalter ergänzt werden, um das Populationsrisiko genauer einzuordnen. Ganz überwiegend wurde die Effektstärke in den epidemiologischen Studien jedoch bereits für das Gestationsalter adjustiert, so dass hier die Schätzer für den PFOA/PFOS-Effekt direkt in die Bewertung einfließen sollten.

Das Risiko für die perinatale Mortalität steigt unterhalb von Geburtsgewichten von 2500 g relativ steil an (IQTIG – Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen, Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2016: Geburtshilfe Qualitätsindikatoren, Berlin 12.07.2017), siehe auch Coory [1997]. Exemplarisch sei daher als alternativer Ableitungsweg die Nutzung metaanalytischer Daten zum Geburtsgewicht unter Nutzung der Analyse von Johnson et al. [2014] skizziert. Dort wird eine Minderung des Geburtsgewichtes für 1 ng/mL PFOA ~ -18,9 (95 % KI: -29,8; -7,9) g beschrieben. Auf deutsche Verhältnisse übertragen würde sich ohne Berücksichtigung der statistischen Unsicherheit folgende Veränderung ergeben: Der PFOA-induzierte, auf das Gestationsalter und weitere Faktoren adjustierte Risiko-Shift für ein GW < 2500 g beträgt etwa 4 zusätzliche Fälle pro 1000 Geburten pro ng/mL PFOA. Die Größenordnung des Populationsrisikos ist daher als relevant einzustufen. Mit einer Minderung der PFOA-Körperlast von 1 ng/mL in Deutschland würden jährlich etwa 2656 weniger Neugeborene mit der Diagnose „Untergewicht“ (GW<2500 g) und etwa 430 Neugeborene weniger mit einem Gewicht von weniger als 2000 g geboren (Rechengrundlagen: Jahr 2013, Deutschland 682.069 Geburten⁸, mit Risiko für eine Verminderung des Geburtsgewichtes entsprechend der Metaanalyse von Johnson et al. [2014]). Für Werte oberhalb von 10 ng/mL PFOA und oberhalb von etwa 15 ng/mL PFOS würde sich ein Anstieg der Unterschreitungsrates (GW<2500 g) von mehr als 5 % ergeben. Hierbei wurden neben linearen auch logarithmische Konzentrations-Effektmodelle geprüft. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Metaanalysen, der Heterogenität der Studienergebnisse, der statistischen Unsicherheiten und der methodisch als problematisch angesehenen linearen Extrapolation müssten die POD_{HBM-II} etwa bei 10 ng PFOA/mL und etwa bei 15 ng PFOS/mL gewählt werden.

⁸ <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Geburten/Geburten.html>

3.2 Fertilität

3.2.1 PFOA und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität - tierexperimentelle Daten

Bei CD-1-Mäusen, die maternal PFOA (0; 1; 3; 5; 10; 20; 40 mkd, oral von GD1 - GD17) erhalten hatten, ergab die reproduktionstoxikologische Untersuchung eine erhöhte Anzahl von Wurfresorptionen bei exponierten Müttern sowie eine geringere Anzahl lebender Feten pro Wurf. Deutlich war eine geringere Ossifikation der Phalangen bei Feten. Der Eintritt des ersten Östrus war leicht verzögert, während eine stärker ausgeprägte Akzeleration der Separation des Präputiums bei belasteten Nachkommen auftrat. Durch PFOA bedingte neonatale Reduktionen des Körpergewichtes entwickelten sich zu erhöhten Körpergewichten im adulten Stadium [Lau et al. 2006]. Die aufgrund dieser Daten berechneten Benchmark-Modelle (BMD5 %) ergaben einen BMDL5 % von 1,09 mkd für die erhöhte neonatale Mortalität sowie einen BMDL5 % von 0,86 mkd für erniedrigte neonatale Körpergewichte und einen BMDL5 % von 0,616 mkd für die verringerte Ossifikation von Phalangen der hinteren Extremität.

Maternale PFOA-Exposition von 129S1/SvImJ Wildtyp- und PPAR α -null- Mäusen (0; 0,1; 0,3; 0,6; 1; 3; 5; 10; 20 mkd, oral von GD1 - GD17) führte bei beiden Stämmen zu häufigeren Wurfresorptionen (NOAEL: 3 mkd [Abbott et al. 2007]). Dagegen war nur beim Wildtyp die neonatale Mortalität erhöht (NOAEL: 0,3 mkd), der Zeitpunkt der Augenöffnung verzögert (NOAEL: 0,3 mkd) und die neonatale Entwicklung des Körpergewichtes beeinträchtigt. Die PFOA-Konzentrationen an PND22 betragen im Serum von Wildtyp-Müttern 4,4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in der 0,1 mkd-Gruppe und 26,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in der 1 mkd-Gruppe. Dies entsprach den Werten der PPAR α -Null-Mütter. Die Werte der Nachkommen beider Stämme lagen etwa 20-25 % niedriger als die mütterlichen Serumkonzentrationen.

Trächtige ICR-Mäuse wurden mit PFOA (0; 1; 5; 10 mkd) von GD0 - GD17/18 oral belastet [Yahia et al. 2010]. Die Wurfgröße war dosisabhängig reduziert. Die neonatale Mortalität war belastungsbedingt erhöht und das Körpergewicht der Nachkommen vermindert. Die Ossifikation der fetalen Phalangen war durch PFOA beeinträchtigt. Der NOAEL dieser Wirkungen mit Ausnahme der Wurfgröße (LOAEL von 1 mkd) betrug 1 mkd.

An einem Mausmodell für multiple intestinale Neoplasien (APC-Min/+, Wildtyp APC-Min+/+) führte die Belastung mit PFOA (0; 0,01; 0,1; 3 mkd, oral von GD1 - GD17) zu erhöhten Wurfverlusten und zu reduzierten Körpergewichten während der Säugephase (NOAEL: 0,01 mkd), wenn beide Stämme gepoolt wurden [Ngo et al. 2014]. Die Anzahl und Größe intestinaler Tumore war durch PFOA in beiden Stämmen nicht verändert.

C57BL/6JxFVB-Mäuse wurden mit einer PFOA-haltigen Diät (0; 0,017; 0,056; 0,17; 0,56; 1,7; 5,6; 17 mg PFOA/kg Futter um Expositionen von 0; 0,003; 0,01; 0,03; 0,1; 0,3; 1; 3 mkd zu erzielen) gefüttert, beginnend 2 Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung und Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation [van Esterik et al. 2016]. Die Ergebnisse wurden mit Benchmark-Modellen ausgewertet. Die Wurfgröße war bei belasteten Müttern reduziert (BMDL5 % = 0,299 mkd). Bei adulten weiblichen Nachkommen war das Femurgewicht (BMDL5 % = 0,989 mkd) sowie das Gewicht des Musculus quadriceps femoris (BMDL5 % = 0,432 mkd) erniedrigt. Die mechanischen Eigenschaften der Tibiae (Torsionsresistenz, Biege widerstand) sowie die trabekuläre Zone waren bei weiblichen Nachkommen reduziert (BMDL5 %-Werte zwischen 0,888 und 0,917). Neben diesen Wirkungen traten Anzeichen für Veränderungen im Fettstoffwechsel weiblicher Mäuse auf, wie ein vermindertes Gewicht des perirenal Fett (BMDL5 % = 0,065 mkd) und ein reduzierter Serumspiegel von Cholesterin (BMDL5 % = 0,402 mkd). Außerdem war die Größe weißer Adipozyten bei Weibchen vermindert und die Lipid-Anreicherung in Adipozyten des braunen Fettgewebes bei Männchen erhöht. Da die PFOA-

bedingten Einflüsse auf das Fettgewebe stärker ausgeprägt als die Reduktionen des Körpergewichts waren (BMDL5 % = 1,024 mkd bei männlichen und 1,239 mkd bei weiblichen Nachkommen), lässt dies auf spezifische Wirkungen auf den Fettstoffwechsel schließen. Dabei liegt der BMDL5 %-Wert von 0,065 mkd real etwa bei 0,046-0,055 mkd, da die PFOA-Konzentration im Futter etwa 15-30% niedriger als die nominale Konzentration war. Die Berechnungen wurden mit PROAST durchgeführt, entsprechend der EFSA-Empfehlung [EFSA 2009] wurde hier einheitlich für die kontinuierlichen Endpunkte eine BMR=5 % und ein 90%-Konfidenzintervall gewählt.

Zur Entwicklung der Brustdrüsen bei PFOA-belasteten Nachkommen gibt es eine Reihe von Arbeiten. Die orale PFOA-Exposition von trächtigen CD-1-Mäusen (0; 0,3; 1; 3 mkd, von GD1 - GD17 oder 0; 0,01; 0,1; 1 mkd, von GD10 - GD17) bewirkte neben erhöhten Lebergewichten der Nachkommen in allen Dosisgruppen bei der längeren Expositionsdauer und bei 1 mkd bei Belastung in der späten Gestation dosisabhängige Verzögerungen der histologischen Mammaentwicklung, die selbst im adulten Stadium nicht ausgeglichen waren [Macon et al. 2011]. Mit diesen Daten wurde eine Benchmark-Modellierung vorgenommen (BMD10%), die BMDL10% -Werte von 24,7-25,7 ng PFOA/mL Serum je nach histologischem Parameter ergab [Post et al. 2012]. Eine funktionelle Beeinträchtigung resultierte bei diesen Bedingungen nicht, wie sich aus einer 2-Generationenstudie ergab [White et al. 2011]. Andere Autoren berichten über stimulatorische Wirkungen von PFOA auf die Brustdrüsenentwicklung von C57Bl/6-Mäusen [Yang et al. 2009; Zhao et al. 2010]. Allerdings fand sich dies nach Exposition von PND21 bis PND49, also um den Zeitpunkt des Pubertätseintritts herum, so dass eine Abhängigkeit der PFOA-Wirkung vom jeweiligen Expositionszeitpunkt wahrscheinlich ist. Dementsprechend fand sich auch bei C57Bl/6-Mäusen nach pränataler PFOA-Belastung (0; 0,01; 0,1; 0,3; 1 mkd, oral GD1 - GD17) eine Hemmung der Brustdrüsenentwicklung [Tucker et al. 2015]. Nach statistischen Gruppenvergleichen lag der LOAEL bei C57Bl/6-Mäusen bei 0,3 mkd, obwohl nicht signifikant erniedrigte Werte für die Mammaentwicklung auch in den niedrigeren Belastungsstufen ermittelt wurden (0,01 und 0,1 mkd). Bei dem ebenfalls untersuchten CD-1-Mäusestamm betrug der LOAEL 0,01 mkd und entsprach somit dem Wert von Macon et al. [2011]. Die PFOA-Konzentrationen im Serum betragen beim C57Bl/6-Stamm 0,026 µg/mL (0,01 mkd), 0,247 µg/mL (0,1 mkd), 0,891 µg/mL (0,3 mkd) und 2,141 µg/mL (1 mkd) und lagen somit unter denen der CD-1-Mäuse 0,075 µg/mL (0,01 mkd), 0,457 µg/mL (0,1 mkd), 0,905 µg/mL (0,3 mkd) und 3,119 µg/mL (1 mkd).

Eine PPAR α -Abhängigkeit der inhibitorischen Wirkungen von PFOA auf die Entwicklung der Brustdrüsen wurde beim C57Bl/6-Wildtyp beim Vergleich mit PPAR α -null-Mäusen des C57Bl/6-Stammes nach peripubertärer Exposition berichtet [Zhao et al. 2012]. Dies traf aber nicht auf die stimulatorischen Wirkungen zu. Unklar bleibt, ob eine PPAR α -Abhängigkeit auch für inhibitorische Wirkungen nach pränataler Belastung zutrifft. Eine weitere Arbeit [Albrecht et al. 2013] gibt darüber keinen Aufschluss, da weder PPAR α -null-Mäuse noch der Wildtyp (129S1/SvImJ) Veränderungen nach pränataler PFOA-Belastung (3 mkd, oral von GD1 - GD17) zeigten. In dieser Arbeit wiesen allerdings auch schon die Kontrollen PFOA-Konzentrationen von über 1,3 µg/mL im Serum auf und die Angaben zu den Serum-Konzentrationen der belasteten Tiere wiesen Inkonsistenzen zwischen den im Text genannten Werten und den aus der Abbildung resultierenden Werten auf. Zudem fanden sich in dieser Arbeit bei der verwendeten Dosis (3 mkd) auch keine Wirkungen auf allgemeine Entwicklungsparameter wie die Gewichtsentwicklung der Nachkommen und Zeitpunkt der Augenöffnung, die in der Studie von Abbott et al. [2007] schon in zwei niedrigeren Dosisstufen bei demselben Mäusestamm (129S1/SvImJ) beeinträchtigt waren. Insgesamt erschweren diese Punkte die Interpretation der Ergebnisse von Albrecht et al. [2013] und behindern valide Schlussfolgerungen daraus [NJDWQI 2016].

Nach pränataler Exposition von Mäusen traten auch Wirkungen auf die Leber auf, die zum Teil auch noch im adulten Stadium zu beobachten waren oder auch erst dann sichtbar wurden [Filgo et al. 2015; Quist et al. 2015]. Diese sind in Abschnitt 3.4.1 zusammengefasst.

Die US EPA nahm die Befunde der verringerten Ossifikation und der Akzeleration des Pubertätseintritts [Lau et al. 2006] als Ausgangspunkt für ihre toxikologische Bewertung der PFOA-Belastung (Tabelle 4).

3.2.2 PFOS und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität - tierexperimentelle Daten

Die entwicklungstoxischen Befunde an SD-Ratten, die in zwei Arbeiten von Luebker et al. [2005a; 2005b] berichtet wurden, sind bereits in Abschnitt 3.1.2 dargestellt.

Nach maternaler Belastung mit PFOS (0; 1,5; 3; 6 mkd, oral von GD 6 - GD18) war bei CD-1-Mäusen die Anzahl toter Feten ab 3 mkd erhöht [Fuentes et al. 2006]. Maternale PFOS-Exposition von ICR-Mäusen (0; 9; 13; 20; 30 mkd, oral von GD1 - GD17) bewirkte ein dosisabhängiges Auftreten von Gaumenspalten [Era et al. 2009]. Der NOAEL betrug 9 mkd. Aus der entsprechenden Abbildung lässt sich entnehmen, dass die zugehörigen PFOS-Konzentrationen im fetalen Serum bei 80 µg/mL (NOAEL) und 110 µg/mL (LOAEL) lagen.

Bei PPAR α -Null-Mäusenachkommen und dem Wildtyp (129S1/SvImJ) fand sich nach maternaler PFOS-Belastung (Null: 0; 8,5; 10,5 mkd; WT: 0; 4,5; 6,5; 8,5; 10,5 mkd, oral von GD15-GD18) in allen belasteten Gruppen eine erhöhte neonatale Mortalität zwischen PND1 und PND15 sowie dosisabhängig erhöhte Lebergewichte an PND15 [Abbott et al. 2009]. Der Zeitpunkt der Augenöffnung war beim Wildtyp und den Null-Mäusen leicht verzögert. Die PFOS-Konzentrationen im Serum der Nachkommen lagen an PND15 bei 0,007 µg/mL bei WT- und Null-Kontrollen sowie bei 24 µg/mL (WT: 4,5 mkd), 41 µg/mL (WT: 8,5 mkd) und 43 µg/mL (Null: 8,5 mkd). Sie waren etwa 2-3-fach höher als die mütterlichen Werte zu diesem Zeitpunkt.

Alle PFOS-induzierten Veränderungen wurden sowohl beim Wildtyp als auch an den Null-Mäusen beobachtet, so dass keine Abhängigkeit von PPAR α hinsichtlich dieser Entwicklungsparameter zu erkennen war.

Eine pränatale Belastung mit PFOS (0; 0,1; 0,6; 2 mkd, oral von GD2 – GD21) führte bei SD-Ratten zu erhöhter neonataler Mortalität und geringeren Gewichtszuwächsen während der Säugephase [Xia et al. 2011]. Außerdem zeigten sich Vakuolen und Verlust der Cristae in Mitochondrien des Herzens. Der NOAEL betrug 0,6 mkd, die Konzentration von PFOS beim NOAEL betrug an PND21 im Serum 1,86 µg/mL und 4,09 µg/g im Herzgewebe.

Bei einem Mausmodell für multiple intestinale Neoplasien (APC-Min/+, Wildtyp: APC-Min/+/+) trat nach maternaler PFOS-Exposition (0; 0,01; 0,1; 3,0 mkd, oral von GD1 – GD17) eine erhöhte Anzahl von Wurfverlusten in den exponierten Gruppen auf [Ngo et al. 2014]. Der LOAEL betrug 0,01 mkd. Bei diesem Wert lag die PFOS-Konzentration im Serum bei Müttern bei 0,194 µg/mL an GD18 und bei 0,079 µg/mL am Ende der Säugephase. Zu diesem Zeitpunkt lag der Wert der Nachkommen bei 0,019 µg/mL. Da es sich hierbei um einen speziellen Inzuchtstamm handelte, liegt wahrscheinlich eine besonders ausgeprägte Sensitivität für reprotoxische Wirkungen vor.

Die Exposition von CD-1-Mäusen (0; 0,5; 2; 8 mkd, oral von GD11-16) führte zu dosisabhängig erniedrigten Plazenta- und fetalen Körpergewichten sowie zu dosisabhängig erhöhten Resorptionen und toten Feten [Lee et al. 2015]. Entsprechend war bei unveränderter Anzahl von Implantationen die Zahl lebender Feten reduziert. Außerdem stieg die Anzahl nekrotischer Zellen in der Plazenta dosisabhängig und die Anzahl der Zellen im Trophoblasten war vermindert. Zudem ergab sich eine Korrelation zwischen den PFOS-bedingten Abnahmen der Hormonkonzentrationen der Prolactin-Familie und dem reduzierten fetalen Körpergewicht.

Für die Regulation der PFOS-Belastung nahmen die US EPA und das ATSDR Untersuchungen zu verringerten Körpergewichten von Nachkommen als Ausgangspunkt [Luebker et al. 2005a; 2005b] (Tabelle 5). Für die verzögerte Öffnung der Augen und das erniedrigte Geburtsgewicht wird ein „intermediate-duration (15-365 days) provisional oral minimal risk level (MRL) für PFOA von 3 ng/kg_{KG}/day und für PFOS von 2 ng/kg_{KG}/day genannt [ATSDR 2018].

3.2.3 PFOA, PFOS und Fertilität - humanepidemiologische Daten

Studien zu einer Assoziation zwischen der PFAS-Körperlast und Indikatoren der Fertilität wurden in unterschiedlichen Regionen und für unterschiedliche Zeiträume berichtet. Einen ausführlichen Überblick über die Arbeiten gibt das Supporting Document for Epidemiological Studies for Perfluoroalkyl [ATSDR 2018]. In dieser Bewertung wird überwiegend das Kriterium einer Wartezeit von mehr als einem Jahr auf eine gewollte Schwangerschaft, entsprechend der Infertilitätskategorie basierend auf der klinischen CDC bzw. WHO/ International Classification of Diseases Definition [Özen 2011; Wit 2016; CDC 2017, 2019]), als einheitliches Kriterium für die Adversität des Effektes gewählt: „In general, infertility is defined as not being able to get pregnant (conceive) after one year (or longer) of unprotected sex.“ [CDC 2019]

Die Adversität des Effektes wird nicht in Frage gestellt. Die Diagnose ist in ICD 10, N97.- (dtsh. Fassung: Diagnose "Weibliche Infertilität" lautet "N97.9" / ICD-10-GM Version 2008) kategorisiert. Als Sterilität wird per Definition die Situation charakterisiert, wenn es bei einem Paar innerhalb eines Jahres trotz ungeschütztem Geschlechtsverkehr nicht zur gewollten Schwangerschaft kommt. Engl. Text: „a disease of the reproductive system defined by the failure to achieve a clinical pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse“. Dieser Definition folgt auch das International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies (ICMART). Das genannte Kriterium wird als Beschreibung eines klinischen Bildes aufgefasst: „It is important to note that this definition provides a clinical description of infertility“. Eine Übersicht zu den WHO-Definitionen gibt WHO [2018]. Da die in der Literatur ebenfalls berichtete Zielgröße Time-to-Pregnancy (TTP) die Infertilitätseinordnung mitbestimmt, muss im Einzelfall diskutiert werden, wie diese Ergebnisse zusammen eingeordnet werden. Beide Indikatoren beschreiben in den epidemiologischen Studien eine Diagnose, deren Ursache gleichermaßen beim Mann wie bei der Frau (oder beiden) liegen kann. Die Prävalenz wird unterschiedlich eingeschätzt, das CDC [2016] schätzt, dass ca. 6% der verheirateten Frauen zwischen 15 und 44 Jahren in die genannte Infertilitätskategorie fallen. Eine deutlich verlängerte, als relevant eingestufte TTP wird für 12 % der Frauen zwischen 15 und 44 Jahren, unabhängig von ihrem Ehestatus geschätzt. Für Deutschland berichtet das RKI [Strauß 2004], dass der Prozentsatz der Paare, die ungewollt kinderlos sind, in den alten Bundesländern deutlich unter 10 %, in den neuen Bundesländern unter 5 % liegt. Davon bleiben ca. 3 % dauerhaft kinderlos. Da für den Endpunkt Infertilität eine ICD-Klassifikation vorliegt und sich ein einheitliches Bild in der Beurteilung durch die beteiligten Fachgesellschaften zeigt, wäre ein ausgewiesener Effekt als advers einzustufen. Mögliche Ursachen bei der Frau, für die eine Assoziation zur PFAS-Körperlast beschrieben ist, sind das Vorliegen eines Polycystischen Ovarsyndroms, Unregelmäßigkeit des Menstruationszyklus, Endometriose und hormonelle Effekte. Die Darstellung und Diskussion der Literaturlage zur PFOA/PFOS-Körperlast-Assoziation würde jedoch den Rahmen dieser Bewertung sprengen.

Fei et al. [2009] untersuchten Assoziationen der PFAS-Plasmakonzentration mit der Fekundität in einer dänischen Geburtskohorte (DNBC: Danish National Birth Cohort 1996 to 2002; N=1240; Studiendesign in Fei et al. [2007]). Der Median der Plasmakonzentration lag in der Gruppe der geplanten (bzw. akzeptierten) Schwangerschaften für PFOA bei 5,3 ng/mL (IQR: 4,0; 7,0) und für PFOS bei 33,7 ng/mL (IQR: 26,6; 43,5). Frauen, die länger auf eine Schwangerschaft gewartet hatten (time to pregnancy: TTP über 6 und über 12 Monate), zeigten signifikant höhere PFOA-

und PFOS-Konzentrationen und waren älter. Die adjustierte Analyse für das Fertilitäts-Odds-Ratio (OR) für eine Wartezeit von mehr als einem Jahr (Infertilitätskategorie entsprechend der klinischen CDC- [2017] bzw. WHO/ International Classification of Diseases (ICD 10) - Definition [WHO 2016, 2017]) zeigt folgende Ergebnisse: Für PFOA wird für die drei höheren PFOA-Quartile von einem OR_{Q2} von 2,1 (95 % KI: 1,2-3,5), OR_{Q3} 1,6 (95 % KI: 0,9-2,8) und OR_{Q4} 2,5 (95 %-KI 1,5-4,4) gegenüber dem niedrigsten PFOA-Quartil (Trend-Test, $p = 0,006$) berichtet. Der PFOA-Median des signifikanten 2. Quartils liegt bei etwa 4,6 ng/mL und wäre nach dem Kontrastkriterium als POD_{HBM-II} zu wählen. Eine BMD-Modellierung (BMR=10%, Extra Risk, Model Averaging) würde eine BMD=4,2 ng/mL und eine $BMDL_{10\%} = 3,0$ ng/mL nahelegen. Für PFOS ist das OR für die drei höheren Quartile der PFOS-Konzentrationen mit 1,7 (95 % KI: 1,0-2,9); 2,3 (95 % KI: 1,4-3,9) bzw. 1,8 (95 % KI: 1,1-3,0) durchgehend signifikant größer eins gegenüber dem niedrigsten PFOS-Quartil (Trend-Test mit p-Wert 0,025). Für die Parität als Einflussfaktor wurde adjustiert. Der Wertebereich des Referenzquartils ist jedoch für eine genaue Schätzung eines POD zu hoch. Eine BMD-Modellierung ergibt für PFOS auf der Grundlage eines log-logistischen Modells (BMR=5 %, Extra Risk) eine BMD von 17,8 ng/mL und eine $BMDL_{5\%}$ von 10,4 ng PFOS/mL, eine BMD-Analyse mit einem bayesianischen Modell-Averaging [US.EPA 2019] würde eine BMD von 28,1 ng/mL und eine $BMDL_{5\%}$ von 9,1 ng PFOS/mL schätzen. Der Einfluss der PFAS auf die zeitabhängige Eintrittswahrscheinlichkeit einer gewollten Schwangerschaft [Fei et al. 2009] wurde durch ein Cox-Proportional-Hazard-Modell (für diskrete Zeitfolgen) für PFOA und PFOS geschätzt. Die Analysen weisen auf PODs in der gleichen Größenordnung wie die Quartilvergleiche.

Vélez et al. [2015] berichten über die Ergebnisse der kanadischen „Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC)“-Studie, die eine Schwangeren-Kohorte von N = 2001 Frauen aus 10 Städten (Zeitraum 2008-2011) umfasst. Die Plasmakonzentration für PFOA lag im Median bei 1,7 und das Maximum bei 16 ng/mL. Für PFOS lag sie im Median bei 4,7 und das Maximum bei 36 ng/mL. Die Autoren berichten Ergebnisse zu zwei untersuchten Indikatoren der Fruchtbarkeit von Frauen, einmal zur Reduktion der "Fekundabilität" (engl. fecundability: "the monthly probability of conception given no contraception and regular intercourse", Risikomaß Fertilitäts-Odds-Ratio-FOR) und weiterhin zur Infertilität (Zeit bis zur gewollten Schwangerschaft > 12 Monate, Risikomaß OR). Ein $FOR < 1,0$, berechnet als Cox proportional hazard Modell, weist auf einen verzögerten Schwangerschaftseintritt. Die PFOA-Serumkonzentrationen sind nach Confounder-Adjustierung mit einer 11 % Minderung der Fekundabilität pro PFOA-Anstieg um eine geometrische Standardabweichung ($FOR = 0,89$; 95 % KI: [0,83; 0,94]; $p < 0,001$) assoziiert, für PFOS wird keine Assoziation berichtet ($FOR = 0,96$; 95 % KI: [0,91; 1,02]; $p = 0,17$). Das Infertilitäts-Odds-Ratio (OR) für eine Wartezeit von mehr als einem Jahr (Infertilitätskategorie der WHO) liegt für eine Verschiebung der PFOA-Konzentrationen um eine normierte Standardabweichung bei $OR=1,31$ (95 % KI: 1,11; 1,53). Dies bedeutet umgerechnet, dass jeder multiplikativen Erhöhung des PFOA-Plasmawertes um den Faktor 1,8 eine Erhöhung des Infertilitätsrisikos um etwa 30 % gegenübersteht. Für PFOS wird keine signifikante Verschiebung des Infertilitätsrisikos (Wartezeit auf eine gewollte Schwangerschaft von mehr als einem Jahr) gesehen ($OR=1,14$; 95 % KI: 0,98; 1,34). Bei einem PFOA-Median von etwa 1,7 ng/mL (Range: 0,1 (LOD) bis 16 ng/mL, N=1743) kann ein PFOA-POD für die Ableitung eines HBM-II-Wertes aufgrund fehlender Information in der Publikation zur PFOA-Verteilung nur sehr näherungsweise als in der Größenordnung deutlich unter 10 ng/mL geschätzt werden. Entsprechende Schätzungen für PFOS (Median 4,7; Maximum 36 ng/mL) werden aufgrund der nicht signifikanten Konzentrations-Effekt-Beziehung nicht abgeleitet.

Die Studie von Whitworth et al. [2012b] basiert auf einer ausgewählten Fall-Stichprobe und einer zufälligen Auswahl von Kontrollen. Die Daten wurden adjustiert ausgewertet, die Auswahl

der Confounder-Variablen nach Einfluss auf das Ergebnis geprüft. Die Ergebnisse weisen zumindest in der Gruppe der Frauen mit mehreren Schwangerschaften auf einen möglichen Einfluss von PFOA und PFOS auf die Fertilität hin. Ab einer PFOA-Konzentration von etwa 1,7 ng/mL zeigen sich signifikante Effekte, bei PFOS ab einer Konzentration von 16,6 ng/mL, dieses für beide Substanzen alleine für Schwangerschaften mit Parität >1. Ein entsprechender Quantilkontrast-basierter POD_{HBM-II} müsste für PFOA im Bereich von höchstens 3 ng/mL liegen, für PFOS läge er, grob geschätzt, in der Größenordnung von 20 ng/mL.

Eine Übersicht über weitere Arbeiten [La Rocca et al. 2012; Jørgensen et al. 2014; Bach et al. 2015c] ist zusammen mit einer kritischen Diskussion bei Bach et al. [2016] zu finden. Dort wird insbesondere auf die Abweichung der Ergebnisse für erstgebärende Frauen (nur 4 von 8 Studien zeigen eine signifikante Assoziation) und Folgeschwangerschaften eingegangen. Eine mögliche Erklärung von Unterschieden durch vorausgehende Schwangerschaft(en) wird vor dem Hintergrund einer Minderung der mütterlichen PFAS-Serumkonzentration durch die Geburt und das Stillen sowie durch die Wiederzunahme der Körperlast in der Zeit bis zur folgenden Schwangerschaft diskutiert.

Die Literaturlage zum potentiellen Beitrag der männlichen Fertilität (z.B. durch die Parameter der Samenqualität und des Sexualhormonspiegels) ist bei der großen Zahl von Indikatoren und der widersprüchlichen Ergebnisse [Joensen et al. 2009; Raymer et al. 2012; Joensen et al. 2013; Louis et al. 2015] schwierig zu bewerten.

3.2.4 Diskussion und Bewertung

3.2.4.1 Bewertung anderer Institutionen

Die EFSA bewertet die Datenlage zur Assoziation der PFOA oder PFOS-Belastung mit Infertilität als unzureichend („insufficient evidence“). Insbesondere die Beobachtungen bei Primiparae der Studie von Whitworth legen nach Ansicht der EFSA-Autoren nahe, dass es sich um eine „reverse causality“ handeln könnte.

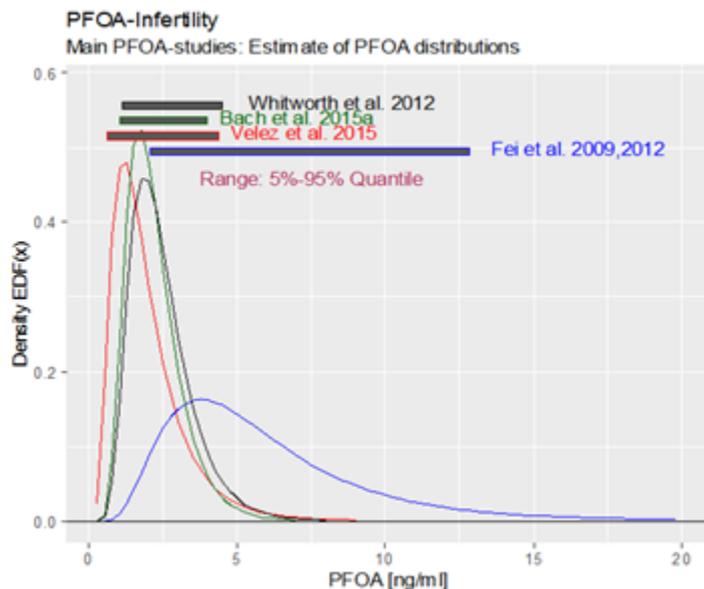
Die ATSDR sieht die Datenlage als inkonsistent an, weil Bach et al. [2015b], Jørgensen et al. [2014] und Vestergaard et al. [2012] keine signifikanten Assoziationen zwischen PFOA- bzw. PFOS-Konzentrationen und Fertilitätsmarkern beobachteten.

3.2.4.2 Vorschlag zur Ableitung von HBM-II-Werten

Die Literaturlage erscheint auf den ersten Blick inkonsistent, wie dies auch bei EFSA [2018] und ATSDR [2015] beschrieben wird. Die ATSDR sieht die Datenlage als inkonsistent an, weil Bach et al. [2015b] (n=1372, Dänemark, Erhebung 2008-2013), Jørgensen et al. [2014] (n(Grönland)=448, n(Polen)=448 und n(Ukraine)=287, Erhebung 2002-2004) sowie Vestergaard et al. [2012] mit einer auf sechs Monate eingeschränkten Beobachtungszeit von 222 Paaren keine Assoziationen zwischen PFOA- bzw. PFOS-Konzentrationen und Fertilitätsmarkern beobachteten. Dieses Argument einer fehlenden statistischen Signifikanz muss jedoch differenzierter betrachtet werden: Die den Studien zu Grunde liegenden Wertebereiche unterscheiden sich deutlich. Alleine die Arbeit von Fei et al. [2009] basiert auf einem großen PFOA- und PFOS-Wertebereich (n=1232, Erhebung Ende der 90er Jahre; Abbildung 1). Die Studie mit der größten Variation der erklärenden Einflussgröße, hier PFOA- und PFOS-Serumkonzentrationen zu Beginn der Schwangerschaft, zeigt signifikante Assoziationen. Studien mit niedrigerem Wertebereich, Vélez et al. [2015] (N=2001) und Whitworth et al. [2012b] (421 Fälle und 504 Kontrollen), weisen ebenfalls auf signifikante, aber in der Wirkungsbeziehung schwächere Assoziationen hin. Wenn dann die Studie von Bach et al. [2015b] im heute eher zu erwartenden niedrigeren Belastungsbereich keine Assoziationen mehr zeigt, so spricht dies

wegen der Unterschiedlichkeit der Signifikanz der Ergebnisse keineswegs gegen eine tatsächlich bestehende Assoziation. Eine alleine auf die statistische Signifikanz von epidemiologischen Studienergebnissen ausgerichtete vergleichende Bewertung von Studien mit unterschiedlichem Konzentrationsniveau ist fachlich unangemessen, weil sie die Stärke der Assoziation ohne Berücksichtigung der Varianz der PFOA/PFOS-Serumkonzentration bewertet.

Abbildung 1: Verteilung und Wertebereiche epidemiologischer Studien zur Assoziation PFOA/Fertilität



Aus den berichteten Angaben geschätzte Verteilung und Wertebereiche epidemiologischer Studien zur Assoziation PFOA ~ Fertilität unter Annahme einer logarithmischen Normalverteilung unter Annahme einer logarithmischen Normalverteilung

Quelle: Ruhr Universität Bochum

Der Stichprobenumfang bestimmt u.a die Signifikanzschwelle entscheidend mit, hier fällt die Studie von Vestergaard et al. [2012] gegenüber den anderen Studien ab. Es sei jedoch angemerkt, dass auch diese Studie bei einem Kontrastvergleich am Median im adjustierten Modell einen Anstieg des OR von 26 % für PFOA und einen Anstieg der Infertilitätsrate um 36 % für PFOS zeigt, der aber bei kleiner Stichprobe (N= 222) nicht signifikant wird.

Schwieriger zu interpretieren sind die Unterschiede in den Assoziationen bei erstmals Schwangeren und späteren Geburten. Hierzu liegen keine geeigneten Daten zur Bewertung, sondern nur Hypothesen vor, um die Unterschiedlichkeit zu erklären. Das Argument einer Korrelation zwischen einer höheren Wartezeit und damit höheren PFAS-Kumulation nach der ersten Schwangerschaft ist richtig. Da aber in den Auswertungen durchgehend für das Alter, das ebenfalls mit der PFAS-Kumulation korreliert ist, adjustiert wird, dürfte der Gesamteffekt nicht sehr groß werden. Die Zielgröße „Wartezeit > 1 Jahr“ ist mit der Wartezeit zwischen den Schwangerschaften (bei Parität >1) ebenfalls assoziiert. In diesem Wirkungsgeflecht bleiben die Ursachen bislang unklar. Kritisch muss in einer Interpretation der gesamten, hier herangezogenen Ergebnisse gesehen werden, dass mit Ausnahme der Vestergaard-Studie, die eine kleinere Gruppe untersuchte, nur Daten von Schwangeren in den Studien erhoben wurden. Ein möglicher Effekt bei nicht schwanger gewordenen Frauen wäre in den vorgestellten

Untersuchungen überhaupt nicht zu identifizieren gewesen und kann daher auch nicht bewertet werden.

Vor dem Hintergrund der in der Assoziationsstärke vergleichsweise starken Effekte sehen die Autoren unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten die Ergebnisse als relevanten Hinweis auf eine Assoziation zwischen der PFAS-Belastung und Indikatoren der Fertilität, insbesondere für PFOA. Die Auswahl der POD_{HBM-II} sollte wegen der enthaltenen Unsicherheiten in der Datenlage sowie in der Methode der Risikomodellierung (Quantilkontrast, BMD-Modellierung, Berücksichtigung der FOR) auf einer Gesamtbewertung der vorliegenden Studienergebnisse aus der Toxikologie und Epidemiologie beruhen.

Hierbei muss festgehalten werden, dass ein Unterschied zwischen den Ergebnissen von Erstgebärenden und Frauen mit mehreren Schwangerschaften besteht.

Die epidemiologischen Studien legen für PFOA einen POD_{HBM-II} im Bereich von 4,6 ng/mL (Quantilkontrast) bzw. BMD/BMDL_{5 %} (4,2 und 3,0 ng/mL) auf der Datengrundlage von Fei et al. [2009; 2012] nahe. Wegen fehlender publizierter Information in der Studie von Vélez et al. [2015; 2016] kann der PFOA POD_{HBM-II} nur als Bereich zwischen dem Median 1,7 ng/mL und dem geschätzten 95 %-Perzentil (~ 5 ng/mL) gewählt werden. Für die Studie von Whitworth et al. [2012b] würde für Frauen mit mehreren Geburten der Quantilkontrast bei einem Wert von 2-3 ng/mL liegen, für Erstgebärende würde kein POD abgeleitet. In der Gesamtbetrachtung wird unter Berücksichtigung der Unsicherheiten und Studien-Unterschiede ein Wertebereich von 3-10 ng/mL PFOA vorgeschlagen.

Für PFOS ist auf der Datengrundlage von Fei et al. [2009; 2012] aus den Quantilkontrasten kein hinreichend begründbarer Wert abzuleiten, da das Referenzquartil sehr breit ist. BMD-Analysen ergeben für die BMD_{5 %} (Extra Risk) modellabhängig Werte von 18 ng/mL (log-logistisch) und 28 ng/mL (bayesian model-averaging), sowie korrespondierend BMDL_{5 %} von 10 ng/mL und 9 ng/mL. Aus der Studie von Vélez et al. [2015; 2016] ließe sich kein signifikanter Quantilkontrast schätzen. Für die Studie von Whitworth et al. [2012b] würde für Frauen mit mehreren Geburten der Quantilkontrast bei etwa 20 ng/mL PFOS liegen.

3.3 Immunsystem

Über die Wirkungen von PFAS auf das Immunsystem und mögliche Mechanismen liegen detaillierte toxikologische Übersichten vor [DeWitt et al. 2009; 2012]. Häufige Wirkungen sind reduzierte Gewichte von Thymus und Milz mit verminderten Zellzahlen in beiden Organen, verringerte Produktion von Antikörpern und Wirkungen auf die Anzahl der Lymphozyten im Knochenmark, peripheren Blut, Milz und Thymus. Wirkungen auf das Immunsystem wurden bei Primaten und Nagetieren beobachtet. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ratten weniger sensitiv als Mäuse sind, bei denen wiederum männliche Tiere empfindlicher als weibliche Mäuse sind. Pränatale Belastungen von Mäusen mit PFOA oder PFOS führen im juvenilen und jung adulten Stadium nicht zu ausgeprägteren Veränderungen der Immunreaktionen als die Exposition adulter Tiere. Einen Überblick über die epidemiologischen Arbeiten zusammen mit den toxikologischen Studien geben [NTP 2016; ATSDR 2018; DeWitt et al. 2019].

Im Folgenden werden die Hinweise aus der tierexperimentellen sowie aus der humanepidemiologischen Literatur nebeneinander dargestellt und Überschneidungen und Analogien in den Effekten betrachtet.

3.3.1 PFOA und Immunsystem - tierexperimentelle Daten

Die Untersuchungen zu Wirkungen von PFOA auf das Immunsystem bei Mäusen deuten auf PPAR α -abhängige und -unabhängige Wirkungen hin. So waren die Thymus- und Milzgewichte sowie die Anzahl der Splenozyten bei Wildtyp-Mäusestämmen nach PFOA-Exposition (7-15 Tage; 30 mkd) deutlicher als bei PPAR α -null-Mäusen erniedrigt [DeWitt et al. 2009], bei denen diese Veränderungen zum Teil auch gar nicht auftraten [Yang et al. 2002; DeWitt et al. 2009]. Die IgM-Antikörper-Produktion war dagegen bei PPAR α -null-Mäusen des Sv/159-Stammes belastungsbedingt erhöht, während sie bei Null-Mäusen des C57BL/6-Stammes reduziert und beim Wildtyp des Sv/159-Stammes unverändert war. Unabhängig vom PPAR α -Status war der C57BL/6-Stamm im Vergleich zum Sv/159-Stamm empfindlicher für PFOA-bedingte Einflüsse auf das Immunsystem [DeWitt et al. 2009].

Die Frage der Beteiligung des PPAR α -Rezeptors an T-Zell-abhängigen Immunreaktionen wurde in einer neueren Arbeit nochmal aufgegriffen, in der C57BL/6-Wildtyp- und PPAR α -null-Mäuse nach PFOA-Belastung (0; 7,5; 30 mkd, 15 Tage) nach Präsentation eines entsprechenden Antigens (SRBC – sheep red blood cells) verglichen wurden. In beiden Stämmen war der IgM-Antikörper-Titer gleichermaßen erniedrigt, so dass diese Immunwirkung von einer PPAR α -Aktivierung unabhängig ist [DeWitt et al. 2016].

In dieser Untersuchung wurde auch die T-Zell-unabhängige Immunantwort auf Dinitrophenyl-Ficoll an belasteten C57BL/6N-Mäusen (0; 0,94; 1,88; 3,75; 7,5 mkd, 16 Tage) geprüft. Dabei war der IgM-Antikörpertiter ab einer PFOA-Dosis von 1,88 mkd reduziert [DeWitt et al. 2016].

Pränatale Belastungen von Mäusen mit PFOA (0; 0,5; 1 mkd, GD6-17) ergaben im Alter von 6 Wochen bei weiblichen Nachkommen keine Veränderung der T-Zell-abhängigen IgM-Antikörper-Titer nach Stimulation mit SRBC [Hu et al. 2010].

3.3.2 PFOS und Immunsystem - tierexperimentelle Daten

Nach Belastung mit PFOS wurden an Mäusen vor allem Wirkungen auf T-Zell-abhängige Immunreaktionen anhand von IgM-Antikörper-Titern, die NK-Zell (natürliche Killerzell)-Aktivität sowie Zytokine untersucht.

Subchronische PFOS-Exposition von männlichen C57BL/6-Mäusen (0; 0,0083; 0,083; 0,417; 0,833; 2,083 mkd, oral über 60 Tage) führte zur dosisabhängigen Reduktion der T-Zell-abhängigen IgM-Reaktion auf SRBC sowie ab 0,417 mkd zu einer Abnahme der Lymphozyten-Proliferation in Milzzellen [Dong et al. 2009]. Dosisabhängige Reduktionen ergaben sich auch bei der Plaquebildung in Splenozyten nach Stimulation mit SRBC. Die NK-Zell-Aktivität war bis 0,083 mkd dosisabhängig erhöht und sank ab 0,417 mkd, so dass sie bei 0,833 und 2,083 mkd unter den Kontrollwerten lag. Außerdem waren die relativen Gewichte von Thymus und Milz dosisabhängig reduziert. Die PFOS-Konzentration im Serum betrug 674 ng PFOS/mL Serum bei 0,0083 mkd und 7132 ng/mL bei 0,083 mkd.

Ähnliche Belastungen (0; 0,0083; 0,0167; 0,083; 0,4167; 0,833 mkd, oral über 60 Tage) ergaben eine dosisabhängige Reduktion des SRBC-spezifischen IgM-Antikörper-Titers im Serum, während die IgG-Antikörper-Konzentration dosisabhängig stieg [Dong et al. 2011]. Ferner stieg die IL4-Konzentration in Splenozyten-Kulturen ab 0,0167 mkd. Nach Ansicht der Autoren spricht das Gesamtbild der Veränderungen in der Zytokin-Produktion von Th1- und Th2-Zellen für eine mögliche Suppression zellulärer Immunaktivität im Vergleich zur humoralen Aktivität. Dieselbe Gruppe fand in einer weiteren Untersuchung dosisabhängig erhöhte Apoptose und Expression des apoptotischen Proteins p53 in Splenozyten und Thymozyten von Mäusen nach oraler PFOS-Exposition (0; 0,0167; 0,083; 0,4167; 0,833 mkd, oral über 60 Tage). Die

Freisetzung von Cytochrom 3 sowie die erhöhte Caspase-3-Aktivität ließen auf eine damit einhergehende mitochondriale Beeinträchtigung schließen [Dong et al. 2012].

Nach oraler PFOS-Exposition von weiblichen B6C3F1-Mäusen (0; 0,00331; 0,0166; 0,0331 oder 0,166 mkd über 28 Tage) war die sensitivste Wirkung die Steigerung der IL-6-Produktion von B-Zellen der Milz nach Stimulation mit anti-CD40 [Fair et al. 2011]. Dosisabhängige Erhöhungen traten auch nach Lipopolysaccharid-Stimulation auf. Die Serumkonzentration war in der niedrigsten Belastungsstufe (0,00331 mkd) nicht quantifizierbar (LOQ = 1 ng/mL).

Die Untersuchung der Immunwirkung bei PFOS-exponierten adulten B6C3F1-Mäusen (0; 0,000166; 0,00166; 0,0031; 0,0166; 0,0331; 0,166 mkd, oral 28 Tage) ergab bei männlichen, nicht aber weiblichen Tieren, eine dosisabhängig erhöhte Aktivität von NK-Zellen [Peden-Adams et al. 2008]. Dagegen war die SRBC-spezifische IgM-Antikörper-Produktion in beiden Geschlechtern erniedrigt, bei männlichen Mäusen dosisabhängig und signifikant schon ab 0,00166 mkd, bei weiblichen signifikant ab 0,0166 mkd. Die zugehörigen PFOS-Konzentrationen im Serum betragen 92 ng/mL bei männlichen und 666 ng/mL bei weiblichen Tieren.

Bei PFOS-Belastung von B6C3F1-Mäusen während der Entwicklung (0; 0,1; 1; 5 mkd, GD1-17) traten nur in höheren Dosisstufen Veränderungen von Immunreaktionen auf. Im Alter von 4 Wochen war die Aktivität von NK-Zellen in allen Gruppen unverändert [Keil et al. 2008]. Erst im Alter von 8 Wochen kam es zu Reduktionen bei männlichen Tieren ab 1 mkd und bei weiblichen Mäusen bei 5 mkd. In diesem Alter war bei männlichen Mäusen auch die SRBC-abhängige IgM-Antikörper-Reaktion ab 1 mkd reduziert, während sie bei weiblichen Tieren unverändert war.

Ebenfalls bei weiblichen B6C3F1-Mäusen fand sich nach 21-tägiger oraler PFOS-Exposition (0; 0,005; 0,025 mkd; n = 30/Gruppe) eine dosisabhängig erhöhte Mortalität nach intranasaler Influenza A (H1N1)-Infektion [Guruge et al. 2009]. Zwanzig Tage nach der Infektion überlebten 46 % der Kontrollen (n=14), 30 % (n=9) in der niedrigeren Belastungsstufe und 17 % (n=5) in der höheren Stufe, bezogen auf die überlebenden Kontrollen also 36 % mehr Verstorbene bei der niedrigen und 64% mehr bei der höheren Belastung. Die PFOS-Konzentrationen im Plasma betragen 189 ng/mL bei der niedrigeren und 670 ng/mL bei der höheren Dosisstufe.

PFOS beeinträchtigt auch die Resistenz gegenüber intestinalen Infektionen [Suo 2017]. Ahrf/f-RORc-cre-Mäuse wurden oral mit PFOS (2 mkd) belastet und nach 7-tägiger Exposition mit *Citrobacter rodentium* per Schlundsonde infiziert. Die PFOS-Belastung wurde während der gesamten Untersuchungsphase fortgeführt. Dabei führte die PFOS-Belastung bei infizierten Tieren zu erniedrigten Körpergewichten, nicht aber PFOS allein bei nicht infizierten Mäusen. Beginnend ab dem 8. Tag nach Infektion war die Keimzahl belasteter Mäuse höher als bei den Kontrollen. Diese wiesen beim letzten Untersuchungszeitpunkt in den Fäzes keine Keime mehr auf, während belastete Tiere die Keime nicht gänzlich eliminieren konnten. Dagegen war in der Leber und in der Milz die Keimzahl unter PFOS noch 21 Tage nach Infektion erhöht. In den späten Phasen waren bei belasteten Mäusen außerdem inflammatorische Zytokine erhöht, die Schleimbildung des Darms beeinträchtigt, *E. coli* vermehrt und symbiontische Darmbakterien reduziert.

3.3.3 PFOA, PFOS und Immunsystem - humanepidemiologische Daten

Grandjean et al. [2012] untersuchten im Rahmen der Faröer Geburtskohorte die Assoziation der PFOA- und PFOS-Belastung im 5. Lebensjahr mit der Immunantwort auf eine Tetanus- bzw. Diphtherie-Auffrischungsimpfung im 7. Lebensjahr. Auf der Grundlage dieser Daten führten sie eine Benchmark-Dose-Berechnung durch [Grandjean und Budtz-Jørgensen 2013]. Auf Basis einer Benchmark-Dose-Reponse von BMR=5 % leiteten die Autoren BMDL_{5%}-Werte in Höhe von 1,3 ng PFOS/mL und 0,3 ng PFOA/mL Serum ab.

Budtz-Jørgensen und Grandjean [2018] prüften hierbei, ob eine Adjustierung der Regressionskoeffizienten an der PFOA-, PFOS-, PFHxS-, PFNA- und PFDA-Körperlast zu einer Veränderung der Ergebnisse führen würde, was nicht der Fall war. Die BMDL für den geschätzten Einfluss auf den Tetanus- und den Diphtherie-Antikörpertiter lag weiterhin im unteren Bereich des gemessenen PFOA/PFOS-Wertebereiches. Neben der auf Grundlage von Individualdaten berechneten BMD/BMDL schätzte EFSA auf der gleichen Datenbasis, jedoch berechnet für PFOS-Dezile unter Einbeziehung eines geschätzten Stützpunktes von 10,3 ng/mL PFOS für das erste Dezil, eine $BMD_{5\%} = 11,6$ ng/mL und eine $BMDL_{5\%} = 10,5$ ng/mL PFOS (logarithmisches Modell). Hier zeigt sich, dass die Nutzung kontinuierlicher epidemiologischer Effektmarker eine wesentlich schärfere Beurteilung einer Dosis-Wirkungsbeziehung erlauben kann als eine Analyse auf der Grundlage kategorisierter Daten. Da bislang keine einheitliche Leitlinie zur BMD-Analyse epidemiologischer Daten vorliegt, kann der gravierende Unterschied zwischen den methodischen Herangehensweisen nur konstatiert werden. Nach der Auffassung der Autoren müsste einer auf Individualdaten basierenden BMD-Analyse, eine angemessene Adjustierung und Confounderkontrolle vorausgesetzt, ein höheres Gewicht in der Beurteilung der Dosis-Effekt-Beziehung gegeben werden. Die Auswahl der BMD/BMDL sollte jedoch auf den beobachteten Wertebereich der Serumkonzentrationen beschränkt werden. Das Kollektiv der Faröer-Studie ist über den Fischverzehr auch gegenüber anderen Schadstoffen (PCB, Hg) exponiert. Die Autoren führen dazu aus, dass die Adjustierung der Ergebnisse für PCB zu keinen wesentlichen Änderungen der Ergebnisse führt. Detaillierte Regressionsanalysen unter Berücksichtigung anderer Substanzeinflüsse liegen nicht vor. In der Arbeit von Osuna et al. [2014] wird für die Korrelation (log. Werte) der PFOA- und PFOS-Serumkonzentration (pränatal) eine nicht signifikante Korrelation (durchgehend $r < 0,33$) zur Quecksilber- und PCB-Belastung gesehen, untereinander ist die Korrelation niedrig ($r = 0,24$). Im Alter von sieben Jahren ist die Korrelation zwischen PFOA und PFOS hoch ($r = 0,7$), die Korrelation zur Quecksilber- und PCB-Belastung ($r_{Hg} = 0,41$ und $r_{PCB} = 0,45$) signifikant.

Um die bei bestehender Korrelation der PFOA- und PFOS-Belastung untereinander sowie bei bestehender Korrelation zu weiteren PFAS nicht aufzulösende gegenseitige Beeinflussung methodisch anzugehen, haben Mogensen et al. [2015] neben den üblichen Regressionsanalysen für einzelne PFAS ein strukturelles Gleichungsmodell (SEM, siehe z.B. Tarka [2018]) entwickelt, um auf der Basis von gewichtet zusammengefassten PFAS-Konzentrationen zu prüfen, ob der Gesamteffekt der drei höchsten PFAS-Serumkonzentrationen, zusammengefasst über das Alter einen höheren Einfluss auf die Antikörper-Titerentwicklung für Diphtherie und Tetanus nimmt als die Einzelsubstanzen. Für die Einzelsubstanzen wird kein signifikanter Effekt beschrieben. Es zeigte sich, dass eine Zusammenführung der Messungen über das Alter mit einer stärkeren, signifikanten Minderung des Gesamt-Antikörper-Titer einhergeht als dies für die Einzelsubstanzen PFOS, PFOA und PFHxS in den Einzelregressionsanalysen gezeigt wird.

Grandjean et al. publizierten 2017 weiterhin eine Nachuntersuchung des Kollektivs aus der Geburtskohorte der Faröer Inseln [2017], an der 516 Jugendliche im Alter von inzwischen 13 Jahren teilnahmen. Demnach war eine Verdoppelung der PFAS-Exposition bei mehreren Perfluoralkylverbindungen statistisch signifikant mit einer Verringerung der Diphtherietoxoid-Antikörper-Konzentrationen im Alter von 13 Jahren um 10-30 % assoziiert. Die Antikörper-Konzentrationen nach der Tetanus-Impfung hingegen waren im Alter von 13 Jahren positiv mit der PFAS-Belastung assoziiert; bei PFOS war diese positive Assoziation statistisch signifikant.

Zusätzlich führte dieselbe Arbeitsgruppe eine Überprüfung der Immunantwort auf Tetanus- bzw. Diphtherie-Toxoid bei 12 Erwachsenen über 30 Tage nach einer Booster-Impfung durch [Kielsen et al. 2016]. Dabei wurde eine negative Assoziation der PFAS-Konzentrationen im Serum mit der Antikörper-Antwort auf die Impfung berichtet. Die Ergebnisse bestätigen im

Prinzip die Beobachtungen aus der Faröer-Kohorte, sind aber aufgrund der geringen Anzahl Untersuchter nur sehr vorsichtig zu interpretieren.

Die Antikörper-Antwort auf die nasale Influenza-Impfung (anti-A H1N1) bei 78 Erwachsenen in der Saison 2010/11 war Gegenstand einer Untersuchung von Stein et al. [2016]. Dabei wurden bei höher PFAS-belasteten Probanden eher höhere Serokonversionsraten gegenüber dem Impfantigen berichtet. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu den Untersuchungen von Grandjean et al. [2012].

Impinen et al. [2018] analysierten PFAS-Konzentration im Nabelschnurblut bei 642 Geburten einer norwegischen Geburtskohorte und untersuchten das Auftreten von Atemwegsinfektionen in den ersten 10 Lebensjahren der Kinder. Sie beobachteten eine Assoziation von Infektionen des unteren Atemtraktes innerhalb der ersten 10 Lebensjahre mit den PFOS $\beta = 0,5$ (0,42-0,57) und PFOA $\beta = 0,28$ (0,22-0,35) - Konzentrationen im Nabelschnurblut.

Dalsager et al. [2016] untersuchten in einer dänischen Geburtskohorte u.a. die Prävalenz von fieberhaften Erkrankungen im ersten Lebensjahr in Assoziation zur mütterlichen PFAS-Serumkonzentration (SSW < 16. Woche). Im Tertilkontrast wurde für PFOA im dritten Tertil (Median ca. 2,8 ng/mL) ein adjustiertes Odds-Ratio von OR= 1,97 (95 % KI: 1,07; 3,62) und für PFOS im dritten Tertil (Median ca. 8,9 ng/mL) ein OR= 2,35 (95 % KI: 1,34; 4,11) berichtet. Ergänzend in die Bewertung einbezogen wurden weiterhin die Arbeiten von Granum et al. [2013], der in einer kleineren norwegischen Kohorte (N=50) eine Assoziation der mütterlichen Serumkonzentration zur Röteln-Antikörperentwicklung (3. Lebensjahr) und der Häufigkeit von Erkältungen beschreibt, Kielsen et al [2016], der in einer kleinen experimentellen Studie eine 12%-Minderung der Diphtherie-Antikörperbildung berichtet, und von Looker et al. [2014], der in einer kleineren Teilstichprobe von Erwachsenen (N=411) der C8-Studie von einer Reduktion der Antikörperbildung für das Influenza Virus A/H3N2 berichtet.

3.3.4 Diskussion und Bewertung

Sowohl aus tierexperimentellen als auch aus humanepidemiologischen Studien werden negative Assoziationen der PFOA- und PFOS-Belastung mit der humoralen Immunität berichtet; die Analogie dieser Befunde unterstützt die Auswahl dieser Effektgröße.

Generell ist der Pathomechanismus, mit dem die inverse Assoziation einer PFOA- oder PFOS-Belastung mit der humoralen Immunantwort erklärt werden könnte, nicht hinreichend aufgeklärt. Weiterhin ist nicht geklärt, ob die beschriebenen Größenordnungen der Minderung einer Antikörperbildung als klinisch relevant anzusehen sind. Dies wäre der Fall, wenn die Größenordnung einer PFOA/PFOS-induzierten, verminderten Antikörperbildung zu einem erhöhten Erkrankungsrisiko führen würde; hierzu liegen keine Studien vor. Die Studien, die auf eine erhöhte Infektionsneigung deuten, sind wegen der geringen Stichprobengröße für eine Bewertung alleine noch nicht ausreichend. Die Zahl der humanepidemiologischen Studien, die eine negative Assoziation zwischen der humoralen Immunantwort und der PFOA- oder PFOS-Belastung berichten, ist insgesamt gering. Tierexperimentell gibt es zu immunologischen Wirkungen wenige Arbeiten [Guruge et al. 2009; Suo et al. 2017], die aber für eine Beeinträchtigung der Infektionsresistenzen unter PFOS-Belastung sprechen.

Eine Gesamtschau der aktuell vorliegenden tierexperimentellen und humanepidemiologischen Befunde unterstützt die Auswahl der Immuntoxizität von PFOS als relevante gesundheitliche Beeinträchtigung.

3.3.4.1 Bewertung anderer Institutionen

In der Bewertung der Arbeiten zur Immuntoxizität von PFOA und PFOS bewertet das National Toxicology Program PFOA und PFOS als mutmaßlich gefährdend für das Immunsystem des Menschen⁹ [NTP 2016]. Die nur als moderat eingestufte Konfidenz („moderate confidence“) für eine eingeschränkte Immunantwort auf Infektionskrankheiten aus den tierexperimentellen Studien¹⁰ ([NTP 2016], S. 69) gründet sich darauf, dass es zum Zeitpunkt der Bewertung nur eine experimentelle Arbeit dazu gab, nämlich die zur Infektion mit Influenza A bei Mäusen [Guruge et al. 2009]. Im nachfolgenden Jahr erschien die Untersuchung zur verminderten Resistenz gegenüber Darminfektionen mit *Citrobacter* [Suo 2017], so dass die Annahme einer durch PFOS verminderten Infektionsresistenz als erhärtet angesehen werden kann.

Die EFSA bewertet die negative Assoziation zwischen PFOA bzw. PFOS und der Konzentrationen von Tetanus/Diphtherie-Antikörpern als wahrscheinlich kausal (“likely to be causal“) [EFSA 2018] und leitet auf der Datengrundlage von Grandjean et al. [2012] eine BMDL₅ % von 10,5 ng/mL ab. Die ATSDR bewertet die Datenlage als überzeugend („convincing evidence“) für eine negative Assoziation zwischen PFOS und Antikörper-Konzentration [ATSDR 2018].

3.3.4.2 Vorschlag zur Ableitung von HBM-II-Werten

Grundlage der Ableitung für PFOS ist die Studie von Guruge et al. [2009] zur Mortalität weiblicher B6C3F1-Mäuse mit unterschiedlicher PFOS-Belastung (2 Dosisgruppen, 1 Kontrollgruppe) nach Influenza A (H1N1)-Infektion. Die Analyse des Datensatzes zeigt für die Anzahl der nach Influenza A Virus-Infektion innerhalb von 20 Beobachtungstagen gestorbenen Tiere eine deutliche und signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung. Die durch Infektion induzierte Mortalität unterscheidet sich deutlich zwischen den PFOS-Dosisgruppen und stellt einen kritischen Endpunkt für die Bewertung dar. Die Bestimmung der PFOS-Plasmakonzentrationen fand bei 3 Tieren pro Expositionsgruppe statt, die Daten zum Überleben der Tiere über die 20 Beobachtungstage wurden aus den prozentualen Angaben in der graphischen Darstellung berechnet, weil sie in der Publikation nicht explizit genannt sind.

Die BMD-Modellierung wird detailliert im Anhang beschrieben und legt die Auswahl einer log-logistische Wirkungsbeziehung nahe. Aus den Ergebnissen der Extra-Risk-BMD-Analysen lässt sich die Wahl einer BMDL₁₀% von ca. 15 ng PFOS/mL bei einer BMD von 42 ng PFOS/mL auf der Grundlage eines log-logistischen Modells begründen.

⁹ „The NTP concludes that exposure to PFOA is presumed to be an immune hazard to humans based on a high level of evidence that PFOS suppressed the antibody response from animal studies and a moderate level of evidence from studies in humans. ... The NTP concludes that exposure to PFOS is *presumed to be an immune hazard to humans* based on a high level of evidence that PFOS suppressed the antibody response from animal studies and a moderate level of evidence from studies in humans. Although the strongest evidence for an effect of PFOS on the immune system is for suppression of the antibody response, there is additional, although weaker, evidence that is primarily from studies in experimental animals that PFOS suppresses disease resistance and natural killer (NK) cell activity. The evidence indicating that PFOS suppresses multiple aspects of the immune system supports the overall conclusion that PFOS alters immune function in humans“

¹⁰ “There is moderate confidence that exposure to PFOS is associated with reduced ability of animals to respond to infectious disease based on available animal studies“ Die NTP nutzt eine mehrstufig kategorisierte Skala („kein Zusammenhang-inadäquate Datenlage - niedrige Konfidenz - moderate Konfidenz -hohe Konfidenz “)

Tabelle 1: Verschiedene Ableitungswege auf der Basis der Daten von Guruge et al. [2009]

[ng/ mL Serum]	PFOS (1)*	PFOS (2)*	PFOS# BMD10%	PFOS# BMDL10%
Ausgangsdosis / BMD	189,0	670,0	41,8	14,9
AF Interspezies allometrisch	1	1	1	1
sonstige	2,5	2,5	2,5	2,5
AF Intraspezies	10	10	10	10
AF subchronisch/chro nisch	1	1	1	1
abgeleitete Serumkonzentratio n [ng/mL]	7,6	26,8	1,7	0,60

*2 Dosisstufen: ~189, ~ 670 ng/mL, Kontrast Referenz~2. Dosisstufe signifikant, Trend signifikant ($p < 0,05$) #BMR=10%; KI: 95 %; Typ: Extra Risk

Abhängig von der Methodik der POD-Ableitung ergibt sich ein POD_{HBM-II} zwischen 1 und 27 ng PFOS/mL (Tabelle 1).

Für PFOA wird die Datenlage derzeit nicht als ausreichend angesehen, um einen POD_{HBM-II} abzuleiten.

3.4 Stoffwechsel und hepatische Wirkungen/Cholesterin

Unterschiede im Fettstoffwechsel zwischen Labornagern und Menschen ergeben sich nach den vorliegenden Arbeiten vor allem aus zwei Gründen. Einmal ist die menschliche Ernährung relativ fettreich, während die Standarddiät für Ratten und Mäuse wenig Fette enthält. Zum andern ist der Lipidtransport aus der Leber ins Blut bei Nagetieren geringer als beim Menschen, so dass es bei den Tieren eher zu einer Lipidakkumulation in der Leber und Steatose kommt. Sowohl PFOA als auch PFOS verstärken die Wirkung von leberschädigenden Substanzen wie bei der durch Concavalin A induzierten Hepatitis [Qazi et al. 2013a, b]. Während PFOA- oder PFOS-Exposition allein Hepatomegalie und Hypertrophie zentrilobulärer Hepatozyten hervorrufen, treten bei zusätzlicher Belastung mit Concavalin A ausgedehnte Herde zentrilobulärer Nekrosen auf und nur bei kombiniert belasteten Mäusen kommt es zu erhöhten Aktivitäten von Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST). Die Annahme, dass höhere Cholesterinspiegel im Serum zu höheren Serumkonzentrationen von PFOA führen könnten, im Sinne einer „reverse causality“, ließ sich durch experimentelle Untersuchungen an Hamstern, die mit normaler oder fettreicher Diät gefüttert wurden, nicht bestätigen [Everds und Kennedy 2015]. Ebenso verteilt sich der weitaus größte Anteil von PFOA und PFOS in Lipoprotein-freiem Plasma. Höchstens 1 % PFOA und höchstens 9 % PFOS finden sich in der Lipoprotein-Fraktion [Butenhoff et al. 2012c]. Sowohl bei PFOA als auch bei PFOS werden PPAR α -unabhängige Wirkungen auf die Leber und den Stoffwechsel berichtet.

3.4.1 PFOA und Stoffwechsel - tierexperimenteller Teil

Bei Ratten fand sich nach siebentägiger Exposition über das Futter (0; 25; 50; 100; 200; 400 mg PFOA/kg Futter, in etwa entsprechend 0; 1,5; 2,5; 5; 10; 20 mkd) schon bei der geringsten Dosis eine signifikante Akkumulation von Triglyceriden in Leberzellen [Kawashima et al. 1995]. Da ein Anstieg von Lipiden in der Leber von einer Abnahme des Gewichts des weißen Fetts begleitet ist [Tan et al. 2013; Wang et al. 2013], schlossen diese Autoren, dass unter PFOA-Belastung Lipide aus dem Fettgewebe mobilisiert und in der Leber akkumuliert werden. So wären dosisabhängige ultrastrukturelle Veränderungen in Hepatozyten, wie Akkumulation von Lipidtröpfchen in Hepatozyten, zu erklären, die von einer Dilatation des Endoplasmatischen Reticulums sowie insbesondere bei fettreicher Diät von Mitochondrienschwellung, irregulären Kernen, Chromatin-Kondensation, Infiltration entzündlicher Zellen und Nekrosen begleitet waren [Tan et al. 2013; Wang et al. 2013]. Butenhoff et al. [2012b] kommen in ihrer Darstellung der Leberpathologie nach chronischer PFOA-Exposition zu dem Schluss, dass es eine mögliche Entwicklung von hepatozellulärer Hypertrophie zu Lipid-bedingter Degeneration, Nekrosen und regenerativer Hyperplasie gibt.

Insbesondere nach Belastung während der Entwicklung kommt es selbst bei niedrigen Dosierungen zu langanhaltenden Wirkungen auf die Leber und auf metabolische Prozesse. C57BL/6JxFVB-Mäuse wurden mit einer PFOA-haltigen Diät (0; 0,017; 0,056; 0,17; 0,56; 1,7; 5,6; 17 mg PFOA/kg Futter um Expositionen von 0; 0,003; 0,01; 0,03; 0,1; 0,3; 1; 3 mkd zu erzielen) gefüttert, beginnend 2 Wochen vor der Verpaarung, während der Verpaarung und Trächtigkeit bis zum Ende der Laktation [van Esterik et al. 2016]. Die Ergebnisse wurden mit Benchmark-Modellen ausgewertet. Entwicklungsbezogene Ergebnisse werden im Abschnitt 3.2.1 dargestellt. Anzeichen für einen veränderten Fettstoffwechsel bei weiblichen adulten Mäusen waren das verminderte Gewicht des perirenal Fett (BMDL_{5%} = 0,065 mkd) sowie ein reduzierter Serumspiegel von Cholesterin (BMDL_{5%} = 0,402 mkd). Ferner war die Größe weißer Adipozyten bei weiblichen Nachkommen reduziert und die Lipid-Akkumulation in Zellen des braunen Fettgewebes bei männlichen Nachkommen erhöht. Da die PFOA-bedingten Einflüsse auf das Fettgewebe und den Cholesterinspiegel schon bei geringeren Dosen ausgeprägt waren als die Reduktionen des Körpergewichts (BMDL_{5%} = 1,024 mkd bei männlichen und 1,239 mkd bei weiblichen Nachkommen), lässt dies auf spezifische Wirkungen auf den Fettstoffwechsel schließen. Dabei lag der BMDL_{5%}-Wert von 0,065 mkd für die Reduktion des perirenal Fettgewichts real etwa bei 0,046-0,055 mkd, da die PFOA-Konzentration im Futter etwa 15-30% niedriger als die nominale Konzentration war.

Darüber hinaus bewirkt PFOA erhöhte Aktivitäten von Leberenzymen wie ALT und AST. Bei ICR-Mäusen, die über das Trinkwasser PFOA-exponiert waren (entsprechend einer Dosis von 0; 0,49; 2,64; 17,62; 47,21 mkd über 21 Tage) zeigten sich dosisabhängige Anstiege der Aktivität von ALT und - etwas schwächer - AST im Serum [Son et al. 2008]. Bei chronischer Belastung (0; 30; 300 mg PFOA/kg Futter entsprechend 0; 1,5; 15 mkd über 2 Jahre) war bei männlichen Ratten die Aktivität von ALT, AST und alkalischer Phosphatase (ALP) im Serum erhöht, während die von Kreatinin-Phosphokinase erniedrigt war. Weibliche Ratten zeigten kaum Veränderungen dieser Parameter [Butenhoff et al. 2012b]. Diese Ergebnisse wurden von den Autoren als mögliche Folge hepatozellulärer Hypertrophie und Anzeichen einer „borderline“ chronischen Lebertoxizität interpretiert. Dementsprechend wurden nach PFOA-Belastung von Kunming-Mäusen (0; 2,5; 5; 10 mkd über 14 Tage) dosisabhängig erhöhte Konzentrationen von ALT sowie bei den beiden höheren Dosiswerten von AST, ALP, Laktat-Dehydrogenase (LDH) und Gallensäuren gefunden. Diese waren von dosisabhängig erhöhten Lebergewichten sowie von Hypertrophie, fokalen Nekrosen, Infiltration entzündlicher Zellen sowie von einem Anstieg von Markern für oxidativen Stress und Entzündungsprozesse begleitet [Yang et al. 2014].

Auch der Glukosehaushalt der Leber wird durch PFOA verändert. Balb/C-Mäuse wiesen nach 28-tägiger oraler Belastung (1,25 mkd) erhöhte Serumkonzentrationen von Glukose und Glukagon bei fastenden Tieren auf und in der Leber waren die Konzentrationen von Glukose und Glykogen erniedrigt [Zheng et al. 2017]. Weiter waren die Leberkonzentrationen von Glykogensynthase vermindert und die von Glukokinase erhöht. Nach Pyruvat-Induktion stiegen die Glukosekonzentrationen im Blut an. Im Glukosetoleranz-Test war die aufsummierte Glukosekonzentration über zwei Stunden bei belasteten Mäusen erhöht. Außerdem ergaben kalorimetrische Messungen einen höheren Sauerstoffverbrauch und einen höheren Respiratorischen Quotienten der belasteten Tiere. Insgesamt lassen die Ergebnisse auf einen höheren Energieverbrauch sowie erhöhte Glykogenolyse und Glukoneogenese schließen.

Nach PFOA-Belastung junger adulter Ratten und Mäuse (14 Tage, oral 0; 0,3; 1; 10; 30 mkd) waren bei beiden Spezies die relativen Lebergewichte schon in der niedrigsten Dosisstufe erhöht [Loveless et al. 2006]. Die innere Belastung lag bei 10000 ng/mL Serum. Aus der Dosis-Wirkungsbeziehung ergab sich daraus ein BMD_{10%} von 4 685 ng/mL Serum und ein BMDL von 4351 ng/mL Serum.

In der Folgeuntersuchung, in der dieselben Dosisstufen über 29 Tage verwandt wurden, zeigten sich in beiden Spezies hepatozelluläre Hypertrophie, fokale Nekrosen und weitere Befunde. Dabei betrug der LOAEL für Hypertrophie der Leberzellen 0,3 mkd bei Ratten und Mäusen und der NOAEL für Nekrosen wurde mit 0,3 mkd bei Mäusen und 1 mkd bei Ratten angegeben [Loveless et al. 2008]. Fokale und multifokale Nekrosen in der Leber wurden auch in einer 2-Generationen-Studie an Ratten bei männlichen Nachkommen in der F1-Generation nach PFOA-Exposition gefunden (0; 1; 3; 10; 30 mkd). Dabei betrug der NOAEL 1 mkd [Butenhoff et al. 2004a].

Einige Wirkungen von PFOA auf die Leber können durch Aktivierung des PPAR α -Rezeptors und dadurch bedingte Peroxisomen-Proliferation vermittelt sein. Jedoch gibt es auch gehäuft Hinweise auf PPAR α -unabhängige Veränderungen. So waren Schädigungen der Gallengänge nach PFOA-Belastung (4 Wochen, 0; 4,4; 10,8; 21,6 mkd) stärker bei PPAR α -null-Mäusen als beim Wildtyp ausgeprägt, ebenso wie mikrovesikuläre Steatose [Minata et al. 2010]. Ebenso traten in einer Untersuchung zur Entwicklungstoxizität Wirkungen auf die Leber von Mäusen nach pränataler Exposition in Abwesenheit von Peroxisomen-Proliferation auf. An PND21 zeigten weibliche Nachkommen von PFOA-belasteten CD-1-Mäusen (0; 0,01; 0,1; 0,3; 1 mkd, oral von GD1-GD17) erhöhte relative Lebergewichte (NOAEL 0,1 mkd), die im adulten Stadium nicht mehr auftraten [Quist et al. 2015]. Zu beiden Zeitpunkten wurden bei belasteten Tieren in der Leber periportale Entzündungsherde gefunden. Die Wirkung war dosisabhängig und an PND91 etwas stärker ausgeprägt als an PND21. Nur im adulten Stadium trat dosisabhängig zentrilobuläre Hypertrophie von Leberzellen auf. Die Anzahl der Mitochondrien war in hypertrophen Zellen erhöht und ihre morphologische Struktur verändert. Der LOAEL betrug 0,01 mkd.

In einer weiteren Untersuchung wurden die Wirkung einer pränatalen PFOA-Exposition (0; 0,01; 0,1; 0,3; 1; 5 mkd, oral von GD1 - GD17) auf die Leber von adulten CD-1-Mäusen und PPAR α -null-Mäusen sowie des Wildtyps verglichen [Filgo et al. 2015]. Im Alter von 18 Monaten fanden sich bei CD-1- Mäusen eine zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten und Hypertrophie der Ito- und Ovalzellen. Überwiegend bei PPAR α -null-Mäusen traten nicht neoplastische Veränderungen wie Hyperplasie der Gallengänge, Hyalin-Tröpfchen im Gallengang, Proliferation hämatopoetischer Zellen und Hypertrophie der Ito-Zellen auf, während diese Wirkungen beim Wildtyp schwächer ausgeprägt waren. Außerdem wurden hepatozelluläre Adenome gehäuft bei CD-1- und PPAR α -null-Mäusen (13,2 %), nicht aber beim Wildtyp gefunden.

Das New Jersey Department of Environmental Protection nahm erhöhte Lebergewichte bei exponierten Mäusen [Loveless et al. 2006] als Ausgangspunkt für die Regulation der PFOA-Belastung (Interim Specific Ground Water Criterion for Perfluorooctanoic Acid, Tabelle 4).

3.4.2 PFOS und Stoffwechsel - tierexperimenteller Teil

Die Wirkungen einer PFOS-Exposition auf die Leber und metabolische Prozesse ähneln denen nach PFOA-Belastung. Erhöhungen des Lebergewichtes, hepatozelluläre Hypertrophie und Lipidansammlungen in Leberzellen sowie erniedrigte Serumkonzentrationen von Cholesterin und Triglyzeriden traten nach PFOS-Exposition bei Nagern und Makaken auf [ATSDR 2018].

Störungen des Lipidstoffwechsels fanden sich nach PFOS-Belastung (0; 5; 20 mkd über 14 Tage) bei BALB/c-Mäusen, die entweder normales Haltungsfutter oder eine fettreiche Diät erhielten [Wang et al. 2014a]. Bei beiden Fütterungen waren die Serumspiegel von Triglyzeriden, Gesamtcholesterin (TC), LDL- und HDL-Cholesterin (LDL-C und HDL-C) sowie Glukose bei der höheren Dosis vermindert, ebenso war der Glykogengehalt der Leber reduziert. Das Lebergewicht war bei allen belasteten Mäusen erhöht. Dagegen waren das Körper- und das Fettgewicht bei der höheren Dosis erniedrigt. Der Leberfettgehalt stieg unter Normalfütterung, während bei fettreicher Diät auch die Kontrolltiere schon erhöhte Werte aufwiesen, so dass die PFOS-bedingten Erhöhungen klein waren. Die fettreiche Fütterung verstärkte aber PFOS-induzierte Wirkungen wie Hypertrophie der Leberzellen und Vergrößerung der intrazellulären Räume. Lipidansammlungen traten in Leberzellen fettreicher gefütterter Kontrolltiere auf, durch PFOS wurde dies verstärkt. Die Expression des CPT1A-Gens, das den Transport von Fettsäuren in die Mitochondrien vermittelt, war bei fettreicher Diät durch PFOS stark verringert, ebenso wie die Expression von CYP7A1, das für die Umwandlung von Cholesterin in Gallensäuren kritisch ist. Bei Normaldiät war dagegen CPT1A durch PFOS leicht erhöht und CYP7A1 nicht signifikant beeinflusst. Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass PFOS den Lipidstoffwechsel durch die Hemmung der Lipid-Exkretion verändert. Dadurch kommt es zur Ansammlung von Lipiden in Leberzellen und Steatose.

Die PFOS-Exposition von CD-1-Mäusen (0; 1; 5 oder 10 mkd, über 3, 7, 14 oder 21 Tage) führte zu einer zeit- und dosisabhängigen Herausbildung von Steatose der Leber sowie nach 14 Tagen zu einer Abnahme der Konzentration von VLDL-Cholesterin im Serum [Wan et al. 2012]. Die Expression der Fettsäuren-Translokase (FAT/CD36) und Lipoproteinlipase war verringert und die Rate der β -Oxidation in Mitochondrien herabgesetzt, was in Folge die Fettsäureoxidation zur Energieproduktion beeinträchtigt. Insgesamt führte demnach die Störung des Lipidstoffwechsels zu einer starken Akkumulation von Fettsäuren und Triglyzeriden in Leberzellen.

Nach Exposition während der Entwicklung sind metabolische Prozesse durch PFOS bei den Nachkommen von Ratten und Mäusen beeinträchtigt. So führte die orale Belastung trächtiger Wistar-Ratten mit PFOS (0; 0,5; 5 mkd von GD0 bis PND21) zu Anzeichen eines prädiabetischen Status, der sich in dosisabhängig erhöhten Serumkonzentrationen von Insulin und Leptin sowie erniedrigten Konzentrationen von Adiponectin nach Fasten zeigte [Lv et al. 2013]. Außerdem wurden erhöhte Insulinresistenz-Indices und Glukoseintoleranz beobachtet. Bei der höheren Dosis traten deutliche Störungen des Fettstoffwechsels auf, wie Steatose der Leber und ein erhöhtes Gewicht des perigonadalen Fetts.

Störungen des Glukose-Stoffwechsels wurden auch an CD-1-Mäusen nach maternaler PFOS-Exposition (0; 0,3; 3 mkd, oral von GD3 bis PND21) berichtet [Wan et al. 2014]. Ab Ende der Laktation erhielt die Hälfte der Nachkommen die Standard-Haltungsdiät bis PND63, während die andere Hälfte ein fettreiches Futter bekam. Die Belastung führte zu dosisabhängig erhöhten relativen Lebergewichten bei Nachkommen am Ende der Laktation, während bei adulten

Mäusen an PND63 dies nur noch bei den männlichen Nachkommen zu sehen war. Nach Fasten war die Serumkonzentration von Insulin an PND63 in beiden Geschlechtern durch PFOS erhöht. Durch die fettreiche Diät wurde diese Erhöhung bei höher belasteten Mäusen noch verstärkt. Ebenfalls war die Glukosekonzentration im Serum adulter Tiere bei beiden Geschlechtern und in beiden Dosisstufen erhöht. Insbesondere bei den weiblichen Nachkommen war diese Erhöhung durch die fettreiche Diät deutlich dosisabhängig ausgeprägt. Fettreiche Nahrung verstärkte auch die verminderte Glukosetoleranz und höhere Insulinresistenz in der höheren Dosisstufe belasteter Mäuse. Diese Veränderungen waren abgesehen von erhöhten Insulinspiegeln im Serum männlicher Tiere am Ende der PFOS-Belastung an PND21 nicht zu beobachten. Insgesamt deuten diese Untersuchungen auf einen prädiabetischen Status bei adulten Labornagern nach maternaler PFOS-Exposition bis zum Ende der Laktation hin.

Bei APOE3-Leiden-Mäusen, einem Stamm mit ähnlichem Lipidstoffwechsel wie beim Menschen, wurde nach PFOS-Belastung (3 mkd über 6 Wochen) und Fütterung einer Diät, die der westlicher Industrienationen nachgebildet war, Steatose sowie erniedrigte Plasmakonzentrationen von Triglyzeriden und HDL- und Nicht-HDL-Cholesterin gefunden [Bijland et al. 2011]. Diese Verminderungen waren von einer PFOS-bedingten erhöhten Aktivität von Lipoproteinlipase im Plasma begleitet. Die Steatose der Leber ging mit einer beeinträchtigten Triglyzerid-Sekretion der Leber einher, die eine Drosselung der VLDL/Triglyzerid-Produktion bewirkte. Zudem war die Plasmakonzentration freier Fettsäuren vermindert, die Ausscheidung von Gallensäuren in den Fäzes erniedrigt und das Gewicht des weißen perigonadalen Fetts reduziert.

Auch bei PFOS wurden ähnlich wie bei PFOA PPAR α -unabhängige Wirkungen auf den Stoffwechsel und die Leber berichtet. So war bei den belasteten Mäusen der Untersuchung von Wang et al. [2014a] bei fettreicher Diät die Expression von PPAR α dosisabhängig sogar reduziert, während sie bei Normaldiät nicht signifikant durch PFOS erhöht war. Demnach lassen sich die berichteten Störungen der Lipid-Sekretion mit folgender Ansammlung von Lipiden in Leberzellen und Steatose nicht auf eine PPAR α -Aktivierung zurückführen. Entsprechend waren hepatische und metabolische Wirkungen, wie erhöhte Lebergewichte, hepatozelluläre Hypertrophie und Lipidvakuolen sowie erniedrigte Cholesterin-Spiegel bei PFOS-exponierten Makaken nicht von einer Peroxisomen-Proliferation und erhöhter Aktivität von Palmitoyl-CoA-Oxidase begleitet [Seacat et al. 2002].

Das New Jersey Department of Environmental Protection geht sowohl für PFOA als auch für PFOS von Wirkungen auf die Leber exponierter Tiere aus. Allerdings liegen die NOAEL/LOAEL- und BMD/BMDL-Werte für die zugrunde gelegten Parameter Lebergewichte und hepatozelluläre Hypertrophie um 1-2 Größenordnung höher als entsprechende Werte für Wirkungen auf das Immunsystem (siehe Abschnitt 3.3.4.2). Um möglicherweise sensitivere Immunwirkungen zu berücksichtigen, hat das ATSDR deshalb einen zusätzlichen Assessmentfaktor von 10 in seine auf entwicklungstoxischen Befunden basierende Regulation von PFOS eingeführt. Bei PFOA sind langanhaltende Wirkungen auf die Leber, wie periportale Entzündungsherde, Hyperplasie der Gallengänge und Hypertrophie von Hepatozyten, Ito- und Ovalzellen bei adulten Mäusen nach pränataler Exposition beschrieben worden. Der LOAEL betrug 0,01 mkd und die entsprechende innere Belastung lag bei 285 ng/mL Serum, so dass Belastungen während der Entwicklung für PFOA gravierendere Wirkungen auf die Leber, wie auch auf die Brustdrüsenentwicklung haben als die Exposition adulter Tiere.

3.4.3 PFOA, PFOS und Cholesterin - humanepidemiologische Befunde

Assoziationen einer PFOA-Belastung mit erhöhten Cholesterin-Konzentrationen werden nahezu durchgehend aus Arbeitnehmerstudien [Gilliland und Mandel 1996; Olsen und Zobel 2007; Sakr

et al. 2007a; 2007b; Costa et al. 2009; Wang et al. 2012] berichtet. Für PFOA sowie für PFOS werden aus Bevölkerungsstudien mit umweltbedingten Zusatzbelastungen [Steenland et al. 2009; Fitz-Simon et al. 2013a; 2013b; Winquist und Steenland 2014] sowie aus Bevölkerungsstudien ohne bekannte Expositionsquellen [Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013; Fu et al. 2014; Christensen et al. 2016; Matilla-Santander et al. 2017; He et al. 2018; Khalil et al. 2018; Liu et al. 2018; Seo et al. 2018; Lin et al. 2019] signifikante Effekte in Richtung einer Erhöhung der Cholesterinkonzentrationen gezeigt. Auch Studien bei Schwangeren [Skuladottir et al. 2015] sowie Studien von Kindern und Jugendlichen [Frisbee et al. 2010; Geiger et al. 2014; Zeng et al. 2015; Jain und Ducatman 2018; Kang et al. 2018; Khalil et al. 2018; Mora et al. 2018] berichten diesen Effekt. Neben den überwiegend im Querschnitt durchgeführten Studien weisen auch die Kohorten- und Längsschnitt-basierten Arbeiten auf vergleichbare Ergebnisse. Hierbei wird ganz überwiegend ein Anstieg der LDL- als auch der Gesamtcholesterin-Konzentration in Assoziation zur PFOA- und PFOS-Konzentration gesehen [ATSDR 2018; EFSA 2018; Post und Gleason 2019; Sunderland et al. 2019], dieses jedoch nur bei Studien mit größeren PFOA/PFOS-Konzentrationsbereichen. Für kleinere Studien ist bei der hohen Varianz der LDL-C und TC-Konzentrationen der Nachweis einer signifikanten Beziehung, insbesondere bei Belastungen im Hintergrundbereich, kaum zu erwarten.

Der mittlere adjustierte Anstieg für LDL- und Gesamtcholesterin bis zum asymptotisch abflachenden Niveau (etwa ab 30 ng/mL für PFOA und PFOS) liegt z.B. bei Steenland et al. [2009] und Frisbee et al. [2010] in Assoziation zur PFOA- und PFOS-Körperlast bei etwa 8 mg/dl (LDL-C) und etwa 15 mg/dl (TC), für Kinder und Jugendliche etwas niedriger. Für PFOA ist der Anstieg im Konzentrationsbereich bis ca. 12 ng/mL PFOA sehr steil, für PFOS flacher ansteigend. Obwohl die Größenordnung des Anstiegs deutlich geringer ist als die Standardabweichung der LDL-C und TC-Konzentrationen, zeigen die Daten einen konzentrationsabhängigen signifikanten Risikoanstieg (OR > 1,4 für PFOA und PFOS [Steenland et al. 2009; Frisbee et al. 2010]) für klinisch definierte LDL-C- und TC-Referenzwertüberschreitungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Im Zeitraum ab dem Jahr 2000 sinken in der Allgemeinbevölkerung die PFOA- und PFOS-Konzentrationen, in bevölkerungsorientierten Studien sinken zeitgleich auch die Assoziationsmaße [Jain 2018; Jain und Ducatman 2018].

Die Untersuchung mit der größten Stichprobe (gesamt N=76.000) und der größten Spannweite der PFOA-Serumkonzentration in einer langjährig über Trinkwasser und andere Quellen exponierten Bevölkerung ist die C8-Studie [Frisbee et al. 2009]. Drei Teilstudien zu dieser Kohorte werden nachfolgend skizziert:

Im Rahmen des C8-Health-Projekts wurden Personen aus der Umgebung eines vor allem PFOA-emittierenden Werkes aus West-Virginia und Ohio auf mögliche gesundheitliche Folgen untersucht. In ihrem Abschlussbericht bewerten die Autoren die Assoziation zwischen PFOA-Belastung und erhöhten Cholesterin-Konzentrationen als einen von insgesamt 8 „probable links“ [C8 Science Panel 2012]. In der über 46.000 erwachsene Teilnehmer umfassenden Studie des C8-Health-Projekts wurden Anstiege des Gesamt- und des LDL-Cholesterins mit der PFOA- und der PFOS-Serumkonzentration berichtet [Steenland et al. 2009]. Als POD_{HBM-I} würde sich sowohl für PFOA als auch für PFOS ein Wert in der Größenordnung von 13 ng/mL ergeben. Als Median des niedrigsten signifikanten Quartils wird für PFOA ein $POD_{HBM-II} = 19,4$ ng/mL und für PFOS ein $POD_{HBM-II} = 16,2$ ng/mL geschätzt. Allerdings beträgt die Risikosteigerung für das erste signifikante Quartil PFOA (Q2: 13,2–26,5 ng/mL) bereits 21 %, was die Annahme begründet, dass tatsächlich bereits bei niedrigeren Konzentrationen ein Anstieg zu beobachten sein könnte. Aufgrund der Einteilung der veröffentlichten Daten in Quartile kann aber keine detailliertere Aussage hierzu getroffen werden.

Frisbee et al. [2010] untersuchten bei 12.476 Kindern und Jugendlichen (Alter 1 bis unter 18 Jahre) aus der gleichen Region u.a. die PFOA- und PFOS-Konzentrationen im Serum zusammen mit Indikatorgrößen des Fettstoffwechsels (TC, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride). Die PFOA-Körperlast in der untersuchten Gruppe liegt im Median bei 32,6 ng/mL bei Kindern unter 12 Altersjahren, für ältere Kinder und Jugendliche bei 26,3 ng/mL. Der Einfluss der PFOA-Trinkwasserkontamination ist deutlich erkennbar. Für PFOS liegt die mediane Plasmakonzentration in der Größenordnung von 20 ng/mL ohne nennenswerte Geschlechts- und Altersunterschiede. Die Regressionsanalysen weisen auf einen positiv gerichteten, monotonen und hoch signifikanten (p -Wert unter 0,01) log-linearen Zusammenhang zwischen den PFOA- und PFOS-Plasmakonzentrationen zur Höhe des Gesamtcholesterins (TC) und des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) hin. Das Risiko, die genutzten Referenzbereiche zu überschreiten (TC >170 mg/dL, LDL-C >110 mg/dL) steigt für das TC und das LDL-C über die Quintile für die Kinder und Jugendlichen monoton an. Für PFOA wird im Hinblick auf TC der Kontrast zum zweiten Quintil (Median geschätzt¹¹ etwa 20,1 ng/mL) signifikant (OR = 1,1 (95 % KI: 1,0-1,3)). Das PFOA-OR steigt im Wertebereich monoton bis zu einem OR = 1,2 (95 % KI: 1,1-1,4). Für das Risiko einer LDL-C-Überschreitung wird ebenfalls ein monotoner Anstieg berichtet, für das 2. Quintil (s.o.) ist das Odds-Ratio OR = 1,2 (95 % KI: 1,0-1,5) signifikant, im Wertebereich der Studie dann monoton steigend bis $OR_{Q_5} = 1,4$ (95 % KI: 1,2-1,7). Problematisch für die Einschätzung der Konzentrationswirkungsbeziehung ist, dass das PFOA-Referenzquintil etwa bis 14 ng/mL reichen dürfte. Für PFOS zeigt sich ein ähnliches Bild: Für PFOS wird der Kontrast für das TC zum zweiten Quintil (Median geschätzt etwa 15,1 ng/mL) signifikant (OR = 1,3 (95 % KI: 1,1-1,4)), das OR steigt im PFOS-Wertebereich monoton bis zu einem OR = 1,6 (95 %-KI: 1,4-1,9) an. Für das Risiko, die LDL-C-Referenzbereiche zu überschreiten, zeigt sich das gleiche Bild: Der Kontrast zum zweiten Quintil ist signifikant (OR = 1,2 (95 % KI: 1,0-1,5)), das Überschreitungsrisiko steigt bis auf ein Odds Ratio von OR = 1,6 (95 % KI: 1,3-1,9) an. Die Ergebnisse der Studie von Frisbee et al. [2010] weisen für Kinder und Jugendliche sowohl bei einer Betrachtung der kontinuierlichen TC/LDL-C-Daten wie auch bei einer Betrachtung des Risikos für eine Überschreitung klinischer Referenzwerte auf eine deutliche Risikosteigerung für beide Substanzen.

Das die C8-Studie begleitende wissenschaftliche Gremium berichtet [Fitz-Simon et al. 2013a; 2013b; Fletcher et al. 2013] aus den ersten Nachuntersuchungen zum Survey 2005/2006, durchgeführt ca. 4,5 Jahre später (Untersuchung im Jahr 2010), über die Veränderung von Indikatoren des Fettstoffwechsels im Zusammenhang mit einer Reduktion der Exposition (Sanierung der Trinkwasser-Versorgungsanlagen). Die PFOA-Plasmakonzentrationen sind im geometrischen Mittelwert von 74,8 auf 30,8 ng/mL, die PFOS-Plasmakonzentrationen von 18,5 ng/mL auf 8,2 ng/mL zurückgegangen. Für PFOA wird der mehr als 50 % Rückgang auf die veränderte Trinkwasserversorgung, für PFOS auf den allgemeinen Rückgang des Expositionsniveaus zurückgeführt. Für 560 Personen, die im ersten und zweiten Studiendurchgang keine Medikamente zur Cholesterinsenkung genommen hatten, wurde die zeitgleiche Veränderung im TC, LDL, TriGl und HDL-Niveau protokolliert und der Zusammenhang zwischen den Veränderungen als „Change“ im Exposure-Change-Effect-Modell regressionsanalytisch betrachtet (siehe zu den Ausgangsdaten auch Steenland et al. [2008; 2009], zu den Ergebnissen Fitz-Simon et al. [2013a; 2013b]). Weitere erklärende Größen wie Alter, Geschlecht und Zeit zwischen den Messungen und der Zeitraum des Fastens vor Untersuchung wurden berücksichtigt. Das Studiendesign dieser Nachuntersuchung entspricht einer Longitudinalstudie und hat damit einen entsprechend hohen Aussagegehalt, wie er in der

¹¹ Die Quintilgrenzen und -mediane wurden aus den Angaben der Arbeit zum aM und zur aSD unter Annahme einer Lognormalverteilung geschätzt.

vorausgegangen Querschnittstudie nicht erreichbar war. Erwartet würde für die Studienteilnehmer ein altersgemäßer Anstieg der TC- und der LDL-Werte über die Beobachtungsjahre. Bei einem über alle Studienteilnehmer*innen nahezu unveränderten Niveau der TC- und der LDL-Messungen zeigte sich bei einem 50 % Rückgang der PFOA-Körperlast ein Rückgang von 3,6 % (95 % KI: 1,5 %; 5,7 %) der LDL-Konzentrationen. Einer Halbierung der PFOS-Konzentration im Serum entspricht im Ergebnis ein LDL-Rückgang von 5 % (95 % KI: 2,5 %; 7,4 %). Das gleiche Ergebnis, allerdings in der Effektgröße schwächer, sehen die Autoren für das Gesamtcholesterin [Fitz-Simon et al. 2013b]. Es werden dabei keine eindeutigen Assoziationen zwischen der Reduktion der PFOA-Exposition bzw. -Körperlast und den HDL- und den Triglycerid-Konzentrationen (TriG) berichtet. Die Minderung der regional-spezifischen PFOA-Exposition (und der allgemeinen PFOS-Exposition) führt zu einer Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels, der den durch das höhere Alter bedingten Anstieg mehr als kompensiert. Die Evidenz für eine temporale Beziehung zwischen der Änderung der PFOA-Trinkwasser-Exposition, der PFOA-Serumkonzentration und einer in Teilen reversiblen Höhe der TC- und der LDL-Messungen wird durch diese Längsschnittstudie unterstützt.

In der Struktur vergleichbare Ergebnisse werden in den Auswertungen der NHANES-Surveys, durchgeführt in den Jahren bis 2013, gezeigt. Eigene Auswertungen auf diesem Datenbestand bestätigen die berichteten Ergebnisse für die Surveys bis 2014. Dong et al. [2019] untersuchten die zeitliche Entwicklung der PFOA- und PFOS-Serumkonzentrationen über die NHANES-Surveys 2003-2014 und die korrespondierenden Assoziationen zum TC, LDL-C und HDL-C; für PFOA zeigen sie durchgehend positiv gerichtete Regressionskoeffizienten für alle 2-Jahresauswertungen der erwachsenen Teilnehmer. Die Analysen weisen in der Metaanalyse auf einen Anstieg von 1,5 mg/dl TC (95 % KI: 0,2-2,8) pro ng/mL PFOA und 0,4 mg/dl TC (95 % KI: 0,06-0,6) pro ng/mL PFOS. Eine orientierende BMD-Analyse (Hybridschätzung für eine Überschreitung des oberen 5 %-Bereichs der TC-Verteilung, BMR=10%) ergibt für PFOA eine $BMD_{10\%} = 10,5$ ng/mL ($BMDL_{10\%} = 5,6$ ng/mL) und für PFOS eine $BMD_{10\%} = 44,2$ ng/mL ($BMDL_{10\%} = 24,1$ ng/mL). Die abgeleiteten Reference Dose-Schätzungen (RfD) betragen 2 ng/kgKG/day (PFOA) und 0,8 ng/kgKG/day (PFOS). Kritisch muss hierbei angemerkt werden, dass ein lineares Modell (ohne Logarithmierung der Dosis und der Zielgröße) verwendet wurde.

Die Ergebnisse auch weiterer epidemiologischer Studien [Chateau-Degat et al. 2010; Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013; Geiger et al. 2014; Starling et al. 2014; Zeng et al. 2015] weisen sowohl für PFOA als auch für PFOS auf eine Assoziation in Richtung höherer TC- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen bei höherer PFOA/PFOS-Konzentration. Sie weisen weiterhin auch auf ein mit der PFC-Konzentration steigendes Risiko, klinische Referenzwerte zu überschreiten. In der Gruppe der Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstiger Lipidämien sind Hypercholesterinämien als E78.- in der ICD-GM-2019 [DIMDI 2019] klassifiziert.

Untersuchungen mit hoch PFOA-Trinkwasser-exponierten Kollektiven und Arbeitnehmerstudien waren bis 2008 überwiegend ohne Hinweise auf eine Assoziation zu Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Neuere Arbeiten von Shankar et al. [2012], Min et al. [2012] und Huang et al. [2018] zeigen auf der Grundlage der bevölkerungsrepräsentativen amerikanischen NHANES-Stichprobe Hinweise auf PFAS-Assoziationen zu im Interview erfassten Angaben zu kardiovaskulären Erkrankungen, objektiv gemessenen Erkrankungen der peripheren Arterien (PFOA), Bluthochdruck, erhöhten Homocystein-Konzentrationen sowie einem Summenindikator für kardiovaskuläre Erkrankungen. Bao et al. [2017] zeigen in einer chinesischen Studie (N=1612), dass (a) verzweigte PFAS-Isomere einen höheren Einfluss auf den Blutdruck als unverzweigte PFAS haben und dass (b) die Assoziationen zu Bluthochdruck für Frauen höher als für Männer sind. Lind et al. [2019] zeigen in der prospektiven Studie „Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study“

(N=1016), eine Verringerung der Intima-media thickness (IMT) mit einer Assoziation zur Σ PFAS-Exposition insgesamt als auch gesondert analysiert für PFOA und PFOS.

3.4.3.1 BMD-Analysen

Für PFOA berichtet EFSA [2018] über Gesamtcholesterin-BMD-Analysen (5 % Anstieg der kontinuierlichen TC-Werte), auf der Grundlage der Daten von Steenland et al. [2009] über eine $BMD_{5\%} = 12$ sowie einen $BMDL_{5\%} = 9,4$ ng/mL, basierend auf den Daten von Eriksen et al. [2013] von einer $BMD_{5\%} = 12,4$ sowie einen $BMDL_{5\%} = 9,2$ ng/mL. Als Dosis-Wirkungsmodell wurde ein lognormal-kumulatives Modell zugrunde gelegt.

Für PFOS berichtet EFSA [2018] über BMD-Analysen auf der Grundlage der Daten von Steenland et al. [2009] mit einer $BMD_{5\%} = 27$ ng/mL ($BMDL_{5\%} = 25$ ng/mL), basierend auf Eriksen et al. [2013] mit einer $BMD_{5\%} = 31$ ng/mL und korrespondierend einem $BMDL_{5\%}$ von 22 ng/mL sowie von einer Auswertung basierend auf Nelson et al. [2010] mit einer $BMD_{5\%} = 31$ ng/mL und einem $BMDL_{5\%} = 21$ ng/mL.

Bei der Analyse zeigte sich als gemeinsames Problem, dass die PFOS-Referenzquantile (6,3-17 ng/mL) bereits einen hohen Wertebereich umfassen und eine Modellierung im unteren Bereich der Daten daher Unsicherheiten unterliegt. Problematisch an der EFSA-Ableitung ist weiterhin, dass die Methoden der Modellanpassung und der Berechnung des $BMDL_{5\%}$ nicht ausreichend dokumentiert sind und offensichtlich von der üblichen Methodik einer BMD-Analyse [EPA 2012, 2016a; EFSA 2017a, c; EFSA Scientific Committee: Hardy A 2017; U.S.EPA 2019] abweichen.

Eigene Reanalysen der bei EFSA [2018] berichteten PFOA/PFOS-Daten mit der BMDS-Software [U.S.EPA 2019] schätzen niedrigere Werte unter Anwendung der EFSA-Standard-Methodik [EFSA 2017b].

Für PFOA ergibt dies für den Datensatz von Steenland et al. [2009] unter gleichen Annahmen (BMR=5 % relative Abweichung, 95 % KI) wie bei EFSA folgende Ergebnisse: $BMD_{5\%}=17,9$ ng/mL, $BMDL_{5\%}=7,0$ ng/mL, bestangepasstes und BMDS-empfohlenes Modell: Exponential degree 4 mit konstanter Varianz: $P[\text{dose}] = a * [c - (c - 1) * \exp(-b * \text{dose})]$, Parameter: $a=194,9$; $b=0,077$; $c=1,067$.

Für PFOS ergeben sich in den eigenen Auswertungen für die Daten von Steenland et al. [2009] folgende Ergebnisse: BMR=5 % relative Abweichung, 95 % KI, $BMD_{5\%}=26,1$ ng/mL, $BMDL_{5\%}=15,6$ ng/mL, Hill-Modell Typ I mit nicht-konstanter Varianz: $P[\text{dose}] = g + v * \text{dose}^n / (k^n + \text{dose}^n)$: $g=196,5$; $v=16,8$; $k=22,1$; $n=2,1$; Eriksen et al. [2013]: BMR=5 % relative Abweichung, 95 % KI, $BMD_{5\%}=25,9$ ng/mL, $BMDL_{5\%}=18,5$ ng/mL, Hill-Modell Typ I mit nicht-konstanter Varianz: $P[\text{dose}] = g + v * \text{dose}^n / (k^n + \text{dose}^n)$: $g=221$; $v=15,0$; $k=22,3$; $n=7,1$; Nelson et al. [2010]: BMR=5 % relative Abweichung, 95 % KI, $BMD_{5\%}=22,0$ ng/mL, $BMDL_{5\%}=11-12$ ng/mL, Exponential- bzw. Power Modell mit nicht-konstanter Varianz. Die $BMD_{5\%}$ - und die $BMDL_{5\%}$ -Schätzer weisen auf niedrigere Werte als die EFSA-Berechnungen, die Ursache kann wegen der mangelnden Dokumentation bei EFSA nicht geklärt werden. Die BMD-Anpassung der Original-Studiendaten von Steenland et al. [2009] wäre wegen der mangelnden Datendichte im unteren Wertebereich in einer BMD-Analyse nur mit kaum empirisch zu begründenden Annahmen zu erreichen.

In der numerischen Ableitung der TDI/TWI-Werte rechnet die EFSA [2018] von einer dem jeweiligen BMDL entsprechenden PFOA/PFOS-Serumkonzentration ausgehend, unter Heranziehung eines Ein-Kompartiment-Modells und unter angenommenen Steady-State-Bedingungen, auf eine entsprechende tägliche/wöchentliche Aufnahme zurück. Eigenen Literaturrecherchen und entsprechenden Berechnungen zufolge (siehe Kapitel A.2) geht die EFSA hierbei von ausgesprochen optimistischen Annahmen aus, um zu einer Schätzung des

TWI/TDI zu gelangen. Insbesondere die gewählten numerischen Größen für die Verteilungsvolumina bedürften einer fachlichen Überprüfung. Wegen der hierbei identifizierten Unsicherheiten verzichten die Autoren auf Vorschläge für die Umrechnung der PFOA/PFOS-Serumkonzentrationen in Aufnahmeschätzungen.

3.4.4 Diskussion und Bewertung

Obwohl die Literatur ganz überwiegend auf bedeutsame Assoziationen hinweist, die Effekte in unterschiedlichen Expositionsumgebungen und Regionen erhoben wurden sowie gleichgerichtete Effekte bei Kindern, Jugendlichen, Erwachsenen und bei Schwangeren gesehen werden, muss konstatiert werden, dass auf der Grundlage der überwiegend vorliegenden Querschnittstudien die Evidenzlage in Bezug zur temporalen Beziehung nicht abschließend beurteilt werden kann. Die Arbeitnehmerstudien sind durch die eingeschränkte Stichprobengröße und durch die herangezogenen Vergleichsgruppen („Healthy Worker Effekt“) nur orientierend zu verwenden. In den Längsschnitt- und Kohortenstudien zeigt sich allerdings, dass mit einer sinkenden PFOA-Körperlast die LDL-C/TC-Konzentrationen ebenfalls sinken (bzw. mit dem zunehmenden Alter stabil bleiben) [Fitz-Simon et al. 2013a; 2013b].

Die Risiken sind möglicherweise mit der genetischen Prädisposition assoziiert [Fletcher 2014]. Geschlecht und BMI bedingen möglicherweise die Effekte, siehe z.B. Jain und Ducatman [2019]. Skuladottir et al. [2015] zeigen, dass die Gesamtcholesterin-Assoziationen auch unter Kontrolle der Lebensmittelaufnahme in der Schwangerschaft (Dänemark 1988-1989, N=854, Ernährungserhebung in der 30. SSW) bestehen bleiben; die Aufnahme von Fleisch- und Fleischprodukten ist ein positiv, Gemüseverzehr ein negativ gerichteter Prädiktor für die PFOA- und PFOS-Konzentration. Die differenzierte Adjustierung am Lebensmittelverzehr ändert an den Ergebnissen der TC-erhöhend gerichteten Regressionskoeffizienten zur PFOA/PFOS~TC-Assoziation nichts.

Trotz guter Datenlage sind die Erklärungsansätze durch folgende Ursachen unsicher: Die Erhebungen der Cholesterin-Messungen und Differenzierung nach LDL-, HDL-Cholesterin sowie z.T. fehlende Angaben zum Triglycerid sind uneinheitlich, insgesamt sind kaum Zeittrends der LDL-C- und TC-Konzentration beschrieben. Der LDL-Spiegel ist in vielen Studien nur numerisch geschätzt [Friedewald et al. 1972]. Der hierdurch mögliche Fehler wird jedoch als gering eingeschätzt. Das Ausgangsniveau der TC- und LDL-C-Messungen variiert über die Studien (Region, Messmethodik) deutlich und erzwingt damit eine Relativbetrachtung innerhalb der Studien. Zur Charakterisierung der PFAS-TC/LDL-C/HDL-C-Beziehungen wurden in der Literatur unterschiedliche statistische Verfahren herangezogen (Regressionsmodelle mit logarithmierten und nicht-logarithmierten PFAS, Quantilbetrachtungen, IQR-Angaben, sowie Hazard Ratio-Modelle in der Kohortenbetrachtung); dies erschwert eine zusammenfassende Bewertung der Studien. Dabei sind vielfach numerische Angaben zu Konzentrationsquantilen und Inzidenzschätzungen von Normwert-Überschreitungen in Assoziation zu PFOA-Konzentrationen für eine Gesamtbewertung unvollständig publiziert.

Als eigenständiges Problem muss die in Bevölkerungsstudien ohne spezifische Expositionsquellen hohe Korrelation zwischen der PFOA- und der PFOS-Serumkonzentration gesehen werden. Eine gegenseitige Adjustierung verbietet sich aus methodischen Gründen, eine Zusammenfassung zu einem PFAS-Summenindikator würde mögliche Wirkungszusammenhänge möglicherweise verschleiern. Ob PFOA und PFOS gleichsinnig, additiv oder multiplikativ wirken, kann nicht entschlüsselt werden.

Gleichwohl können folgende Punkte zusammenfassend festgestellt werden: Die kontinuierliche HBM-Konzentrations-Wirkungsbeziehung ist für PFOA und PFOS nichtlinear (konkav) steigend, sie lässt sich durch Modelle mit Sättigung bei hohen Belastungen (Exponential- und Hill-Modell)

am besten anpassen. Lineare Modelle, ggf. mit logarithmierten PFOA-Konzentrationen, sind zwar einfacher zu berechnen, jedoch nur im niedrigen PFOA-Wertebereich geeignet, den gesehenen Funktionsverlauf angemessen nachzuzeichnen. Der Mechanismus, auf dessen Grundlage die Cholesterin (TC und LDL-C)-Erhöhung in Assoziation zur PFAS-Körperlast abläuft, ist noch weitgehend ungeklärt. Epidemiologische Studien können hierbei jedoch Hinweise geben, die zu einer Fokussierung tierexperimenteller Studien beitragen. Die gut belegten Hinweise aus epidemiologischen Studien sollten für die Bewertung der Assoziation zum Lipidstoffwechsel wegen der Divergenz tierexperimenteller Ergebnisse gegenüber den Ergebnissen aus Humanstudien gleichwohl zur Risikobewertung Priorität in der Bewertung haben.

3.4.4.1 Bewertung anderer Institutionen

Die ATSDR [2018] (dort Seite 40 ff.) gibt einen ausführlichen Überblick über die tierexperimentelle und epidemiologische Literaturlage und diskutiert die Evidenzlinien und Unsicherheiten detailliert. Die Studiendaten werden wie folgt bewertet: „... the results of epidemiology studies of PFOA, PFOS, PFNA, and PFDeA suggest a link between perfluoroalkyl exposure and increases in serum lipid levels, particularly total cholesterol and LDL cholesterol.“ Die Ableitung von MRLs erfolgt jedoch alleine basierend auf den tierexperimentellen Daten, weil die Unsicherheiten hinsichtlich einer Dosis-Wirkungsabschätzung und wegen möglicher Interaktionen zwischen den verschiedenen PFAS in den aktuell bewerteten epidemiologischen Studien als zu hoch angesehen werden.

EFSA [2018] hingegen begründet die numerische Ableitung eines TWI für PFOA und PFOS auf Grundlage der aus größeren epidemiologischen Studien abgeleiteten BMD-Modelle für PFAS-assoziierte Verschiebungen der TC-Konzentration. Für PFOA werden die Studien von Steenland et al. [2009], Nelson et al. [2010] und Eriksen et al. [2013] und für PFOS die Arbeiten von Steenland et al. [2009] und Eriksen et al. [2013] herangezogen. Das EFSA CONTAM Panel kommt zu dem Schluss, dass eine kausale Beziehung als wahrscheinlich einzustufen sei („In conclusion, the opinion by the CONTAM Panel is that it is likely that associations between serum PFOS and PFOA levels and serum cholesterol are causal, i.e. that increased levels of PFOS and PFOA cause increased levels of serum cholesterol.“ [EFSA 2018]): Die Cholesterin-BMD-Ableitung wird vor dem Hintergrund der Risikoerhöhung für ein resultierendes CVD-Risiko als das wesentliche Schutzziel benannt. Es wird davon ausgegangen, dass mit dem hieraus abgeleiteten TWI auch die weiteren betrachteten Endpunkte für die Gesamtpopulation (ohne Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktors) abgedeckt sind, also hinreichender Schutz gegeben ist.

Das C8-Science-Panel [2012] bewertet die Assoziation zwischen PFOA-Exposition und Hypercholesterinämie als „probable link“ (wahrscheinlicher Zusammenhang). Die Begrifflichkeit „probable link“ wird in dem juristischen Vergleich definiert, der Grundlage der umfangreichen so genannten C8-Health Study zu möglichen gesundheitlichen Folgen einer PFOA-Belastung in der Umgebung eines PFAS-emittierenden Betriebes ist¹².

Die US-EPA [U.S.EPA 2016a; US.EPA 2016b] weist auf die in epidemiologischen Studien konsistente, jedoch in der Effektstärke niedrige Erhöhung der LDL-C und TC-Konzentrationen hin, die gleichwohl in Studien eine erhöhte Rate von Hypercholesterämie (TC > 240 mg/dL) bedingt.

Im Rahmen der Ableitung von PFOA-Trinkwasser-Leitwerten bewerten Post und Gleason [2019] die Literaturlage zu PFOA als konsistenten Hinweis bezüglich Übereinstimmung der Studienergebnisse, der Stärke der Dosis-Wirkungsbeziehung inklusive von Evidenz bezüglich

¹² „A “probable link” in this setting is defined in the Settlement Agreement to mean that given the available scientific evidence, it is more likely than not that among class members a connection exists between PFOA exposure and a particular human disease.) http://www.c8sciencepanel.org/prob_link.html, zuletzt abgerufen am 27.9.19

der temporalen Beziehung zwischen Belastung und Effekteintritt. Die dokumentierte PFOA/PFOS-assoziierte Erhöhung der klinisch definierten LDL/TC-Überschreitungsrate (ICD: Hypercholesterinämie) unterstützt die Annahme einer Kausalbeziehung (“.. provides evidence of consistency, strength and dose-response, including some evidence of temporality. Associations with clinically defined hypercholesterolemia were reported in some studies. These findings provide evidence supporting a causal relationship between PFOA and serum cholesterol.”) [Post und Gleason 2019].

3.4.4.2 Populationsbezogene Risikoschätzung und Bewertung

Eine PFAS-assoziierte Überschreitung klinischer Referenzwerte für TC und insbesondere LDL-C wird als bedeutsamer Effekt betrachtet, dessen Risiko und Adversität jedoch im Einzelfall zu klären ist. Die Ableitung des HBM-II-Wertes sollte für die hier betrachteten Endpunkte (Anstieg der TC- und LDL-C-Konzentration, erhöhtes Risiko für eine Normwertüberschreitung und prognostiziertes CVD-Risiko) als Populationsrisiko bewertet werden. Um die Größenordnung eines resultierenden Bevölkerungsrisikos bewerten zu können, wurde eine bevölkerungsorientierte Risikoabschätzung durchgeführt, die im Folgenden dargestellt wird.

Die European Society of Cardiology [Piepoli et al. 2016] hat die Funktion des relativen 10-Jahres-Risikos für ein fatales kardiovaskuläres Ereignis für die Haupt-Risikofaktoren Alter, Blutdruck und Rauchen stratifiziert nach Geschlecht tabellarisch (vereinfacht und gerundet) zusammengefasst. Die Adversität dieser Größe ist unstrittig.

Abbildung 2: SCORE-Tabelle. 10 Jahres-Risiko, an einer Herz-Kreislauf-Erkrankung zu versterben, in Abhängigkeit von Blutdruck, Alter und LDL-Cholesterin-Konzentrationen.
Quelle: European Society of Cardiology 2016

Systolic blood pressure (mmHg)	Non-smoker					Smoker				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

© ESC 2016

Das Risiko steigt multiplikativ mit dem Blutdruck und dem Cholesterinspiegel, Raucher haben ein etwa doppelt so hohes Risiko wie nicht rauchende Personen [Sinning und Landmesser 2016]. Wird zusätzlich der Alters- und der Geschlechtseffekt eingerechnet, so ergibt sich eine in vier Ebenen geschachtelte Risikobetrachtung. Beispielsweise hat eine über 65-jährige Nichtraucherin mit einem diastolischen Blutdruck von 180 mm Hg und einem Cholesterinwert (gerundet) um ca. 6 mmol/l ein dreifach erhöhtes Risiko gegenüber einer gleichaltigen nichtrauchenden Frau mit einem Blutdruck von 120 mm Hg. Ein mmol/l zusätzliches Cholesterin wirkt sich in einer ungünstigen Kombination von hohem Alter und hohem Blutdruck (und noch stärker bei männlichen Rauchern) unterschiedlich stark risikoe erhöhend aus. 1 mmol/l Cholesterin entspricht etwa 38,7 mg/dl und umgekehrt 1 mg/dl entspricht 0,03 mmol/l.

Eine Verschiebung um 10 mg/dl=0,3 mmol/l wird in Bevölkerungsstudien assoziiert mit der PFOA- und PFOS-Exposition berichtet. Für die Risikobetrachtung wurde als Stichprobe die Datenbasis des Bundes-Gesundheitssurveys 1998-1999 [Bellach 1999b] gewählt. Würde die deutsche Bevölkerung nach den vorliegenden Daten zum Alter, Geschlecht, Blutdruck und Rauchverhalten auf eine Tabelle der Cholesterin-Risikoklassen verteilt, so ergäbe sich folgende Verteilung:

Tabelle 2: Empirische Verteilung der Cholesterin-Konzentration in mmol/l – Klassen entsprechend Umwelt-/ Gesundheitssurvey 1998 [Bellach 1999b]

4	5	6	7	8	Cholesterin-Klasse
3,5	18,7	33,9	27,8	16,1	% der Bevölkerung

Die resultierende Verteilung bei einem Shift um 0,52 mmol/l Cholesterin ~ 20 ng/mL PFOA ~ 20 mg/dl Gesamtcholesterin würde etwa zu der nachfolgend gezeigten Zellenbesetzung führen.

Tabelle 3: Resultierende Verteilung der Cholesterin-Konzentration in mmol/l – Klassen entsprechend Umwelt-/ Gesundheitssurvey 1998 [Bellach 1999b] nach einem Shift um 0,52 mmol/l Cholesterin.

4	5	6	7	8	Cholesterin-Klasse
0,8	8,5	28,2	33,8	28,6	% der Bevölkerung

In der höchsten Cholesterin-Risikoklasse wären statt 16 % etwa 28 % (jeweils gerundet, Zunahme 12 % ~ Risikoerhöhung um ca. 78%), in der zweithöchsten Risikoklasse 34 % statt 28 % (jeweils gerundet, Zunahme 6 % ~ Risikoerhöhung um ca. 22%) zu sehen. Da die Risikozunahme direkt proportional zur PFOA- bzw. PFOS-Belastung ist, müsste eine Risikobegrenzung, und damit der HBM-II-Wert, mindestens unter etwa der Hälfte des hier verwendeten Startwertes von 20 ng/mL PFOA/PFOS liegen, um eine Risikobegrenzung für die Bevölkerung unter 10% zu erreichen. Da sich diese Risikobetrachtung jedoch alleine auf die erwachsene Bevölkerung bezieht, kann diese Analyse nur als Teil einer Gesamtbewertung angesehen werden. Rappazzo et al. [2017] fassen die Literatur für die Gruppe der Kinder zusammen.

Der Bericht des European Atherosclerosis Society Consensus Panel [Ference et al. 2017] bekräftigt eine kausale Rolle insbesondere des LDLs für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD). Okuyama et al. [2018] und Ravnskov et al. [2018] diskutieren diese Position kritisch vor dem Hintergrund der Anwendung von Statinen in der Primärprävention und in Bezug zu offenen Forschungsfragen. Eine Unterscheidung zwischen den Gesamtcholesterin- und den LDL-Cholesterinergebnissen ist für die klinische Forschung wesentlich. Für die Risikobetrachtungen ist sie jedoch weniger relevant, da beide Indikatoren des Cholesterinstoffwechsels (z.B. in den Daten des deutschen Gesundheits- und Umweltsurveys 1998/1999, [Bellach 1999a]) sehr hoch (Spearman's Rangkorrelation ~ 0,9) korreliert sind. Daher kann auch die prädiktive Funktion für Gesundheitsrisiken des Gesamtcholesterins nicht deutlich niedriger sein als auf der Grundlage von LDL-Messungen. Nicht alle epidemiologischen Studien haben bereits LDL-C als den wesentlichen Risikofaktor analysiert, dies gilt insbesondere für ältere Arbeiten. Der gewählte Endpunkt LDL-C ist in den betrachteten Studien i.d.R. eine abgeleitete Größe, die aus der gemessenen Gesamtcholesterin (TC)-, der gemessenen HDL-C-

und der Triglycerid-Konzentration abgeleitet wird. Hierbei wird in den hier relevanten epidemiologischen Studien und in der labormedizinischen Praxis seit den 70er Jahren die Friedewald-Formel [Friedewald et al. 1972; de Cordova und de Cordova 2013] $LDL-C = \text{Gesamtcholesterin} - \text{Triglyceride}/5 - HDL-C$ angewandt¹³. Die Vernachlässigung der interindividuellen Variation [Kang et al. 2017] durch die Wahl eines festen Faktors 5 für den Triglycerid-Anteil [Balder et al. 2017] reduziert jedoch die Varianz der geschätzten LDL-Werte und senkt damit eher die Chance der Identifikation von bestehenden Assoziationen.

Der POD für eine HBM-II-Ableitung müsste auf der Grundlage einer Risikosteigerung von 5-10 % für TC-Normwertüberschreitungen unter Berücksichtigung der Unsicherheiten für Kinder und Jugendliche bei Werten um 10 ng/mL für PFOA liegen. Gleiches gilt für einen PFOA-assoziierten kontinuierlichen Anstieg des LDL-C-Spiegels. Für PFOS zeigen sich signifikante Effekte in den Studien bei etwa 20-30 ng/mL, also dem Bereich, der den entsprechenden BMD/BMDL_{5%}-Analysen der EFSA [2018] entspräche - eigene BMD-Analysen zu PFOS weisen auf der gleichen Datenbasis jedoch auf einen niedrigeren PFOS-Wertebereich unter 20 ng/mL.

Aus den Daten der bevölkerungsbezogenen NHANES-Surveys ergeben sich in einer Gesamtbetrachtung des Zeitraumes 2003-2014 [Dong et al. 2019] bei sinkenden PFOA/PFOS-Konzentrationen PFOA- und PFOS-assoziierte Anstiege des TC um 1,5 (95 % KI: 0,2-2,8) mg/dl TC pro ng/mL PFOA und 0,4 (95 % KI: 0,06-0,6) mg/dl TC pro ng/mL PFOS. Die Autoren berechnen als entsprechende BMD/L_{10%}-Werte folgende Größen, für PFOA eine $BMD_{10\%} = 10,5$ ng/mL und $BMDL_{10\%} = 5,6$ ng/mL sowie für PFOS eine $BMD_{10\%} = 44,2$ ng/mL und $BMDL_{10\%} = 24,1$ ng/mL. Die Größenordnung der Abschätzung stimmt näherungsweise für Begrenzungen bei einer 5 %-Erhöhung des TC-Mittelwertes (Mittelwert z.B. in der C8-Studie bei etwa 200 mg/dl) überein.

Ein Wert in diesem Bereich würde einer Begrenzung entsprechend der oben aufgeführten populationsbezogenen Risikoabschätzung genügen.

Bei den epidemiologischen Studien muss den Ergebnissen der Studie von Frisbee et al. [2010] besondere Beachtung gegeben werden, da die Studie mit 12.476 Teilnehmern im Kindes- und Jugendalter, durchgeführt im standardisierten Verfahren der C8-Studie, als gut qualitätsgesichert einzustufen ist. Für Kinder und Jugendliche weisen die Ergebnisse sowohl bei einer Betrachtung der kontinuierlichen TC/LDL-C-Daten wie auch bei einer Betrachtung des Risikos für die Überschreitung klinischer Referenzwerte auf eine deutliche expositionsassoziierte Risikosteigerung für beide Substanzen. Aus den Quintilkontrasten für eine 5 %-Steigerung der Überschreitungsrisiken der klinischen TC- und LDL-C-Referenzwerte wären HBM-II-Werte im Bereich 5-10 ng/mL zu wählen. Für beide Substanzen wäre ein niedrigerer Wert bei Berücksichtigung der statistischen Unsicherheit (oberer Wert der Konfidenzintervalle) zu wählen. Eine vergleichbare Bewertungsgrundlage würde sich (bei den gleichen Problemen mit dem Referenzbereich) aus der Gesamtstichprobe der C8-Studie ergeben (PFOA: 19,4 ng/l, PFOS: 16,2 ng/mL), allerdings wiederum bei einem Anstieg des Risikos um ca. 20 % im 2.Quantil.

Es zeigt sich methoden- und studienabhängig ein Wertebereich für PFOA von etwa 6 – 20 ng/mL und für PFOS von etwa 11- 25 ng/mL für eine um 5 % höhere TC- bzw. LDL-C-Konzentration sowie für ein erhöhtes Risiko der Überschreitungsrates für die klinischen Referenzwerte. Die BMD-Analysen der kontinuierlich betrachteten Indikatoren weisen für PFOA auf die niedrigsten PODs, für PFOS die Quintilkontraste. Tierexperimentelle Ergebnisse weisen in eine vergleichbare Größenordnung. Eine Analyse des Populationsrisikos für erwartete Herz-

¹³ Sofern die Chylomikronen- oder die Triglyceridkonzentrationen nicht über 400 mg/dl (> 4,5 mmol/l) liegen, darf die Formel angewandt werden.

Kreislaufeffekte in Assoziation zur PFOA/PFOS-Serumkonzentration weist für Erwachsene auf eine vergleichbare Größenordnung (etwa 10 ng/mL für PFOA und 20 ng/mL für PFOS). Die Einordnung dieses gesundheitlichen Endpunktes erfolgt in Kap. 4 zusammen mit einer Bewertung verbleibender Unsicherheiten.

Bezüglich der tierexperimentellen Studien wird empfohlen, der Bewertung von NJDEP [2019a, b] zu folgen, die basierend auf der PFOA- und PFOS-assoziierten Zunahme der Lebergewichte für PFOA einen Wert von 14,5 ng/mL (entspr. einer RfD von 1,8 ng/kg_{KG}/d) und für PFOS einen Wert von 23 ng/mL (entspr. einer RfD von 2,0 ng/kg_{KG}/d) vorschlagen. Diese Daten liegen in einer ähnlichen Größenordnung und stützen die aus epidemiologischen Studien abgeleiteten Werte.

3.5 Diabetes mellitus Typ II

Tierexperimentelle Befunde zu prädiabetischen Veränderungen wurden in verschiedenen Arbeiten, vor allem bei PFOS, berichtet. Diese sind in den Abschnitten 3.4.1 und 3.4.2 dargestellt.

Typ-2-Diabetes (ICD 10: E11.-, siehe IQN/KVNO [2012], Abkürzung T2D) ist eine nicht übertragbare Erkrankung überwiegend des Erwachsenenalters. In Deutschland leiden insgesamt circa 7,2 Prozent der Erwachsenen im Alter von 18 bis 79 Jahren an Diabetes mellitus, etwa 90 bis 95 Prozent davon sind an Typ-2-Diabetes erkrankt. Die Prävalenzrate nimmt mit dem Alter für beide Geschlechter zu [Hauner und Köster 2003], dieser Anstieg entspricht bis zum ca. 70. Lebensjahr eher einem exponentiellen als einem linearen Verlauf. Jugendliche haben in Deutschland seltener einen Typ-2-Diabetes (ca. 2 Prozent). Das Alter der Erstdiagnose verschiebt sich allerdings hin zu jüngeren Jahrgängen [BMG 2018], national und international nimmt die Prävalenz seit den 80er Jahren zu [de Boer et al. 2011; Heidemann et al. 2016; Zhou et al. 2016; Tönnies et al. 2019].

Die Identifikation möglicher Risikofaktoren für die Inzidenz- und Prävalenz des T2D hat vor dem Hintergrund der hohen, über die vergangenen Jahrzehnte angestiegenen bzw. stagnierenden Raten [Zhou et al. 2016] und wegen der erheblichen Belastungen durch die Komorbidität, die Folgeerkrankungen und durch die erhöhte Mortalität eine hohe gesundheitspolitische Priorität [DDG 2018]. Die Prüfung einer möglichen Assoziation der Erkrankungsrisiken zur PFOA- und PFOS-Exposition und Körperlast hat daher ebenfalls einen hohen Stellenwert.

Aus den Arbeitnehmer-Studien [Leonard et al. 2007; 2008; Lundin et al. 2009; Steenland und Woskie 2012; Raleigh et al. 2014] kann überwiegend eine Steigerung des Diabetes-bedingten Mortalitätsrisikos abgeleitet werden, für eine Analyse der PFAS-Assoziation zur Inzidenz und Prävalenz ist i.d.R. die Power der Arbeitnehmerstudien zu gering. Weiterhin sind Vorbehalte bezüglich der Vergleichsgrundlagen (Healthy Worker-Effekte im Vergleich zu Gesamtpopulationsdaten) der Studien und insbesondere der Dokumentationsgenauigkeit der Todesursache „Diabetes“ in den amtlichen Todesbescheinigungen kritisch zu berücksichtigen.

In der vom Stichprobenumfang größten Studienpopulation, der C8-Studie [Frisbee et al. 2009] wurden mit unterschiedlichen Untersuchungsansätzen und Teilstichproben [Anderson-Mahoney et al. 2008; MacNeil et al. 2009; Karnes et al. 2014; Conway et al. 2016; 2018; Honda-Kohmo et al. 2019] uneinheitliche, aber in der Tendenz eher protektive bzw. U-förmige Assoziationen der T2D-Prävalenz zur PFOA-Körperlastschätzung berichtet. Die PFOA-Serumkonzentration lag im geometrischen Mittel bei etwa 37 ng/mL, bei erheblicher Streubreite (aM=78, SD=125 ng/mL, Studienpopulation > 65 Tausend Teilnehmer*innen mit PFAS-Messungen und Daten zur gesundheitlichen Situation). Problematisch an diesen Studien ist, (a) dass die Körperlast retrospektiv aus Angaben der Wohnbiographie unter Anwendung von Annahmen u.a. von durchschnittlichen Trinkwasser-Verzehrmengen geschätzt wurde, (b) dass

die T2D-Diagnosen überwiegend auf Eigenangaben beruhen und die Differenzierung der Diabeteserkrankungen [Conway et al. 2016; 2018] z.T. sehr ungenau ist sowie (c), dass i.d.R. keine unbelastete Referenzgruppe als Vergleichsgrundlage vorliegt. Die Anlage der C8-Studie ist mit den Hauptuntersuchungen und Befragungen der Teilnehmer, durchgeführt etwa 2005/2006 im Querschnittsdesign, für die intendierte Beschreibung der gesundheitlichen Situation der hoch exponierten Bevölkerung angemessen. Für eine retrospektive Analyse möglicher resultierender PFOA-Risiken und Inzidenzen ist sie jedoch nur eingeschränkt heranzuziehen. Kritisch muss angemerkt werden, dass bei der Adjustierung in den T2D-Regressionsmodellen der C8-Studie z.T. auch mögliche Wirkungsendpunkte (z.B. Serumlipid-Konzentration, Diabetes-assoziierte Einschränkungen der Nierenfunktion) als erklärende Größen (Prädiktoren der Regressionsmodelle) verwendet wurden [Conway et al. 2016; 2018]. Dies senkt die Chance existierende Assoziationen zu identifizieren erheblich. Die Nachfolgestudie von Karnes et al. [2014], basierend ebenfalls auf der C8-Studienpopulation, hat in einer Nachfolgeuntersuchung 2008-2011 die Krankheitsbiographien von 32254 Bewohnern und Arbeitnehmern zurückreichend bis zum 20. Lebensjahr erhoben, hierbei wurden 4434 Angaben für eine Diabetes-Typ-II-Erkrankung (4129 validierte Fälle) identifiziert. Für alle Teilnehmer*innen wurde die kumulative PFOA-Exposition retrospektiv aus der Biographie geschätzt. Das Risiko für eine Diabetes-II-Inzidenz wurde unter Kontrolle der demographischen Angaben und Adjustierung für eine familiäre Diabeteshäufigkeit in einem Cox-Regressionsmodell geschätzt. Diese Studie zeigt wie die Studie von MacNeil et al. [2009] keine Assoziation zwischen der hier kumulativ betrachteten PFOA-Exposition und dem Inzidenzrisiko. Eine stärkere Abschichtung der PFOA-Körperlastdaten im unteren Bereich der Körperlasten wird im Zusammenhang mit der T2D-Prävalenz nicht berichtet, wäre jedoch möglich und fachlich angemessen gewesen. Da die Studienergebnisse durchgehend auf einer Schätzung und nicht auf einer Messung der PFOA-Serumkonzentrationen beruhen, werden die Ergebnisse nur bedingt in die Gesamtbewertung einbezogen.

In vorliegenden Querschnittuntersuchungen wurden folgende Hinweise gesehen: Sussman et al. [2016] zeigen in einer kleinen Studie (N=571) auf deutlich niedrigeren PFOA/PFOS-Serumkonzentrationen für PFOA eine Tendenz sinkender T2D-Prävalenz, während für PFOS eine hoch signifikante Risiko-Steigung (OR=3,4; $p < 0,01$) gezeigt wird. Melzer et al. [2010] untersuchten die Selbstangaben des NHANES-Datensatzes 1999-2006 zum T2D und sahen in der Gesamtauswertung keine Hinweise auf eine Assoziation. He et al. [2018] untersuchten die Daten des NHANES 2003-2012 differenziert nach Geschlecht und berichten über ein monoton ansteigendes T2D-Prävalenz-Risiko bei Männern bei einer Risikoverdoppelung oberhalb einer PFOA-Konzentration von ca. 3 ng/mL. In der Gruppe der Frauen steigt das Risiko (OR ~ 1,5) zwar ebenfalls an, erreicht aber keine statistische Signifikanz.

Die Auswertungen des amerikanischen Diabetes Prevention Program (DPP) [Cardenas et al. 2017] wurden sowohl im Querschnitt (Studieneingang: 1996 - 1999) und im Längsschnitt (3 Jahre) berichtet. Untersucht wurden Personen (N= 957) mit einem erhöhten T2D-Risiko (Alter > 25, höherer BMI, hoher Glukosespiegel). Im Längsschnitt zeigen die Autoren keine Erhöhung der T2D-Inzidenz in Assoziation zu PFOA und PFOS, jedoch für Sb-PFOA (HR=1,1; 95 % KI=1,0; 1,23). In der Querschnitt-Analyse der Daten aus der Eingangsuntersuchung zeigen die Autoren signifikante Hinweise auf eine PFOA- und PFOS-assoziierte Veränderung der Glukose-Insulin-Homöostase (HOMA-IR ↑, HOMA-b ↑, HbA1c ↑). Die Studie demonstriert in einer standardisiert durchgeführten Erhebung im Rahmen der Erstuntersuchung einer Kohorte T2D-Risiko-behafteter Personen, dass Indikatoren einer Störung der Glucose/Insulin-Homöostase mit der PFAS-Serumkonzentration assoziiert sind. Die Studie zeigt aber auch, dass ein Beobachtungszeitraum von ca. drei Jahren zur Bewertung einer PFAS-Assoziation zur T2D-Inzidenzrate (21% = 204 Fälle insgesamt) nicht ausreicht.

In den Längsschnitt- bzw. Kohorten-Studien zeigte sich folgendes Bild: Lind et al. [2014] zeigen in ihrer Studie von älteren Personen (ca. 70. Jahre), dass zwar die Insulinresistenz (HOMA-IR) nicht mit den PFOA- und PFOS-Serumkonzentrationen abnimmt, weisen aber für PFOA und PFNA auf einem vergleichsweise niedrigen Expositionsniveau (Median $Md_{PFOA}=3,3$ ng/mL) auf eine nicht-lineare signifikant steigende Beziehung hin. Ohne die Einbeziehung eines quadratischen Altersterms sind die Ergebnisse nicht signifikant. Mit Berücksichtigung des Terms „Alter²“ wird die Assoziation signifikant. Diese Erweiterung der Regressions-einflussgrößen um einen quadratischen Steigungskoeffizienten ($b_1 * \text{Alter}^2$) des T2D-Risikos erscheint hier generell sinnvoll, da die Prävalenzrate bis etwa zum 70. Lebensjahr stärker als linear mit dem Alter zunimmt. Diese Adjustierung wäre auch in den anderen Studien angemessen gewesen.

In einer kleineren Fall-Kontrollstudie (124 inzidente Fälle), eingebettet in eine Kohorte [Donat-Vargas et al. 2019], zeigte sich im adjustierten Regressionsmodell keine Assoziation zwischen der PFOA-/PFOS-Körperlast ($Md_{PFOA}=2,8$; IQR: 2,2-3,6 ng/mL; $Md_{PFOS}=20$; IQR: 16-27 ng/mL) und der T2D-Inzidenz, wobei für PFOA in weniger adjustierten Modellen in der Tendenz ein protektiver Effekt erkennbar wurde.

Die zentrale Kohortenstudie dieser Bewertung, auf deren ausstehende Ergebnisse bereits ATSDR [2018] hinwies, ist die prospektive amerikanische Nurses' Health Study II [Sun et al. 2018]. In der 1989 aufgesetzten Kohorte wurden 116.430 Krankenschwestern über den Beobachtungszeitraum 2000-2011 verfolgt und 793 inzidente T2D-Fälle validiert festgestellt. Die PFAS-Serummessungen erfolgten in den 90er Jahren. Die statistische Analyse erfolgte im Rahmen einer Matched-Case-Control-Studie. Jedem Fall wurde aus der Gesamtkohorte eine altersgleiche und bezüglich der Haupteinflussfaktoren (Untersuchungsmonat, Messbedingungen der Blutglukosebestimmung, Menopause-Status, usw.) ähnliche Kontrolle zugeordnet. In der konditionalen logistischen Regression sind daher entsprechende Adjustierungsmerkmale nicht mehr relevant und werden nicht aufgenommen. In die Analyse wurden allerdings zusätzlich wesentliche Einflussfaktoren als Confounder einbezogen, die für Fälle und Kontrollen gleichermaßen als wirksam angesehen werden. Die mediane PFOA-Serumkonzentration lag bei den inzidenten Fällen bei $PFOA_{Median}=4,96$ ng/mL (IQR: 3,70–6,67) und bei den Kontrollen $PFOA_{Median}=4,57$ ng/mL (IQR: 3,35–6,16), der Unterschied ist signifikant ($p<0,001$). Die mediane PFOS-Serumkonzentration lag bei den inzidenten Fällen bei $PFOS_{Median}=35,7$ (IQR: 26,4–48,3) ng/mL und bei den Kontrollen bei $PFOS_{Median}=33,1$ (IQR: 23,3–46,8) ng/mL, der Unterschied ist ebenfalls signifikant ($p=0,003$). Die Rangkorrelation der Serumkonzentrationen zwischen beiden Substanzen beträgt $r_{PFOA\sim PFOS} = 0,58$. In der erweitert adjustierten Modell-Regressionsanalyse ebenso wie im direkten Vergleich zeigt sich ein steigendes hoch signifikantes Inzidenzrisiko mit einer höheren PFOA- und PFOS-Serumkonzentration sowohl im Vergleich der Tertile, im Trendtest und in der kontinuierlichen log₁₀-PFOA/PFOS-Regressionsanalyse.

Für die PFOA-Serumkonzentrationen wird der Kontrast zwischen dem Referenztertil (1-3,8 ng/mL) und dem dritten Tertil (> 5,5 ng/mL, Median = 7,4 ng/mL) bei einer OR = 1,54 (95 % KI: 1,04-2,28) signifikant ($p_{Trend}=0,03$). Die Steigerung des Inzidenz-Risikos, bewertet am Regressionskoeffizienten $\beta(\log_{10}(PFOA)) = 1,24$ (95 % KI: 1,06-1,45), ist ebenfalls hoch signifikant ($p=0,009$). Ein Risikoanstieg um 50% ist für eine Normwertfestlegung zu hoch. Einer 5 %-Steigerung des Risikos (Standard 1.Tertil) als PFOA-POD-Maßstab entspräche dabei ein PFOA-Wert von etwa 7 (95 % KI: 5,3- 9,8) ng/mL, einer 10%-Steigerung etwa 7,7 (95 % KI: 5,7-10,9) ng/mL. Würde der Quantilmedian des signifikanten Tertils als Maßstab gewählt, ergäbe sich ein POD_{HBM-II} von 7,4 ng/mL.

Für die PFOS-Serumkonzentrationen in der Sun et al. [2018]-Studie wird der Kontrast zwischen dem Referenztertil (6-23,3 ng/mL) und dem zweiten Tertil 26,3-41,4 ng/mL, Median=33,1 ng/mL) im voll adjustierten Modell bei einem OR = 1,63 (95 % KI: 1,25; 2,12) signifikant ($p_{Trend}=0,02$). Die Steigerung des Inzidenz-Risikos, bewertet am Regressionskoeffizienten $\beta(\log_{10}(PFOA)) = 1,15$ (95 % KI: 0,98-1,35), weist nur auf einen Trend ($p=0,08$), da kein weiterer Risikoanstieg vom zweiten zum dritten Tertil bei einem sehr großen PFOS-Wertebereich insgesamt vorliegt. In diesem Fall sind die Wahl eines sehr weit gestreuten Referenz-Tertils, das erst bei ca. 6 ng/mL beginnt und damit das Fehlen einer unbelasteten Referenzgruppe problematisch. Da eine Steigerung des Inzidenzrisikos um ca. 63% zwischen dem Referenzquartil und dem 2.Quartil für eine Normwertfestlegung deutlich zu hoch ist, muss eine Interpolation in den niedrigen Wertebereich erfolgen. Einer 5 %-Steigerung des Inzidenz-Risikos entspräche in diesem Datenbestand ein PFOS-Wert von etwa 8,2 (95 % KI: 6,0; 12) ng/mL, einer 10%-Steigerung etwa 9,1 (95 % KI: 6,5, 13) ng/mL. Durch das sehr weite Referenztertil müsste der POD_{HBM-II} als Tertilkontrast bei ca. 33 ng/mL liegen. Letzteres wäre aber alleine der HBM-Ableitungsmethodik bei einer nicht differenzierten Datenbeschreibung geschuldet. Die Wahl des Quantilmedians von 33 ng/mL als POD bei einem entsprechenden OR=1,5 (95 %-KI: 1,16-1,94) wäre bei einem Wertebereich des ersten signifikanten Tertils von 26-41 ng/mL schwer zu begründen.

Die Studienergebnisse von Sun et al. [2018] sind wegen der besonderen Qualität der Studie (prospektive Kohortenstudie mit gesunden Frauen zum Zeitpunkt der Aufnahme, hohe Anzahl von Teilnehmerinnen mit guter Beteiligungsrate, Diagnosevalidierung und Auswertung als Matched-Case-Control-Studie) als gut gesichert zu bewerten.

In der Gesamtschau der Literatur zum Typ 2-Diabetes zeigt sich in den Querschnittstudien ein uneinheitliches Bild. Die Arbeitnehmerstudien geben Hinweise auf eine Assoziation zwischen der PFOA-Belastung und Diabetes als Todesursache. Die C8-Studien zeigen wegen der methodischen Einschränkungen kein ohne Zusatzannahmen interpretierbares Ergebnis. Die Auswertungen des NHANES-Surveys weisen auf eine erhöhende PFOA-Assoziation ab etwa 3 ng/mL PFOA, die in der Gruppe der Männer signifikant wird. Das Diabetes Prevention Program zeigt Hinweise auf eine Assoziation zu Indikatoren des Insulinstoffwechsels bei der Eingangsuntersuchung, nicht jedoch Assoziationen in der 3-Jahres-Beobachtungsphase. Die prospektive amerikanische Nurses' Health Study II weist dagegen in einer großen Kohorte auf signifikante Assoziationen, die für PFOA und PFOS im 3.Tertil signifikant sind. Aus der berichteten (\log_{10})-Risikosteigerung ergibt sich für PFOA ein HBM-II-Wert von etwa 7-8 ng/mL, für PFOS ein HBM-II-Wert von etwa 8-9 ng.

Für Kinder und Jugendliche kann wegen fehlender Information keine Aussage getroffen werden, da keine belastbaren Studienergebnisse vorliegen und das Inzidenz-Risiko, und damit die Untersuchung einer möglichen Assoziation gegenüber Erwachsenen deutlich geringer ist. Für Männer ist die Datenlage ebenfalls als sehr eingeschränkt zu bewerten, für sehr hoch exponierte Arbeitnehmer zeigt sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko, in einer NHANES-basierten Bevölkerungsstudie Signifikanz ab 3 ng/mL. Die Datenlage wird daher nicht als ausreichend für die Ableitung eines HBM-II-Wertes für Männer angesehen. Für Frauen ist ein Anstieg des Inzidenzrisikos in Assoziation zur PFOA- und PFOS-Belastung als gut belegt einzustufen. Die Sichtung der gesamten Datenlage legt die Wahl eines POD_{HBM-II} in der Größenordnung von etwa 7 ng/mL PFOA und 8 ng/mL PFOS nahe.

3.6 Weitere Endpunkte

PFOA und PFOS werden mit unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkten in Verbindung gebracht. Insbesondere innerhalb der letzten 10 Jahre sind zahlreiche Untersuchungen durchgeführt und publiziert worden.

Im Rahmen der Ableitung des HBM-I-Wertes [HBM-Kommission 2018] wurden die folgenden Effekte geprüft: Fertilität und Schwangerschaft, Schwangerschaftsgestose, Geburtsgewichte der Neugeborenen, Lipidstoffwechsel, Immunität nach Impfung, immunologische Entwicklung, Hormonelle Entwicklung, Alter bei Pubertätseintritt/Menarche, Schilddrüsenstoffwechsel, Eintritt in die Menopause.

In der vermutlich weltweit größten umweltmedizinischen Studie zu PFOA, der so genannten C8-Studie (<http://www.c8sciencepanel.org/c8health.html>), wurden die folgenden Assoziationen als „probable links“ identifiziert: Hypercholesterinämie, Colitis ulcerosa, Schilddrüsenenerkrankung, Hodenkrebs, Nierenkrebs und Schwangerschafts-assoziierte Hypertonie/Präeklampsie. Es sei darauf hingewiesen, dass die Bezeichnung „probable link“ eine vor dem Hintergrund der juristischen Bewertung der Untersuchungsergebnisse definierte Formulierung darstellt. Eine direkte Ableitung von HBM-Werten oder anderen regulatorischen Konzentrationen ist daraus nicht möglich. Eine detaillierte Übersicht der Studienlage findet sich auch in der Stellungnahme der ATSDR [2018].

Die Auswahl der hier zur Bewertung herangezogenen Indikatoren erfolgte in Abstimmung mit der HBM-Kommission und orientierte sich an der gesehenen Bedeutung der möglichen Effekte (u.a. möglicher Anstieg eines PFOA/PFOS-assoziierten Populationsrisikos, Adversität der möglichen Effekte, Diskussion in den internationalen Regulierungsorganisationen) und an der wissenschaftlichen Datenlage. Mit Blick auf die durch die HBM-Kommission im Zusammenhang mit der Festlegung von HBM-I-Werten untersuchten Endpunkte wurde eine Auswahl getroffen, von deren Bewertung eine risikoabdeckende Gesamtbewertung erwartet werden kann.

3.7 Kanzerogenität

3.7.1 PFOA

Unter PFOA-Belastung wurden verschiedene Tumorarten gefunden, Leberzelladenome, Adenome der Leydig-Zellen im Hoden sowie Azinuszelltumore im Pankreas.

Hepatozelluläre Adenome wurden in zwei Untersuchungen an Ratten gefunden, die PFOA mit dem Futter bekommen hatten. In der ersten Arbeit [Biegel et al. 2001] trat eine erhöhte Rate (13% bei exponierten männlichen Tieren vs. 3% bei Kontrollen) nach zweijähriger Fütterung mit 300 mg PFOA/kg Futter (entsprechend etwa 20 mg/kg KG) auf. In der anderen Studie [Butenhoff et al. 2012b] kam es zu nicht signifikant erhöhten Tumorinzidenzen in der höheren Dosisstufe nach einer PFOA-Belastung (0; 30 oder 300 mg/kg Futter) von zwei Jahren (M: 10% vs. 6% bei den Kontrollen; W: 2% vs. 0% bei den Kontrollen).

In einer Untersuchung an CD-1-Mäusen sowie 129/Sv-Wildtyp und 129/Sv-PPAR α -null-Mäusen, die pränatal mit PFOA belastet waren (0; 0,01; 0,1; 0,3; 1 oder 5 mg/kg KG), traten im Alter von 18 Monaten hepatozelluläre Adenome bei PFOA-exponierten CD-1- und 129/Sv-PPAR α -null-Mäusen, nicht aber bei Kontrollen und beim Wildtyp auf [Filgo et al. 2015]. Diese Arbeit war allerdings im Hinblick auf eine Untersuchung allgemeiner hepatotoxischer Wirkungen geplant und nicht speziell als Kanzerogenitätsstudie.

Außerdem traten in der Untersuchung von Butenhoff et al. [2012b] dosisabhängig Mammatumore auf, die als lobuläre Hyperplasien beschrieben wurden (hierbei handelt es sich

um die Veröffentlichung älterer Daten eines Auftragslabors aus dem Jahr 1987). Doch ergab die Revision dieser Befunde durch eine Arbeitsgruppe, dass die Pathologie eher Fibroadenomen und nicht Neoplasmen entspricht [Hardisty et al. 2010].

Darüber hinaus fand sich in der Arbeit von Biegel et al. [2001] eine signifikant erhöhte Rate von Leydig-Zell-Adenomen (11% vs. 3% bei den Kontrollen). In der Studie von Butenhoff et al. [2012b] war die Inzidenz dieser Tumore ebenfalls erhöht (nach einem Jahr: Kontrollen: 0%, 30 mg: 4%, 300 mg: 14%). Diese erhöhten Raten bestätigten sich nach zwei Jahren Studiendauer.

Ferner traten in der Untersuchung von Biegel et al. [2001] Azinuszelltumore im Pankreas auf (11% vs. 0% bei den Kontrollen). Bei Butenhoff et al. [2012b] wurde dies nicht beobachtet, doch traten Hyperplasien von Azinuszellen in den PFOA-belasteten Gruppen auf. Eine Reevaluation der Daten beider Studien ergab übereinstimmend, dass die Dosierung von 300mg/kg Futter zu einer erhöhten Inzidenz von proliferativen Läsionen der Azinuszellen führte [Caverly Rae et al. 2014]. Einige dieser Läsionen entwickelten sich zu Adenomen (so bei Biegel et al. [2001], nicht aber bei Butenhoff et al. [2012b]).

Eine neue Arbeit untersuchte karzinogene Wirkungen von PFOA in einer chronischen Studie über 2 Jahre an Ratten (NTP 2019a). Dabei wurden trächtige Ratten mit dosiertem Futter (1. Studienteil 0; 150 oder 300 mg PFOA/kg, Futter 2. Studienteil 0 oder 300 mg PFOA/kg Futter) von GD6 bis PND21 ernährt, um die perinatale Phase mit zu erfassen. Männliche Nachkommen erhielten danach Futter mit den Dosierungen 0; 20; 40 oder 80 mg PFOA/kg Futter, während weibliche Nachkommen mit 0; 300 oder 1000 mg PFOA/kg Futter weiter belastet wurden, da es bekanntermaßen deutliche kinetische Unterschiede hinsichtlich der PFOA-Elimination zwischen männlichen und weiblichen Ratten gibt. Bei den männlichen Ratten wurden am Schluss der Studie dosisabhängig vermehrt hepatozelluläre Adenome gefunden, die gleichermaßen bei Tieren mit rein postnataler und mit peri- und postnataler Belastung auftraten. Bei peri- und postnataler Belastung wurden in der höchsten Dosisstufe (300/80) zusätzlich hepatozelluläre Karzinome gefunden. Bei weiblichen Ratten wurden vereinzelt hepatozelluläre Adenome unter allen Belastungsbedingungen beobachtet sowie ebenfalls Adenokarzinome im Uterus. Bei beiden Geschlechtern traten im Pankreas Adenome und Adenokarzinome der Azinus-Zellen auf, die bei männlichen Tieren bei beiden Belastungszeiträumen häufig und bei den weiblichen Ratten seltener auftraten. Aus diesen Ergebnissen folgerte das NTP, dass bei PFOA-belasteten männlichen Tieren eine klare Evidenz für karzinogene Aktivität besteht (*clear evidence for carcinogenic activity*), während es bei weiblichen Tieren einige Evidenz für karzinogene Aktivität gibt (*some evidence for carcinogenic activity*) (NTP 2019a). Bei weiblichen Nachkommen lagen im Alter von 16 Wochen die PFOA-Konzentrationen im Plasma bei 20,4 µg/mL Plasma in der Gruppe mit ausschließlich postnatal 300 mg PFOA/mg Futter (0/300) und bei 20,8 µg/mL in der 150/300-Gruppe. Die höhere postnatale Belastung mit 1000 mg/kg Futter ergab Werte von 72,3 (0/1000) und 70,2 µg/mL (300/1000). Deutlich höher waren die inneren Belastungen bei männlichen Ratten, die Werte von 223 bis 243 µg/mL in den Gruppen mit einer postnatalen Belastung von 300 mg/kg Futter aufwiesen. Die postnatale Belastung mit 20; 40 oder 80 mg/kg Futter führte im Alter von 16 Wochen zu Plasmakonzentrationen von entsprechend 78-81; 117-131 und 144-160 µg/mL. Erwartungsgemäß war lediglich die postnatale Belastung für die Plasmakonzentration im Alter von 16 Wochen von Bedeutung.

Die tumorpromovierende Wirkung von PFOA wurde in zwei Studien nach Initiation mit N-Nitrosodiethylamid (200 mg/kg KG) an Wistar-Ratten geprüft [Abdellatif et al. 1990; 1991]. In einer der Arbeiten erhielten die Tiere zwei Wochen nach dieser Behandlung für 46 Wochen Futter mit 500 mg Phenobarbital/kg Futter (0,05 %) oder 150 oder 200 mg PFOA/kg Futter (0,015 oder 0,02%). In der anderen Arbeit wurde zusätzlich zu N-Nitrosodiethylamid 2-

Azetylaminofluoren (300 mg/kg Futter) für 2 Wochen gefüttert und nach einer Woche einmalig Tetrachlorkohlenstoff (2 mL/kg KG) oral verabreicht. Eine Woche nach Ende der Fütterung mit 2-Azetylaminofluoren erhielten die Tiere eine Diät mit Phenobarbital (500 mg/kg Futter) oder PFOA (150 mg/kg Futter) für 23 Wochen. Die PFOA-belasteten Ratten zeigten im Vergleich zu Kontrollen erhöhte Inzidenzen hepatozellulärer Karzinome, in der ersten Arbeit nur bei 200 mg PFOA/kg Futter [Abdellatif et al. 1990].

Der Mechanismus karzinogener Wirkungen von PFOA ist noch nicht geklärt [US.EPA 2016c]. Bislang sind die Hinweise auf eine genotoxische Wirkung von PFOA nicht eindeutig [IARC 2017]. Bakterielle Tests ergaben überwiegend negative Befunde. Dagegen wurden in Comet-Assays dosisabhängige DNA-Schädigungen in einigen Zellmodellen und teilweise DNA-Addukte gefunden (Wielsøe et al. 2015; Yahia et al. 2016; Yao et al. 2005), während in anderen Modellen keine Veränderungen auftraten (Jacquet et al. 2011; Lindemann et al. 2012). Dasselbe gilt für den Mikronukleustest, bei dem auch positive (Yao et al. 2005) und negative Ergebnisse (Buhrke et al. 2013) bei verschiedenen Zellkulturen berichtet wurden. Eine neue Untersuchung des NTP (2019b) bestätigte negative Befunde in einem Bakterienmodell, während vermehrt Retikulozyten im Blut von subchronisch exponierten männlichen, nicht aber weiblichen Ratten gefunden wurden.

Einige Autoren meinen, dass die Lebertumoren auf einer PFOA-induzierten Peroxisomen-Proliferation und auf einem PPAR α -abhängigen Mechanismus beruhen. Doch gibt es auch Hinweise auf eine PPAR γ -bedingte Down-Regulation der Cholesterin-Synthese. Auch bleiben die weiteren Schritte nach einer PPAR α -Aktivierung ungeklärt. So fehlen insbesondere Arbeiten, die spezifisch die Entstehung präneoplastischer Foci sowie die klonale Vermehrung veränderter Zellen nach PPAR α -Aktivierung untersuchen [US.EPA 2016c].

Die Entstehung von Leydig-Zelltumoren wurde auf eine verminderte Testosteron-Synthese zurückgeführt. Dies könnte als Gegenregulation eine erhöhte GnRH-Freisetzung im Hypothalamus bedingen sowie eine verstärkte Produktion von Luteinisierungshormon (LH) in der Hypophyse. In der Folge soll dies zu Leydig-Zell-Adenomen führen. Es fehlen jedoch bislang Belege für weitere notwendige Veränderungen, die zur Tumorentwicklung führen würden [Klaunig et al. 2012; US.EPA 2016c].

Für die Entstehung von Tumoren der Azinuszellen im exokrinen Pankreas wurden Wirkungen auf Wachstumsfaktoren, wie Cholezytokinin und Gastrin, vermutet. Alternativ werden erhöhte Testosteronkonzentrationen im Serum nach PFOA-Exposition angenommen (Zusammenfassung in US EPA HESD [2016c]). PFOA reduzierte aber zirkulierendes Testosteron bei Wildtyp-, PPAR α -null und Mäusen mit humanisiertem E PPAR α -Gen [Zhao et al. 2010] und in einer anderen Arbeit wurden keine Wirkungen auf den Testosteronspiegel bei Ratten gefunden [Biegel et al. 2001].

Auch für eine Aktivierung der Freisetzung von Wachstumsfaktoren durch PFOA gibt es keine experimentellen Belege. Außerdem ergaben Untersuchungen zur Genexpression im Pankreas von belasteten Ratten (20 mkd) für 28 Tage, dass die Expression von PPAR α , PPAR γ und PPAR δ im Pankreas der entsprechenden Expression in der Leber direkt entgegengesetzt ist [Plummer et al. 2007]. Somit ist der Mechanismus der Entstehung von PFOA-bedingten Pankreastumoren ungeklärt [US.EPA 2016c].

Die US EPA [2005] hat bei PFOA auf eine hinweisende Evidenz für karzinogenes Potential beim Menschen („suggestive evidence for carcinogenic potential in humans“) geschlossen, aufgrund von Leydig-Zelltumoren bei Ratten und Assoziationen mit Hoden- und Nierentumoren in der C8-Studie. Die IARC [2017] hat PFOA in Gruppe 2B als möglicherweise karzinogen beim Menschen eingestuft, basierend auf moderater Evidenz für karzinogene Wirkungen, die auf den Befunden

zu erhöhten Inzidenzen von Leydig-Zell-Adenomen im Hoden sowie von hepatozellulären Adenomen und Azinuszell-Adenomen im Pankreas bei Ratten beruht. Außerdem wurde die tumorpromovierende Wirkung berücksichtigt.

Die Evaluation des New Jersey DEP (NJ Department of Environmental Protection [NJDEP 2019b]) ergab für die Daten zu Leydig-Zell-Tumoren [Butenhoff et al. 2012b] je nach Modell BMDL-Werte von 2,21-2,51 mg PFOA/kg KG/d (Mittel 2,36 mkd) bei einer BMR von 5 % für Leydig-Zelltumore und eine Dosis von 0,000043-0,000050 mkd (Mittel 0,000048 mkd) für ein Risiko von 1:1.000.000 bei Ratten. Dies würde nach dem angewandten toxikokinetischen Modell einer Dosis von 0,0000004 mkd beim Menschen entsprechen, bezogen auf ein Körpergewicht von 70 kg, also 28 ng/d.

3.7.2 PFOS

Der Einfluss von PFOS auf die Tumorraten in der Leber wurde in einer Arbeit an Ratten geprüft, die 2 Jahre über die Nahrung 0; 0,5; 2, 5, oder 20 mg PFOS/kg Futter erhalten hatten [Butenhoff et al. 2012a]. Bei der höchsten Dosierung war die Inzidenz von hepatozellulären Adenomen um 12% (Männchen) und 8% (Weibchen) erhöht und betrug 10% für Adenome/Karzinome zusammen bei Weibchen. In einer Gruppe von Männchen der höchsten Belastungsstufe, die nach 52-wöchiger Exposition kein PFOS mehr erhalten hatte, traten signifikant vermehrt Follikelzelladenome in der Schilddrüse auf. Nieren- oder Harnblasentumore wurden nicht gefunden. Eine Benchmark-Modellierung ergab einen BMDL von 8 mg PFOS/kg Futter (BMR 10%) für Lebertumore in beiden Geschlechtern, was in etwa einer Dosis von 0,6 mg/kg KG entspricht.

Der Mechanismus dieser Veränderungen ist bislang ungeklärt. Bislang fehlen eindeutige Belege für eine genotoxische Wirkung von PFOS. Biochemische Untersuchungen deuten daraufhin, dass PFOS die Aktivität der DNA-Polymerase β inhibiert (Nakamura et al. 2007). Im Comet-Assay ergaben sich DNA-Schädigungen in einem Zellmodell (Wielsøe et al. 2015), während der Mikronukleustest keine Veränderung in einem anderen Zelltyp ergab (Jernbro et al. 2007). In der Studie des NTP (2019c) ergab sich bei weiblichen Ratten in der höchsten Belastungsstufe (5 mg PFOS/kg KG u. Tag) eine Zunahme der Häufigkeit von polychromatischen Erythrozyten sowie eine signifikante Dosisabhängigkeit über alle Belastungsstufen. Diese Dosisabhängigkeit wurde auch bei männlichen Ratten gefunden. Einige Autoren vermuten, dass für Lebertumore allgemein eine PPAR α -Aktivierung verantwortlich ist [Ashby et al. 1994; Rao und Reddy 1996], jedoch gibt es zurzeit keine Daten, die eine erhöhte Zellproliferation durch PFOS belegen. In einer subchronischen Studie an Ratten wurden ausdrücklich keine Anzeichen für eine Leberzellproliferation gefunden [Seacat et al. 2003]. Dies entspricht den Ergebnissen von Butenhoff et al. [2012a]. Nach Genotoxizitätstest ergab sich kein Hinweis auf DNA-Reaktivität von PFOS. Die zelluläre Kommunikation über *gap junctions* war dosisabhängig durch PFOS beeinträchtigt. Doch besteht kein klarer Zusammenhang mit den beobachteten Lebertumoren. Bei einem Mausmodell für intestinale Neoplasien (C57BL/6J-Min/+) ergab sich nach Exposition während der Gestation kein Hinweis auf eine PFOS-induzierte Zunahme von intestinalen Tumoren, weder beim Wildtyp noch beim empfindlichen Stamm (Zusammenfassung in US EPA).

Die Evaluation des New Jersey DEP [NJDEP 2019a] ergab für die Daten zu hepatozellulären Adenomen sowie einem Karzinom bei weiblichen Ratten [Butenhoff et al. 2012a] bei einer BMR von 10 % einen BMDL-Wert von 0,136931 mg PFOS/kg KG/d. Daten weiblicher Tiere wurden zugrunde gelegt, da diese Daten robuster als die der männlichen Tiere waren. Nach dem angewandten toxikokinetischen Modell würde dies beim Menschen ein Risiko von 3:1.000.000 bei einer Dosis von 0,00000029 mkd bedeuten, bei 70 kg Körpergewicht also bei 20,3 ng/d.

3.7.3 Bewertung der Kanzerogenität

PFOA wird vom USEPA Science Advisory Board (2006) als “likely to be carcinogenic to humans” und als “possibly carcinogenic to humans” durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) beschrieben. Die bislang nicht eindeutigen Belege für einen genotoxischen Wirkungsmechanismus und die weiterhin nur begrenzten Hinweise auf erhöhte Tumorzinzenzen aus einzelnen epidemiologischen Studien lassen derzeit ein relevantes Krebsrisiko ($1:10^6$) durch eine PFOA- oder PFOS-Exposition im Bereich der aktuellen Hintergrundbelastung als unwahrscheinlich erscheinen. Post und Mitarbeiter [Post et al. 2012; Post et al. 2017; Post und Gleason 2019] leiten z.B. für ein Lebenszeitrisiko des Menschen von $<1:10^6$ eine Aufnahme von 0,4 ng/kg_{KG}/d PFOA ab. Aufgrund der vor kurzem publizierten NTP-Befunde [NTP 2019c] kann sich hier allerdings die Notwendigkeit einer Neubewertung ergeben, wenn die Evaluation dieser Studie abgeschlossen ist. Für PFOS wird die Datenlage deutlich unsicherer eingeschätzt [Pachkowski 2019]; im Rahmen der Trinkwasserregulierung leiten die Autoren einen „Target Human Serum Level (analog zur Reference Dose) von 23 ng/mL PFOS ab, der geschätzt einem Lebenszeitkrebsrisiko von $3:10^6$ entspricht. In beiden Ableitungen wird darauf hingewiesen, dass eine Festlegung von begrenzenden Werten, basierend auf nichtkanzerogenen Wirkungen, einen gleichwertigen oder höheren Grad des Bevölkerungsschutzes gewährleistet.

Bislang gibt es keine eindeutigen Befunde für einen genotoxischen Wirkmechanismus von PFOA und PFOS [NTP 2019b, a]. Aufgrund einer neuen chronischen Studie an Ratten schloss das NTP auf eine klare Evidenz für karzinogene Aktivität („*clear evidence for carcinogenic activity*“) von PFOA bei männlichen Tieren und auf einige Evidenz für karzinogene Aktivität („*some evidence for carcinogenic activity*“) bei weiblichen Ratten [NTP 2019c]. Die abschließende Ergebnisdokumentation befindet sich nach der Phase einer öffentlichen Kommentierung und einer Expertenanhörung (NTP-Anhörung am 12.12.2019) jetzt in der Textrevision. Die Hauptaussagen der Studie sind durch das begleitende wissenschaftliche Panel im Rahmen der Anhörung bestätigt worden. Für genotoxische Kanzerogene werden aufgrund der fehlenden Wirkschwelle keine HBM-Werte abgeleitet [HBM-Kommission 2014].

Vor dem Hintergrund der begrenzten Hinweise auf erhöhte Tumorzinzenzen aus einzelnen epidemiologischen Studien muss die wissenschaftliche Datenlage, insbesondere auch zu tumorpromovierenden Eigenschaften, aufmerksam verfolgt werden, um die Notwendigkeit einer Neubewertung zu überprüfen.

4 Wege für die Ableitung eines HBM-II-Wertes

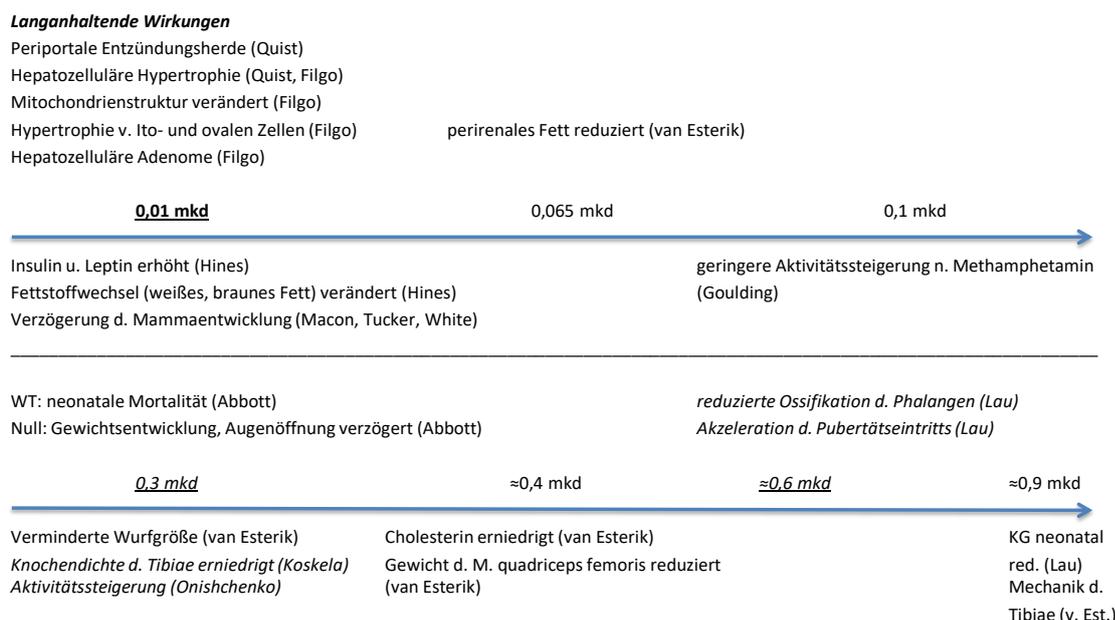
Wie in Abschnitt 2.2 beschrieben, wurden in Abhängigkeit von der jeweiligen Datenlage unterschiedliche Methoden gewählt, um Ausgangspunkte (PODs-Points of departure) für die Ableitung eines HBM-II-Wertes zu quantifizieren.

Nach Stellungnahme der HBM-Kommission [2014] wird oberhalb des HBM-II-Wertes ein erhöhtes Risiko für gesundheitlich beeinträchtigende Effekte und Erkrankungen gesehen. Sowohl der HBM-I-Wert als auch ein möglicher HBM-II-Wert beruhen auf einer Beurteilung des populationsbezogenen Risikos für mögliche Veränderungen von messbaren Laborwerten bzw. Wirkungsindikatoren. Das Risiko eines Individuums, in Folge seiner inneren PFOA- oder PFOS-Belastung eine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erleiden, kann prinzipiell nicht ausreichend sicher quantifiziert werden. Die Wirkmechanismen, mit denen die Assoziationen erhöhter PFOA- oder PFOS-Konzentrationen mit gesundheitlichen Effekten schlüssig erklärt werden könnten, erscheinen derzeit nicht ausreichend aufgeklärt.

4.1 Tierexperimentelle Daten - Übersicht

In tierexperimentellen Untersuchungen werden Assoziationen relevanter Effekte bereits im Bereich niedriger PFOA- bzw. PFOS-Dosen bzw. -Serumkonzentrationen gefunden (Abbildung 3, Abbildung 4).

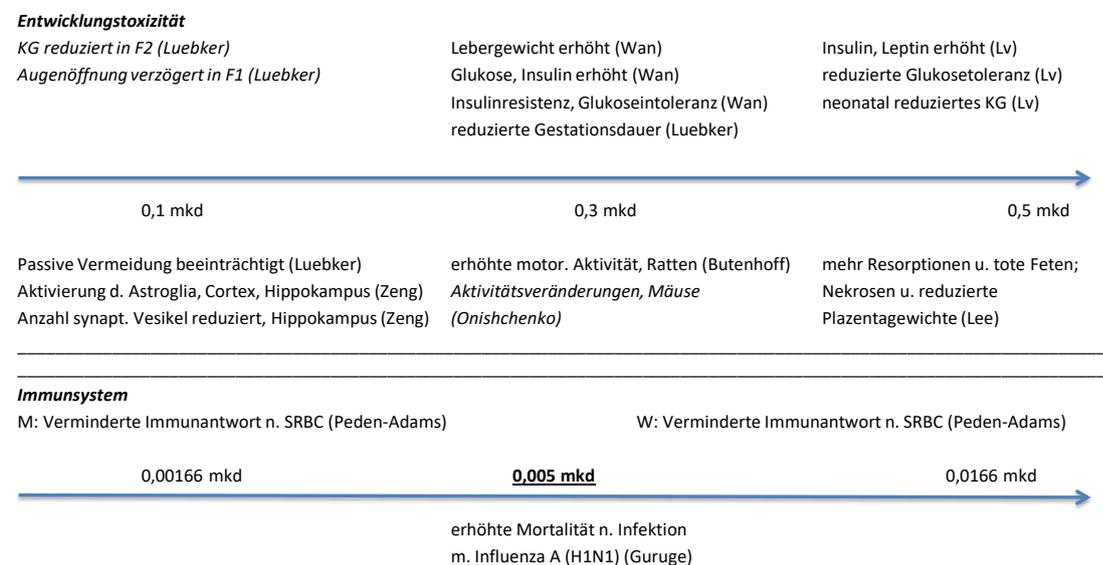
Abbildung 3: PFOA-Wirkungen im Tierexperiment. Darstellung in Abhängigkeit von der Dosis.



Die USEPA [2016] hat ihrer Bewertung der PFOA-Exposition die reduzierte Ossifikation der Phalangen und die Akzeleration des Pubertätseintritts bei 0,6 mkd aus einem Experiment an pränatal belasteten Mäusen [Lau et al. 2006] für die Regulation zugrunde gelegt. Das ATSDR [2018] nahm als Ausgangspunkt der Regulation die Untersuchungen zur Knochenentwicklung [Koskela et al. 2016] sowie Veränderungen im Neuro- und Verhaltensbereich [Onishchenko et al. 2011] bei jeweils 0,3 mkd bei Mäusen (dies war die einzige Dosisstufe in beiden Untersuchungen). Bei dieser Dosis (0,3 mkd; Dosisbereich 0,003 – 3 mkd, 7 Dosisstufen) fanden andere Autoren verminderte Wurfgrößen bei Mäusen [van Esterik et al. 2016]. Allerdings fanden sich schon bei einem LOAEL von 0,01 mkd bei pränatal belasteten Mäusen im adulten Stadium periportale Entzündungsherde [Quist et al. 2015], strukturelle Veränderungen an

Hepatozyten, Ito- und Ovalzellen [Filgo et al. 2015] neben einer verzögerten Mammaentwicklung [Macon et al. 2011], so dass auch unterhalb der von US-Behörden verwendeten Ausgangsdosen belastungsbedingte Wirkungen auftreten.

Abbildung 4: PFOS-Wirkungen im Tierexperiment. Darstellung in Abhängigkeit von der Dosis.



Die USEPA [2016] und das ATSDR [2018] legten ihrer Regulation der PFOS-Belastung erniedrigte Körpergewichte der Nachkommen belasteter Mäuseweibchen bei einem NOAEL von 0,1 mkd und einem LOAEL von 0,3 mkd [Luebker et al. 2005a und 2005b] zugrunde (s. auch Tabelle 7). Allerdings war schon bei 0,1 mkd das passive Vermeidungslernen exponierter Mäusenachkommen verändert [Luebker et al. 2005a], und im Hippokampus und Cortex neugeborener Ratten kam es zur Aktivierung der Astroglia sowie im Hippokampus zu strukturellen Veränderungen an Synapsen [Zeng et al. 2011]. Beim Vergleich der Wirkungen auf die Entwicklung mit den PFOS-induzierten Wirkungen auf das Immunsystem fällt aber auf, dass eine erhöhte Mortalität nach Influenza A-Infektion bei Mäusen schon bei einer deutlich niedrigeren Dosis von 0,005 mkd auftritt [Guruge et al. 2009]. Dies ist in Abschnitt 3.3.4.2 zusammen mit einer exemplarischen BMD-Modellierung dargestellt.

4.2 Darstellung der Ableitung

Es werden folgende Effekte für die Ableitung eines HBM-II-Wertes vorgeschlagen:

- ▶ Verringerte Geburtsgewichte und entwicklungstoxische Effekte
- ▶ Verminderte Fertilität
- ▶ Verringerte Antikörperbildung
- ▶ Erhöhte Cholesterin-Konzentrationen
- ▶ Diabetes mellitus Typ II

Weitere in der Literatur beschriebene Effekte wurden recherchiert und als bedeutsam bewertet (Schwangerschaftsgestose, Schwangerschaftsdiabetes, Colitis ulcerosa, Erhöhung der Harnsäure-Konzentration, Infertilität, erhöhte ALT (Alanin-Aminotransferase)-Konzentrationen

u.a.). Die vorliegende Begründung beschränkt sich auf die Punkte 1-5, da von einer Risikoabdeckenden Bewertung durch diese gesundheitlichen Endpunkte ausgegangen wird.

Auf der Basis der in den Kapiteln 3.1 bis 3.5 beschriebenen Ergebnisse tierexperimenteller und humanepidemiologischer Studien zu den ausgewählten Endpunkten ergeben sich die folgenden Ausgangspunkte (POD_{HBM-II}) für eine Ableitung je eines HBM-II-Wertes für PFOA und PFOS.

- ▶ Geburtsgewichte (Kapitel 3.1):
10 ng PFOA/mL
15 ng PFOS/mL (Kapitel 3.1.5.2)
- ▶ Fertilität (Kapitel 3.2):
3-10 ng PFOA/mL
10-20 ng PFOS/mL (Kapitel 3.2.4.2)
- ▶ Immunsystem (Kapitel 3.3):
1 - 27 ng PFOS/mL (Kapitel 3.3.4.2).
- ▶ Gesamt-Cholesterin (Kapitel 3.4):
10 ng PFOA/mL
20 ng PFOS/mL (Kapitel 3.4.4.2)
- ▶ Diabetes mellitus Typ II (Kapitel 3.5):
7 ng PFOA/mL
8 ng PFOS/mL (Kapitel 3.5)

Die differenzierte Darstellung der Studien zusammen mit einer Beschreibung der Unsicherheiten, Diskussion und Bewertung der den PODs zugrundeliegenden Studien wird in den einzelnen Kapiteln vorgenommen und deshalb an dieser Stelle nicht erneut aufgegriffen (s. Kapitelverweise). In Tabelle 4 und Tabelle 5 werden Ableitungen ausgewählter internationaler Institutionen für PFOA und PFOS dargestellt.

4.3 Beschluss der HBM-Kommission

Die HBM-Kommission des Umweltbundesamtes hat am 17. September 2019 HBM-II-Werte in folgender Höhe festgelegt:

- a) für Frauen im gebärfähigen Alter: 5 ng PFOA/mL Blutplasma
10 ng PFOS/mL Blutplasma
- b) für übrige Bevölkerungsgruppen: 10 ng PFOA/mL Blutplasma
20 ng PFOS/mL Blutplasma

Die Wirkmechanismen, die den Assoziationen erhöhter PFOA- oder PFOS-Konzentrationen mit gesundheitlichen Effekten zugrunde liegen, sind derzeit nicht ausreichend aufgeklärt. Sowohl der HBM-I-Wert als auch der HBM-II-Wert für PFOA und PFOS beruhen auf einer Beurteilung des populationsbezogenen Risikos für Veränderungen der ausgewählten Wirkungsindikatoren. Die hier vorgestellten POD_{HBM-II} basieren dabei auf als advers eingeschätzten Veränderungen einzelner Zielgrößen (Erkrankungshäufigkeit, Laborwerte u.a.) um definierte Beträge (z. B. 5-10 %, berechnet mit dem Konfidenzintervall in einer Population). Der HBM-II-Wert wurde als Expertenbeurteilung aus dem POD-Wertebereich unter Abwägung der Unsicherheiten und der Besonderheiten bei Zielgruppen ausgewählt. Das Risiko eines Individuums, in Folge seiner

inneren PFOA- oder PFOS-Belastung eine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erleiden, kann daher nicht ausreichend sicher quantifiziert werden.

Das Signal, das die derzeit geltende Definition von HBM-II-Werten gibt, wonach für die jeweils betroffene Person grundsätzlich ‚akuter Handlungsbedarf‘ zur Reduktion der Belastung besteht und eine umweltmedizinische Betreuung (Beratung) zu veranlassen ist, kann für die hier festgelegten Werte deshalb nur eingeschränkt gelten. Dessen war sich die HBM-Kommission bewusst. Sie wollte dennoch mit der Festlegung dieser Werte Orientierungspunkte für erforderliche bevölkerungsbezogene Maßnahmen setzen. In der nächsten Berufungsperiode der Kommission ist beabsichtigt, die Definition und Ableitung der HBM-Werte erneut zu diskutieren.

Bislang gibt es keine eindeutigen Befunde für einen genotoxischen Wirkmechanismus von PFOA und PFOS [NTP 2019b, a]. Aufgrund einer neuen chronischen Studie an Ratten schloss das NTP auf eine klare Evidenz für karzinogene Aktivität („*clear evidence for carcinogenic activity*“) von PFOA bei männlichen Tieren und auf einige Evidenz für karzinogene Aktivität („*some evidence for carcinogenic activity*“) bei weiblichen Ratten [NTP 2019c]. Für genotoxische Kanzerogene werden aufgrund der fehlende Wirkschwelle keine HBM-Werte abgeleitet [HBM-Kommission 2014].

Vor dem Hintergrund der begrenzten Hinweise auf erhöhte Tumorinzidenzen aus einzelnen epidemiologischen Studien muss die wissenschaftliche Datenlage, insbesondere auch zu tumorpromovierenden Eigenschaften, aufmerksam verfolgt werden, um die Notwendigkeit einer Neubewertung zu überprüfen.

5 Handlungsempfehlungen

Die HBM-Kommission [2014] führte in ihrem Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten aus: „Bei Messwerten oberhalb des HBM-II-Wertes besteht Grund zur Besorgnis, da gesundheitliche Beeinträchtigungen grundsätzlich möglich sind. Es muss aber nicht unbedingt bei solchen Konzentrationen zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung kommen. Den Betroffenen sollte deshalb eine umweltmedizinische Betreuung bzw. Beratung, gegebenenfalls auch eine längerfristige Beobachtung mit Überprüfung des Messwertes, angeboten werden. Die weitere Belastung sollte durch Beseitigung von spezifischen Expositionsquellen, soweit diese erkennbar sind, umgehend vermindert werden. Der Bereich oberhalb vom HBM-II-Wert ist somit als Interventionsbereich zu betrachten“.

Diese Handlungsempfehlungen gelten auch bei Überschreitung des HBM-II-Wertes für PFOA oder PFOS.

Problematisch ist jedoch, dass bei Stoffen mit mehrjährigen Halbwertszeiten, wie bei PFOA und PFOS, die individuelle Körperlast nur über einen längeren Zeitraum reduziert werden kann. Damit kommt der Beseitigung der Expositionsquellen bzw. der Minderung der Exposition eine besondere Bedeutung zu.

Im Rahmen einer erstmaligen Bestimmung der PFOA- oder PFOS-Konzentrationen im Blut sollte bei Überschreitung des HBM-II-Wertes für PFOA oder PFOS zunächst eine Kontrollmessung vorgenommen werden. Zusätzlich wird empfohlen, mögliche Expositionsquellen der Betroffenen für PFOA und PFOS zu identifizieren und zu erfassen. Diese umfassen nach derzeitigem Kenntnisstand neben einer beruflichen PFAS-Exposition vor allem die Aufnahme von Trinkwasser oder Nahrungsmitteln mit erhöhten PFOA- oder PFOS-Konzentrationen (z. B. Fisch aus kontaminierten Gewässern).

In der Analytik der Proben sollten möglichst auch kürzer- und länger-kettige PFAS erfasst werden, um das Profil der Expositionsquelle identifizieren zu können.

Eine erhöhte PFOA/PFOS-Belastung sollte vor dem Hintergrund der Multikausalität der Verursachung der oben besprochenen gesundheitlichen Indikatoren und Effekte als Risiko verstanden werden, das in einer epidemiologischen Sicht auf die untersuchten Bevölkerungsgruppen identifiziert wurde. In der Regel stellt eine PFOA/PFOS-Belastung einen unter vielen Risikofaktoren für die genannten gesundheitlichen Beeinträchtigungen dar, deren Zusammenspiel bei einer umweltmedizinischen Bewertung geklärt und bewertet werden kann.

Es wird derzeit kein Anlass gesehen, bei Überschreitungen des HBM-II-Wertes grundsätzlich die Bestimmung klinisch-chemischer Messgrößen zu empfehlen. Versuche, die Ausscheidung der Verbindungen PFOA oder PFOS zu beschleunigen, sollten aufgrund fehlender geeigneter Methoden und mangels medizinischer Begründung unterbleiben.

6 Literaturverzeichnis

- Abbott, B. D., Wolf, C. J., Das, K. P., Zehr, R. D., Schmid, J. E., Lindstrom, A. B., Strynar, M. J., Lau, C. (2009). Developmental toxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS) is not dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR alpha) in the mouse. *Reprod Toxicol* 27(3-4): 258-65.
- Abbott, B. D., Wolf, C. J., Schmid, J. E., Das, K. P., Zehr, R. D., Helfant, L., Nakayama, S., Lindstrom, A. B., Strynar, M. J., Lau, C. (2007). Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicol Sci* 98(2): 571-81.
- Abdellatif, A. G., Preat, V., Taper, H. S., Roberfroid, M. (1991). The modulation of rat liver carcinogenesis by perfluorooctanoic acid, a peroxisome proliferator. *Toxicol Appl Pharmacol* 111(3): 530-7.
- Abdellatif, A. G., Preat, V., Vamecq, J., Nilsson, R., Roberfroid, M. (1990). Peroxisome proliferation and modulation of rat liver carcinogenesis by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid, perfluorooctanoic acid and nafenopin. *Carcinogenesis* 11(11): 1899-902.
- Albrecht, P. P., Torsell, N. E., Krishnan, P., Ehresman, D. J., Frame, S. R., Chang, S. C., Butenhoff, J. L., Kennedy, G. L., Gonzalez, F. J., Peters, J. M. (2013). A species difference in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha-dependent response to the developmental effects of perfluorooctanoic acid. *Toxicol Sci* 131(2): 568-82.
- Anderson-Mahoney, P., Kotlerman, J., Takhar, H., Gray, D., Dahlgren, J. (2008). Self-reported health effects among community residents exposed to perfluorooctanoate. *New Solut* 18(2): 129-43.
- Ashby, J., Brady, A., Elcombe, C. R., Elliott, B. M., Ishmael, J., Odum, J., Tugwood, J. D., Kettle, S., Purchase, I. F. (1994). Mechanistically-based human hazard assessment of peroxisome proliferator-induced hepatocarcinogenesis. *Hum Exp Toxicol* 13 Suppl 2: S1-117.
- Ashley-Martin, J., Dodds, L., Arbuckle, T. E., Morisset, A. S., Fisher, M., Bouchard, M. F., Shapiro, G. D., Ettinger, A. S., Monnier, P., Dallaire, R., Taback, S., Fraser, W. (2016). Maternal and Neonatal Levels of Perfluoroalkyl Substances in Relation to Gestational Weight Gain. *Int J Environ Res Public Health* 13(1).
- ATSDR (2015). Draft Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>. Zuletzt abgerufen am: 1.7.2017.
- ATSDR (2018). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls - Draft for Public Comment. Agency for Toxic Substances and Disease Registry <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>. Zuletzt abgerufen am: 7. Oktober 2019.
- Bach, C. C., Bech, B. H., Brix, N., Nohr, E. A., Bonde, J. P., Henriksen, T. B. (2015a). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* 45(1): 53-67.
- Bach, C. C., Bech, B. H., Nohr, E. A., Olsen, J., Matthiesen, N. B., Bossi, R., Ulbjerg, N., Bonefeld-Jorgensen, E. C., Henriksen, T. B. (2015b). Serum perfluoroalkyl acids and time to pregnancy in nulliparous women. *Environ Res* 142: Er15950.
- Bach, C. C., Liew, Z., Bech, B. H., Nohr, E. A., Fei, C., Bonefeld-Jorgensen, E. C., Henriksen, T. B., Olsen, J. (2015c). Perfluoroalkyl acids and time to pregnancy revisited: An update from the Danish National Birth Cohort. *Environ Health* 14: 59.
- Bach, C. C., Vested, A., Jorgensen, K. T., Bonde, J. P., Henriksen, T. B., Toft, G. (2016). Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and measures of human fertility: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* 46(9): 735-55.
- Balder, J. W., de Vries, J. K., Nolte, I. M., Lansberg, P. J., Kuivenhoven, J. A., Kamphuisen, P. W. (2017). Lipid and lipoprotein reference values from 133,450 Dutch Lifelines participants: Age- and gender-specific baseline lipid values and percentiles. *Journal of Clinical Lipidology* 11(4): 1055-1064.e6.
- Bao, W.-W., Qian, Z., Geiger, S. D., Liu, E., Liu, Y., Wang, S.-Q., Lawrence, W. R., Yang, B.-Y., Hu, L.-W., Zeng, X.-W., Dong, G.-H. (2017). Gender-specific associations between serum isomers of perfluoroalkyl substances and

- blood pressure among Chinese: Isomers of C8 Health Project in China. *Science of The Total Environment* 607-608: 1304-1312.
- Bartell, S. M. (2017). Online Serum PFOA Calculator for Adults. *Environ Health Perspect* 125(10): 104502.
- Bell, E. M., Yeung, E. H., Ma, W., Kannan, K., Sundaram, R., Smarr, M. M., Buck Louis, G. M. (2018). Concentrations of endocrine disrupting chemicals in newborn blood spots and infant outcomes in the upstate KIDS study. *Environ Int* 121(Pt 1): 232-239.
- Bellach, B. (1999a). Der Bundes-Gesundheitssurvey 1998: Erfahrungen, Ergebnisse, Perspektiven. *Gesundheitswesen* 61: S55–S56.
- Bellach, B. M. (1999b). [The 1998 Federal Health Survey. Experiences, results, perspectives]. *Gesundheitswesen* 61 Spec No: S55-6.
- Biegel, L. B., Hurtt, M. E., Frame, S. R., O'Connor, J. C., Cook, J. C. (2001). Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats. *Toxicol Sci* 60(1): 44-55.
- Bijland, S., Rensen, P. C., Pieterman, E. J., Maas, A. C., van der Hoorn, J. W., van Erk, M. J., Havekes, L. M., Willems van Dijk, K., Chang, S. C., Ehresman, D. J., Butenhoff, J. L., Princen, H. M. (2011). Perfluoroalkyl sulfonates cause alkyl chain length-dependent hepatic steatosis and hypolipidemia mainly by impairing lipoprotein production in APOE*3-Leiden CETP mice. *Toxicol Sci* 123(1): 290-303.
- BMG (2018). Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Bundesministerium für Gesundheit.
- Budtz-Jorgensen, E., Grandjean, P. (2018). Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity. *PLoS One* 13(10): e0205388.
- Butenhoff, J. L., Kennedy G. L. Jr., Hinderliter, P. M., Lieder, P. H., Jung, R., Hansen, K. J., Gorman, G. S., Noker, P. E., Thomford, P. J. (2004b). Pharmacokinetics of perfluorooctanoate in cynomolgus monkeys. *Toxicol. Sci.* 82: 394-406
- Butenhoff, J. L., Chang, S. C., Olsen, G. W., Thomford, P. J. (2012a). Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Toxicology* 293(1-3): 1-15.
- Butenhoff, J. L., Ehresman, D. J., Chang, S. C., Parker, G. A., Stump, D. G. (2009). Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K(+))PFOS in rats: Developmental neurotoxicity. *Reprod Toxicol*.
- Butenhoff, J. L., Kennedy, G. L., Jr., Chang, S. C., Olsen, G. W. (2012b). Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 298(1-3): 1-13.
- Butenhoff, J. L., Kennedy, G. L., Jr., Frame, S. R., O'Connor, J. C., York, R. G. (2004). The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology* 196(1-2): 95-116.
- Butenhoff, J. L., Pieterman, E., Ehresman, D. J., Gorman, G. S., Olsen, G. W., Chang, S. C., Princen, H. M. (2012c). Distribution of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate into human plasma lipoprotein fractions. *Toxicology letters* 210(3): 360-5.
- C8 Science Panel (2012). Probable Link Evaluation for heart disease (including high blood pressure, high cholesterol, coronary artery disease). http://www.c8sciencepanel.org/pdfs/Probable_Link_C8_Heart_Disease_29Oct2012.pdf. Zuletzt abgerufen am: 9.10.2015.
- Cardenas, A., Gold, D. R., Hauser, R., Kleinman, K. P., Hivert, M. F., Calafat, A. M., Ye, X., Webster, T. F., Horton, E. S., Oken, E. (2017). Plasma Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances at Baseline and Associations with Glycemic Indicators and Diabetes Incidence among High-Risk Adults in the Diabetes Prevention Program Trial. *Environ Health Perspect* 125(10): 107001.

- Caserta, D., Pegoraro, S., Mallozzi, M., Di Benedetto, L., Colicino, E., Lionetto, L., Simmaco, M. (2018). Maternal exposure to endocrine disruptors and placental transmission: a pilot study. *Gynecol Endocrinol* 34(11): 1001-1004.
- Caverly Rae, J. M., Frame, S. R., Kennedy, G. L., Butenhoff, J. L., Chang, S. C. (2014). Pathology review of proliferative lesions of the exocrine pancreas in two chronic feeding studies in rats with ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Rep* 1: 85-91.
- CDC (2016). Infertility. C. N. C. f. H. Statistics. Atlanta, GA 30329-4027 USA.
- CDC (2017). Infertility. Center for Disease Control.
<https://www.cdc.gov/reproductivehealth/infertility/index.htm>. Zuletzt abgerufen am: 18.12.2018.
- CDC (2019). Reproductive Health Infertility. Atlanta U.S.A., Centers for Disease Control and Prevention (CDC): FAQ page.
- Chateau-Degat, M. L., Pereg, D., Dallaire, R., Ayotte, P., Dery, S., Dewailly, E. (2010). Effects of perfluorooctanesulfonate exposure on plasma lipid levels in the Inuit population of Nunavik (Northern Quebec). *Environ Res* 110(7): 710-7.
- Chen, M.-H., Ng, S., Hsieh, C.-J., Lin, C.-C., Hsieh, W.-S., Chen, P.-C. (2017). The impact of prenatal perfluoroalkyl substances exposure on neonatal and child growth. *Science of The Total Environment* 607-608: 669-675.
- Christensen, K. Y., Raymond, M., Thompson, B. A., Anderson, H. A. (2016). Perfluoroalkyl substances in older male anglers in Wisconsin. *Environ Int* 91: 312-8.
- Conway, B., Innes, K. E., Long, D. (2016). Perfluoroalkyl substances and beta cell deficient diabetes. *J Diabetes Complications* 30(6): 993-8.
- Conway, B. N., Badders, A. N., Costacou, T., Arthur, J. M., Innes, K. E. (2018). Perfluoroalkyl substances and kidney function in chronic kidney disease, anemia, and diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 11: 707-716.
- Coory, M. (1997). Does gestational age in combination with birthweight provide better statistical adjustment of neonatal mortality rates than birthweight alone? *Paediatr Perinat Epidemiol* 11(4): 385-91.
- Costa, G., Sartori, S., Consonni, D. (2009). Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers. *J Occup Environ Med* 51(3): 364-72.
- Council, N. R. (2009). *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, DC, The National Academies Press.
- Dalsager, L., Christensen, N., Husby, S., Kyhl, H., Nielsen, F., Host, A., Grandjean, P., Jensen, T. K. (2016). Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1-4 years among 359 children in the Odense Child Cohort. *Environ Int* 96: 58-64.
- DDG (2018). *Deutscher Diabetesbericht 2019 - Die Bestandaufnahme*. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DGD) Deutsche Diabetes Hilfe (diabetesDE).
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwja1bz6tDiAhVKbFAKHbVkcVmqQFjAEegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.deutsche-diabetes-gesellschaft.de%2Ffileadmin%2FRedakteur%2FStellungnahmen%2FGesundheitspolitik%2F20181114gesundheitsbericht_2019.pdf&usq=AOvVaw127GNsZd7-XuyYYwrhf8Zd. Zuletzt abgerufen am: 17.06.2019.
- de Boer, I. H., Rue, T. C., Hall, Y. N., Heagerty, P. J., Weiss, N. S., Himmelfarb, J. (2011). Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *Jama* 305(24): 2532-9.
- de Cordova, C. M., de Cordova, M. M. (2013). A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. *Ann Clin Biochem* 50(Pt 1): 13-9.

- DeWitt, J. C., Blossom, S. J., Schaidler, L. A. (2019). Exposure to per-fluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances leads to immunotoxicity: epidemiological and toxicological evidence. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 29(2): 148-156.
- DeWitt, J. C., Peden-Adams, M. M., Keller, J. M., Germolec, D. R. (2012). Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments. *Toxicol Pathol* 40(2): 300-11.
- DeWitt, J. C., Shnyra, A., Badr, M. Z., Loveless, S. E., Hoban, D., Frame, S. R., Cunard, R., Anderson, S. E., Meade, B. J., Peden-Adams, M. M., Luebke, R. W., Luster, M. I. (2009). Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Crit Rev Toxicol* 39(1): 76-94.
- DeWitt, J. C., Williams, W. C., Creech, N. J., Luebke, R. W. (2016). Suppression of antigen-specific antibody responses in mice exposed to perfluorooctanoic acid: Role of PPARalpha and T- and B-cell targeting. *J Immunotoxicol* 13(1): 38-45.
- DIMDI (2019). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision Version 2019. D.-. WHO.
- Donat-Vargas, C., Bergdahl, I. A., Tornevi, A., Wennberg, M., Sommar, J., Kiviranta, H., Koponen, J., Rolandsson, O., Akesson, A. (2019). Perfluoroalkyl substances and risk of type II diabetes: A prospective nested case-control study. *Environ Int* 123: 390-398.
- Dong, G. H., Liu, M. M., Wang, D., Zheng, L., Liang, Z. F., Jin, Y. H. (2011). Sub-chronic effect of perfluorooctanesulfonate (PFOS) on the balance of type 1 and type 2 cytokine in adult C57BL/6 mice. *Arch Toxicol* 85(10): 1235-44.
- Dong, G. H., Wang, J., Zhang, Y. H., Liu, M. M., Wang, D., Zheng, L., Jin, Y. H. (2012). Induction of p53-mediated apoptosis in splenocytes and thymocytes of C57BL/6 mice exposed to perfluorooctane sulfonate (PFOS). *Toxicol Appl Pharmacol* 264(2): 292-9.
- Dong, G. H., Zhang, Y. H., Zheng, L., Liu, W., Jin, Y. H., He, Q. C. (2009). Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice. *Arch Toxicol* 83(9): 805-15.
- Dong, Z., Wang, H., Yu, Y. Y., Li, Y. B., Naidu, R., Liu, Y. (2019). Using 2003-2014 U.S. NHANES data to determine the associations between per- and polyfluoroalkyl substances and cholesterol: Trend and implications. *Ecotoxicol Environ Saf* 173: 461-468.
- EFSA (2009). Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *The EFSA Journal* 1150: 1-72.
- EFSA (2011). Use of BMDS and PROAST software packages by EFSA Scientific Panels and Units for applying the Benchmark Dose (BMD) approach in risk assessment. *EN-113*: 1-190.
- EFSA (2014). Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their precursors and potential replacements in experimental animals and humans. <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>. Zuletzt abgerufen am: 4.12.2014.
- EFSA (2017a). Manual for BMD Modeling, EFSA/Parma. 2017.
- EFSA (2017b). Update: Guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA Journal* 15(1): 4658.
- EFSA (2017c). Workshop confirms BMD approach as the best method for dose-response modelling in risk assessment. Brussels, European Food Safety Agency.
- EFSA (2018). Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA Journal* 16(12): 1-295.

EFSA Scientific Committee: Hardy A, B. D., Halldorsson T, Jeger MJ, Knutsen KH, More S, Mortensen A, Naegeli H, Noteborn H, Ockleford C, et al. (2017). Update: guidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *Efsa Journal* 15: 4658.

Egeghy, P. P., Lorber, M. (2011). An assessment of the exposure of Americans to perfluorooctane sulfonate: a comparison of estimated intake with values inferred from NHANES data. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 21(2): 150-68.

EPA, U. S. (2012). Benchmark dose technical guidance: . US Environmental Protection Agency (EPA). https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/benchmark_dose_guidance.pdf. Zuletzt abgerufen am: 12.007.2019.

EPA, U. S. (2016a). BENCHMARK DOSE SOFTWARE (BMDS): USER MANUAL. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-11/documents/bmds_manual.pdf. Zuletzt abgerufen am: 22.10.2018.

EPA, U. S. (2016b). Meeting Notes – EPA 12/10-11/15 Workshop on Model Averaging Methods for Dose-Response Analysis. https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-04/documents/final_model_averaging_wksp_notes_04-12-16.pdf. Zuletzt abgerufen am: 05.07.2019.

Era, S., Harada, K. H., Toyoshima, M., Inoue, K., Minata, M., Saito, N., Takigawa, T., Shiota, K., Koizumi, A. (2009). Cleft palate caused by perfluorooctane sulfonate is caused mainly by extrinsic factors. *Toxicology* 256(1-2): 42-7.

Eriksen, K. T., Raaschou-Nielsen, O., McLaughlin, J. K., Lipworth, L., Tjonneland, A., Overvad, K., Sorensen, M. (2013). Association between Plasma PFOA and PFOS Levels and Total Cholesterol in a Middle-Aged Danish Population. *PLoS One* 8(2): e56969.

Everds, N. E., Kennedy, G. L. (2015). Serum perfluorooctanoic acid (PFOA) concentrations in normal and hyperlipidemic female hamsters dosed orally with ammonium perfluorooctanoate (APFO) for up to 30 days. *Toxicol Rep* 2: 70-77.

Fair, P. A., Driscoll, E., Mollenhauer, M. A., Bradshaw, S. G., Yun, S. H., Kannan, K., Bossart, G. D., Keil, D. E., Peden-Adams, M. M. (2011). Effects of environmentally-relevant levels of perfluorooctane sulfonate on clinical parameters and immunological functions in B6C3F1 mice. *J Immunotoxicol* 8(1): 17-29.

Fei, C., McLaughlin, J. K., Lipworth, L., Olsen, J. (2009). Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod* 24(5): 1200-5.

Fei, C., McLaughlin, J. K., Tarone, R. E., Olsen, J. (2007). Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 115(11): 1677-82.

Fei, C., McLaughlin, J. K., Tarone, R. E., Olsen, J. (2008). Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals: a study in the Danish National Birth Cohort. *Am J Epidemiol* 168(1): 66-72.

Fei, C., Weinberg, C. R., Olsen, J. (2012). Commentary: perfluorinated chemicals and time to pregnancy: a link based on reverse causation? *Epidemiology* 23(2): 264-6.

Fenton, S. E., Reiner, J. L., Nakayama, S. F., Delinsky, A. D., Stanko, J. P., Hines, E. P., White, S. S., Lindstrom, A. B., Strynar, M. J., Petropoulou, S. S. (2009). Analysis of PFOA in dosed CD-1 mice. Part 2. Disposition of PFOA in tissues and fluids from pregnant and lactating mice and their pups. *Reprod Toxicol* 27(3-4): 365-72.

Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., Hegele, R. A., Krauss, R. M., Raal, F. J., Schunkert, H., Watts, G. F., Boren, J., Fazio, S., Horton, J. D., Masana, L., Nicholls, S. J., Nordestgaard, B. G., van de Sluis, B., Taskinen, M. R., et al. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38(32): 2459-2472.

- Filgo, A. J., Quist, E. M., Hoenerhoff, M. J., Brix, A. E., Kissling, G. E., Fenton, S. E. (2015). Perfluorooctanoic Acid (PFOA)-induced Liver Lesions in Two Strains of Mice Following Developmental Exposures: PPAR α Is Not Required. *Toxicol Pathol* 43(4): 558-68.
- Fitz-Simon, N., Fletcher, T., Armstrong, B. (2013a). Rejoinder: Understanding uncertainties in a change versus change study. *Epidemiology* 24(4): 580-1.
- Fitz-Simon, N., Fletcher, T., Luster, M. I., Steenland, K., Calafat, A. M., Kato, K., Armstrong, B. (2013b). Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Epidemiology* 24(4): 569-76.
- Fletcher, T. (2014). Diseases linked to PFOA exposure: Epidemiology and biomarkers of PFOA. London, London School of Hygiene and Tropical Medicine.
- Fletcher, T., Galloway, T. S., Melzer, D., Holcroft, P., Cipelli, R., Pilling, L. C., Mondal, D., Luster, M., Harries, L. W. (2013). Associations between PFOA, PFOS and changes in the expression of genes involved in cholesterol metabolism in humans. *Environ Int* 57-58: 2-10.
- Friedewald, W. T., Levy, R. I., Fredrickson, D. S. (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18(6): 499-502.
- Frisbee, S. J., Brooks, A. P., Jr., Maher, A., Flensburg, P., Arnold, S., Fletcher, T., Steenland, K., Shankar, A., Knox, S. S., Pollard, C., Halverson, J. A., Vieira, V. M., Jin, C., Leyden, K. M., Ducatman, A. M. (2009). The C8 health project: design, methods, and participants. *Environmental health perspectives* 117(12): 1873-82.
- Frisbee, S. J., Shankar, A., Knox, S. S., Steenland, K., Savitz, D. A., Fletcher, T., Ducatman, A. M. (2010). Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164(9): 860-9.
- Fu, Y., Wang, T., Fu, Q., Wang, P., Lu, Y. (2014). Associations between serum concentrations of perfluoroalkyl acids and serum lipid levels in a Chinese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 106: 246-52.
- Fuentes, S., Colomina, M. T., Rodriguez, J., Vicens, P., Domingo, J. L. (2006). Interactions in developmental toxicology: concurrent exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and stress in pregnant mice. *Toxicol Lett* 164(1): 81-9.
- Geiger, S. D., Xiao, J., Ducatman, A., Frisbee, S., Innes, K., Shankar, A. (2014). The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 98: 78-83.
- Gilliland, F. D., Mandel, J. S. (1996). Serum perfluorooctanoic acid and hepatic enzymes, lipoproteins, and cholesterol: a study of occupationally exposed men. *Am J Ind Med* 29(5): 560-8.
- Govarts, E., Iszatt, N., Trnovec, T., de Cock, M., Eggesbo, M., Palkovicova Murinova, L., van de Bor, M., Guxens, M., Chevrier, C., Koppen, G., Lamoree, M., Hertz-Picciotto, I., Lopez-Espinosa, M. J., Lertxundi, A., Grimalt, J. O., Torrent, M., Goni-Irigoyen, F., Vermeulen, R., Legler, J., et al. (2018). Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of being born small for gestational age: Pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ Int* 115: 267-278.
- Grandjean, P., Andersen, E. W., Budtz-Jørgensen, E., Nielsen, F., Molbak, K., Weihe, P., Heilmann, C. (2012). Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 307(4): 391-7.
- Grandjean, P., Budtz-Jørgensen, E. (2013). Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ Health* 12: 35.
- Grandjean, P., Heilmann, C., Weihe, P., Nielsen, F., Mogensen, U. B., Budtz-Jørgensen, E. (2017). Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect* 125(7): 077018.

- Granum, B., Haug, L. S., Namork, E., Stolevik, S. B., Thomsen, C., Aaberge, I. S., van Loveren, H., Lovik, M., Nygaard, U. C. (2013). Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol* 10(4): 373-9.
- Guruge, K. S., Hikono, H., Shimada, N., Murakami, K., Hasegawa, J., Yeung, L. W., Yamanaka, N., Yamashita, N. (2009). Effect of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on influenza A virus-induced mortality in female B6C3F1 mice. *J Toxicol Sci* 34(6): 687-91.
- Gyllenhammar, I., Diderholm, B., Gustafsson, J., Berger, U., Ridefelt, P., Benskin, J. P., Lignell, S., Lampa, E., Glynn, A. (2018). Perfluoroalkyl acid levels in first-time mothers in relation to offspring weight gain and growth. *Environ Int* 111: 191-199.
- Haber, L. T., Dourson, M. L., Allen, B. C., Hertzberg, R. C., Parker, A., Vincent, M. J., Maier, A., Boobis, A. R. (2018a). Benchmark dose (BMD) modeling: current practice, issues, and challenges. *Crit Rev Toxicol* 48(5): 387-415.
- Haber, L. T., Dourson, M. L., Allen, B. C., Hertzberg, R. C., Parker, A., Vincent, M. J., Maier, A., Boobis, A. R. (2018b). Benchmark dose (BMD) modeling: current practice, issues, and challenges. *Critical Reviews in Toxicology* 48(5): 387-415.
- Harada, K., Inoue, K., Morikawa, A., Yoshinaga, T., Saito, N., Koizumi, A. (2005). Renal clearance of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate in humans and their species-specific excretion. *Environ Res* 99(2): 253-61.
- Hardisty, J. F., Willson, G. A., Brown, W. R., McConnell, E. E., Frame, S. R., Gaylor, D. W., Kennedy, G. L., Butenhoff, J. L. (2010). Pathology Working Group review and evaluation of proliferative lesions of mammary gland tissues in female rats fed ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the diet for 2 years. *Drug Chem Toxicol* 33(2): 131-7.
- Hauner, H., Köster, I. (2003). Prävalenz des Diabetes mellitus in Deutschland 1998 - 2001. *Dtsch med Wochenschr* 128(50): 2632-2638.
- HBM-Kommission (1996). Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes: Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte in der Umweltmedizin. *Bundesgesundhbl.* 39(6): 221-224.
- HBM-Kommission (2014). Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes: Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 57(1): 138-147.
- HBM-Kommission (2018). [HBM-I values for Perfluorooctanoic acid (PFOA) and Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) in blood plasma - Statement of the German Human Biomonitoring Commission (HBM Commission)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 61(4): 474-487.
- He, X., Liu, Y., Xu, B., Gu, L., Tang, W. (2018). PFOA is associated with diabetes and metabolic alteration in US men: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2012. *Sci Total Environ* 625: 566-574.
- Heidemann, C., Du, Y., Paprott, R., Haftenberger, M., Rathmann, W., Scheidt-Nave, C. (2016). Temporal changes in the prevalence of diagnosed diabetes, undiagnosed diabetes and prediabetes: findings from the German Health Interview and Examination Surveys in 1997-1999 and 2008-2011. *Diabet Med* 33(10): 1406-14.
- Hines, E. P., White, S. S., Stanko, J. P., Gibbs-Flournoy, E. A., Lau, C., Fenton, S. E. (2009). Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life. *Mol Cell Endocrinol* 304(1-2): 97-105.
- Hoffman, K., Webster, T. F., Bartell, S. M., Weisskopf, M. G., Fletcher, T., Vieira, V. M. (2011). Private drinking water wells as a source of exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in communities surrounding a fluoropolymer production facility. *Environ Health Perspect* 119(1): 92-7.

- Honda-Kohmo, K., Hutcheson, R., Innes, K. E., Conway, B. N. (2019). Perfluoroalkyl substances are inversely associated with coronary heart disease in adults with diabetes. *J Diabetes Complications* 33(6): 407-412.
- Horta, B. L., Victora, C. G., Menezes, A. M., Halpern, R., Barros, F. C. (1997). Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 11(2): 140-51.
- Hu, Q., Strynar, M. J., DeWitt, J. C. (2010). Are developmentally exposed C57BL/6 mice insensitive to suppression of TDAR by PFOA? *J Immunotoxicol* 7(4): 344-9.
- Huang, M., Jiao, J., Zhuang, P., Chen, X., Wang, J., Zhang, Y. (2018). Serum polyfluoroalkyl chemicals are associated with risk of cardiovascular diseases in national US population. *Environ Int* 119: 37-46.
- IARC (2017). IARC (2017). Some chemicals used as solvents and in polymer manufacture: Perfluorooctanoic acid. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol110/mono110.pdf>. Zuletzt abgerufen am: 15.5.2018.
- Impinen, A., Nygaard, U. C., Lodrup Carlsen, K. C., Mowinckel, P., Carlsen, K. H., Haug, L. S., Granum, B. (2018). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood. *Environ Res* 160: 518-523.
- IPCS/WHO (1994). ASSESSING HUMAN HEALTH RISKS OF CHEMICALS: DERIVATION OF GUIDANCE VALUES FOR HEALTH-BASED EXPOSURE LIMITS. *Environmental Health Criteria EHC* 170.
- IPCS/WHO (2009). Principles for Modeling Dose-response for the Risk Assessment of Chemicals *Environmental Health Criteria EHC* 239.
- IQN/KVNO (2012). Kodieren in der Praxis: Der Diabetes mellitus. *KVNO aktuell* 1+2.
- Jain, R. B. (2018). Time trends over 2003–2014 in the concentrations of selected perfluoroalkyl substances among US adults aged ≥ 20 years: Interpretational issues. *Science of The Total Environment* 645: 946-957.
- Jain, R. B., Ducatman, A. (2018). Associations between lipid/lipoprotein levels and perfluoroalkyl substances among US children aged 6-11 years. *Environ Pollut* 243(Pt A): 1-8.
- Jain, R. B., Ducatman, A. (2019). Roles of gender and obesity in defining correlations between perfluoroalkyl substances and lipid/lipoproteins. *Science of The Total Environment* 653: 74-81.
- Joensen, U. N., Bossi, R., Leffers, H., Jensen, A. A., Skakkebaek, N. E., Jorgensen, N. (2009). Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect* 117(6): 923-7.
- Joensen, U. N., Veyrand, B., Antignac, J. P., Blomberg Jensen, M., Petersen, J. H., Marchand, P., Skakkebaek, N. E., Andersson, A. M., Le Bizec, B., Jorgensen, N. (2013). PFOS (perfluorooctanesulfonate) in serum is negatively associated with testosterone levels, but not with semen quality, in healthy men. *Hum Reprod* 28(3): 599-608.
- Johnson, P. I., Sutton, P., Atchley, D. S., Koustas, E., Lam, J., Sen, S., Robinson, K. A., Axelrad, D. A., Woodruff, T. J. (2014). The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122(10): 1028-39.
- Jorgensen, K. T., Specht, I. O., Lenters, V., Bach, C. C., Rylander, L., Jonsson, B. A., Lindh, C. H., Giwercman, A., Heederik, D., Toft, G., Bonde, J. P. (2014). Perfluoroalkyl substances and time to pregnancy in couples from Greenland, Poland and Ukraine. *Environ Health* 13: 116.
- Jørgensen, K. T., Specht, I. O., Lenters, V., Bach, C. C., Rylander, L., Jönsson, B. A., Lindh, C. H., Giwercman, A., Heederik, D., Toft, G., Bonde, J. P. (2014). Perfluoroalkyl substances and time to pregnancy in couples from Greenland, Poland and Ukraine. *Environ Health* 13: 116.
- Kang, H., Lee, H. K., Moon, H. B., Kim, S., Lee, J., Ha, M., Hong, S., Kim, S., Choi, K. (2018). Perfluoroalkyl acids in serum of Korean children: Occurrences, related sources, and associated health outcomes. *Sci Total Environ* 645: 958-965.

- Kang, M., Kim, J., Lee, S. Y., Kim, K., Yoon, J., Ki, H. (2017). Martin's Equation as the Most Suitable Method for Estimation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Korean Adults. *Korean J Fam Med* 38(5): 263-269.
- Karnes, C., Winqvist, A., Steenland, K. (2014). Incidence of type II diabetes in a cohort with substantial exposure to perfluorooctanoic acid. *Environ Res* 128: 78-83.
- Kawashima, Y., Kobayashi, H., Miura, H., Kozuka, H. (1995). Characterization of hepatic responses of rat to administration of perfluorooctanoic and perfluorodecanoic acids at low levels. *Toxicology* 99(3): 169-78.
- Keil, D. E., Mehlmann, T., Butterworth, L., Peden-Adams, M. M. (2008). Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicol Sci* 103(1): 77-85.
- Khalil, N., Ebert, J. R., Honda, M., Lee, M., Nahhas, R. W., Koskela, A., Hangartner, T., Kannan, K. (2018). Perfluoroalkyl substances, bone density, and cardio-metabolic risk factors in obese 8-12 year old children: A pilot study. *Environ Res* 160: 314-321.
- Kielsen, K., Shamim, Z., Ryder, L. P., Nielsen, F., Grandjean, P., Budtz-Jorgensen, E., Heilmann, C. (2016). Antibody response to booster vaccination with tetanus and diphtheria in adults exposed to perfluorinated alkylates. *J Immunotoxicol* 13(2): 270-3.
- Kishi, R., Araki, A., Minatoya, M., Hanaoka, T., Miyashita, C., Itoh, S., Kobayashi, S., Ait Bamai, Y., Yamazaki, K., Miura, R., Tamura, N., Ito, K., Goudarzi, H., members of The Hokkaido Study on, E., Children's, H. (2017). The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile-updated 2017. *Environmental health and preventive medicine* 22(1): 46-46.
- Kishi, R., Araki, A., Minatoya, M., Itoh, S., Goudarzi, H., Miyashita, C. (2018). Birth cohorts in Asia: The importance, advantages, and disadvantages of different-sized cohorts. *Sci Total Environ* 615: 1143-1154.
- Kishi, R., Nakajima, T., Goudarzi, H., Kobayashi, S., Sasaki, S., Okada, E., Miyashita, C., Itoh, S., Araki, A., Ikeno, T., Iwasaki, Y., Nakazawa, H. (2015). The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study. *Environ Health Perspect* 123(10): 1038-45.
- Klaunig, J. E., Hocevar, B. A., Kamendulis, L. M. (2012). Mode of Action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and Human Relevance. *Reprod Toxicol* 33(4): 410-8.
- Koskela, A., Finnila, M. A., Korkalainen, M., Spulber, S., Koponen, J., Hakansson, H., Tuukkanen, J., Viluksela, M. (2016). Effects of developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 301: 14-21.
- Kousta, E., Lam, J., Sutton, P., Johnson, P. I., Atchley, D. S., Sen, S., Robinson, K. A., Axelrad, D. A., Woodruff, T. J. (2014). The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of nonhuman evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122(10): 1015-27.
- Kudo, N., Katakura, M., Sato, Y., Kawashima, Y. (2002). Sex hormone-regulated renal transport of perfluorooctanoic acid. *Chem Biol Interact* 139(3): 301-16.
- Kudo, N., Suzuki, E., Katakura, M., Ohmori, K., Noshiro, R., Kawashima, Y. (2001). Comparison of the elimination between perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in rats. *Chem Biol Interact* 134(2): 203-16.
- La Rocca, C., Alessi, E., Bergamasco, B., Caserta, D., Ciardo, F., Fanello, E., Focardi, S., Guerranti, C., Stecca, L., Moscarini, M., Perra, G., Tait, S., Zaghi, C., Mantovani, A. (2012). Exposure and effective dose biomarkers for perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) in infertile subjects: preliminary results of the PREVIENI project. *Int J Hyg Environ Health* 215(2): 206-11.

- Lam, J., Koustas, E., Sutton, P., Johnson, P. I., Atchley, D. S., Sen, S., Robinson, K. A., Axelrad, D. A., Woodruff, T. J. (2014). The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: integration of animal and human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122(10): 1040-51.
- Lau, C. (2012). Perfluorinated compounds. *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology. Experientia Supplementum. A. Luch. Basel, Springer.* 101: 47-86.
- Lau, C., Anitole, K., Hodes, C., Lai, D., Pfahles-Hutchens, A., Seed, J. (2007). Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci* 99(2): 366-94.
- Lau, C., Thibodeaux, J. R., Hanson, R. G., Narotsky, M. G., Rogers, J. M., Lindstrom, A. B., Strynar, M. J. (2006). Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 90(2): 510-8.
- Lee, C. K., Kang, S. G., Lee, J. T., Lee, S. W., Kim, J. H., Kim, D. H., Son, B. C., Kim, K. H., Suh, C. H., Kim, S. Y., Park, Y. B. (2015). Effects of perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in mice. *Mol Cell Endocrinol* 401: 165-72.
- Leonard, R. C., Kreckmann, K. H., Lineker, G. A., Marsh, G., Buchanich, J., Youk, A. (2007). Comparison of standardized mortality ratios (SMRs) obtained from use of reference populations based on a company-wide registry cohort to SMRs calculated against local and national rates. *Chem Biol Interact* 166(1-3): 317-22.
- Leonard, R. C., Kreckmann, K. H., Sakr, C. J., Symons, J. M. (2008). Retrospective cohort mortality study of workers in a polymer production plant including a reference population of regional workers. *Ann Epidemiol* 18(1): 15-22.
- Lin, P.-I. D., Cardenas, A., Hauser, R., Gold, D. R., Kleinman, K. P., Hivert, M.-F., Fleisch, A. F., Calafat, A. M., Webster, T. F., Horton, E. S., Oken, E. (2019). Per- and polyfluoroalkyl substances and blood lipid levels in pre-diabetic adults—longitudinal analysis of the diabetes prevention program outcomes study. *Environment International* 129: 343-353.
- Lind, L., Zethelius, B., Salihovic, S., van Bavel, B., Lind, P. M. (2014). Circulating levels of perfluoroalkyl substances and prevalent diabetes in the elderly. *Diabetologia* 57(3): 473-9.
- Lind, P. M., Salihovic, S., Stubleski, J., Karrman, A., Lind, L. (2019). Association of Exposure to Persistent Organic Pollutants With Mortality Risk: An Analysis of Data From the Prospective Investigation of Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *JAMA Netw Open* 2(4): e193070.
- Liu, H. S., Wen, L. L., Chu, P. L., Lin, C. Y. (2018). Association among total serum isomers of perfluorinated chemicals, glucose homeostasis, lipid profiles, serum protein and metabolic syndrome in adults: NHANES, 2013-2014. *Environ Pollut* 232: 73-79.
- Looker, C., Luster, M. I., Calafat, A. M., Johnson, V. J., Burlison, G. R., Burlison, F. G., Fletcher, T. (2014). Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol Sci* 138(1): 76-88.
- Lorber, M., Egeghy, P. P. (2011). Simple intake and pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Americans to perfluorooctanoic acid, PFOA. *Environ Sci Technol* 45(19): 8006-14.
- Louis, G. M., Chen, Z., Schisterman, E. F., Kim, S., Sweeney, A. M., Sundaram, R., Lynch, C. D., Gore-Langton, R. E., Barr, D. B. (2015). Perfluorochemicals and human semen quality: the LIFE study. *Environ Health Perspect* 123(1): 57-63.
- Loveless, S. E., Finlay, C., Everds, N. E., Frame, S. R., Gillies, P. J., O'Connor, J. C., Powley, C. R., Kennedy, G. L. (2006). Comparative responses of rats and mice exposed to linear/branched, linear, or branched ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology* 220(2-3): 203-17.
- Loveless, S. E., Hoban, D., Sykes, G., Frame, S. R., Everds, N. E. (2008). Evaluation of the immune system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate. *Toxicol Sci* 105(1): 86-96.

- Lu, S., Bartell, S. M. (2019). Serum PFAS Calculator for Adults, Version 1.0, 2019. Irvine/USA, Donald Bren School of Information and Computer Sciences
- Luebker, D. J., Case, M. T., York, R. G., Moore, J. A., Hansen, K. J., Butenhoff, J. L. (2005a). Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology* 215(1-2): 126-48.
- Luebker, D. J., York, R. G., Hansen, K. J., Moore, J. A., Butenhoff, J. L. (2005b). Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology* 215(1-2): 149-69.
- Lundin, J. I., Alexander, B. H., Olsen, G. W., Church, T. R. (2009). Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology* 20(6): 921-8.
- Lv, Z., Li, G., Li, Y., Ying, C., Chen, J., Chen, T., Wei, J., Lin, Y., Jiang, Y., Wang, Y., Shu, B., Xu, B., Xu, S. (2013). Glucose and lipid homeostasis in adult rat is impaired by early-life exposure to perfluorooctane sulfonate. *Environ Toxicol* 28(9): 532-42.
- MacNeil, J., Steenland, N. K., Shankar, A., Ducatman, A. (2009). A cross-sectional analysis of type II diabetes in a community with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Res* 109(8): 997-1003.
- Macon, M. B., Villanueva, L. R., Tatum-Gibbs, K., Zehr, R. D., Strynar, M. J., Stanko, J. P., White, S. S., Helfant, L., Fenton, S. E. (2011). Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol Sci* 122(1): 134-45.
- Manzano-Salgado, C. B., Casas, M., Lopez-Espinosa, M. J., Ballester, F., Iniguez, C., Martinez, D., Costa, O., Santa-Marina, L., Pereda-Pereda, E., Schettgen, T., Sunyer, J., Vrijheid, M. (2017). Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and birth outcomes in a Spanish birth cohort. *Environ Int* 108: 278-284.
- Marks, K. J., Cutler, A. J., Jeddy, Z., Northstone, K., Kato, K., Hartman, T. J. (2019). Maternal serum concentrations of perfluoroalkyl substances and birth size in British boys. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 222(5): 889-895.
- Matilla-Santander, N., Valvi, D., Lopez-Espinosa, M. J., Manzano-Salgado, C. B., Ballester, F., Ibarluzea, J., Santa-Marina, L., Schettgen, T., Guxens, M., Sunyer, J., Vrijheid, M. (2017). Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Metabolic Outcomes in Pregnant Women: Evidence from the Spanish INMA Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* 125(11): 117004.
- Melzer, D., Rice, N., Depledge, M. H., Henley, W. E., Galloway, T. S. (2010). Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 118(5): 686-92.
- Meng, Q., Inoue, K., Ritz, B., Olsen, J., Liew, Z. (2018). Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes; An Updated Analysis from the Danish National Birth Cohort. *Int J Environ Res Public Health* 15(9).
- Min, J. Y., Lee, K. J., Park, J. B., Min, K. B. (2012). Perfluorooctanoic acid exposure is associated with elevated homocysteine and hypertension in US adults. *Occup Environ Med* 69(9): 658-62.
- Minata, M., Harada, K. H., Karrman, A., Hitomi, T., Hirokawa, M., Murata, M., Gonzalez, F. J., Koizumi, A. (2010). Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in hepatobiliary injury induced by ammonium perfluorooctanoate in mouse liver. *Ind Health* 48(1): 96-107.
- Mogensen, U. B., Grandjean, P., Heilmann, C., Nielsen, F., Weihe, P., Budtz-Jorgensen, E. (2015). Structural equation modeling of immunotoxicity associated with exposure to perfluorinated alkylates. *Environ Health* 14: 47.
- Mora, A. M., Fleisch, A. F., Rifas-Shiman, S. L., Woo Baidal, J. A., Pardo, L., Webster, T. F., Calafat, A. M., Ye, X., Oken, E., Sagiv, S. K. (2018). Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and mid-childhood lipid and alanine aminotransferase levels. *Environ Int* 111: 1-13.

- Morken, N. H., Travlos, G. S., Wilson, R. E., Eggesbo, M., Longnecker, M. P. (2014). Maternal glomerular filtration rate in pregnancy and fetal size. *PLoS One* 9(7): e101897.
- Negri, E., Metruccio, F., Guercio, V., Tosti, L., Benfenati, E., Bonzi, R., La Vecchia, C., Moretto, A. (2017). Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epidemiological data. *Crit Rev Toxicol* 47(6): 482-508.
- Nelson, J. W., Hatch, E. E., Webster, T. F. (2010). Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 118(2): 197-202.
- Ngo, H. T., Hetland, R. B., Sabaredzovic, A., Haug, L. S., Steffensen, I. L. (2014). In utero exposure to perfluorooctanoate (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS) did not increase body weight or intestinal tumorigenesis in multiple intestinal neoplasia (Min/+) mice. *Environ Res* 132: 251-63.
- NJDEP (2019a). Public review draft: Technical support document: Interim specific ground water criterion for perfluorooctane sulfonate (PFOS). State of New Jersey Department of Environmental Protection, Division of Science, Research and Environmental Health. https://www.nj.gov/dep/dsr/supportdocs/PFOS_TSD.pdf. Zuletzt abgerufen am: 25.4.2019.
- NJDEP (2019b). Public review draft: Technical support document: Interim specific ground water criterion for perfluorooctanoic acid (PFOA, C8). State of New Jersey Department of Environmental Protection, Division of Science, Research and Environmental Health. https://www.nj.gov/dep/dsr/supportdocs/PFOA_TSD.pdf. Zuletzt abgerufen am: 25.4.2019.
- NJDWQI (2016). (New Jersey Drinking Water Quality Institute Health Effects Subcommittee) Health-base maximum contaminant level support document: perfluorooctanoic acid (PFOA). <http://www.nj.gov/dep/watersupply/pdf/pfoa-hb--mcl-public-review-draftwithappendices.pdf>. Zuletzt abgerufen am: 15.5.2018.
- NTP (2016). (National Toxicology Program). Draft, Systematic Review of Immunotoxicity Associated with Exposure to Perfluorooctanoic Acid (PFOA) or Perfluorooctane Sulfonate (PFOS). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pfoa_pfos/pfoa_pfosmonograph_508.pdf. Zuletzt abgerufen am: 6.3.2017.
- NTP (2019a). (National Toxicology Program). Technical Report on the Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Carboxylates (Perfluorohexanoic Acid, Perfluorooctanoic Acid, Perfluorononanoic Acid, and Perfluorodecanoic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox097_508.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tox097. Zuletzt abgerufen am: 6.12.2019.
- NTP (2019b). (National Toxicology Program). Technical Report on The Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid, Perfluorohexane Sulfonate Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rats. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/st_rpts/tox096_508.pdf?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=tox096. Zuletzt abgerufen am: 6.12.2019.
- NTP (2019c). (National Toxicology Program). Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Perfluorooctanoic Acid (CAS No. 335-67-1) Administered in Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) Rats. Technical Report 598. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/about_ntp/trpanel/2019/december/tr598draft.pdf. Zuletzt abgerufen am: 6.12.2019.
- Okuyama, H., Hamazaki, T., Hama, R., Ogushi, Y., Kobayashi, T., Ohara, N., Uchino, H. (2018). A Critical Review of the Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel 2017. *Pharmacology* 101(3-4): 184-218.

- Olsen, G. W., Zobel, L. R. (2007). Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 81(2): 231-46.
- Onishchenko, N., Fischer, C., Wan Ibrahim, W. N., Negri, S., Spulber, S., Cottica, D., Ceccatelli, S. (2011). Prenatal exposure to PFOS or PFOA alters motor function in mice in a sex-related manner. *Neurotox Res* 19(3): 452-61.
- Osuna, C. E., Grandjean, P., Weihe, P., El-Fawal, H. A. (2014). Autoantibodies associated with prenatal and childhood exposure to environmental chemicals in Faroese children. *Toxicol Sci* 142(1): 158-66.
- Özen, S. (2011). Effects of Environmental Endocrine Disruptors on Pubertal Development. 3(1): 1-6.
- Pachkowski, B. S., A.H. (2019). TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT: INTERIM SPECIFIC GROUND WATER CRITERION FOR PERFLUOROCTANE SULFONATE (PFOS) (CAS #: 1763-23-1; Chemical Formula: C₈H_F17O₃S). Division of Science, Research and Environmental Health Zuletzt abgerufen am:
- Peden-Adams, M. M., Keller, J. M., Eudaly, J. G., Berger, J., Gilkeson, G. S., Keil, D. E. (2008). Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 104(1): 144-54.
- Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., Cooney, M. T., Corra, U., Cosyns, B., Deaton, C., Graham, I., Hall, M. S., Hobbs, F. D. R., Lochen, M. L., Lollgen, H., Marques-Vidal, P., Perk, J., Prescott, E., Redon, J., et al. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29): 2315-2381.
- Plummer, S., Sharpe, R. M., Hallmark, N., Mahood, I. K., Elcombe, C. (2007). Time-dependent and compartment-specific effects of in utero exposure to Di(n-butyl) phthalate on gene/protein expression in the fetal rat testis as revealed by transcription profiling and laser capture microdissection. *Toxicol Sci* 97(2): 520-32.
- Post, G. B., Cohn, P. D., Cooper, K. R. (2012). Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environ Res* 116: 93-117.
- Post, G. B., Gleason, J. A. (2019). Public Review Draft: TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT: INTERIM SPECIFIC GROUND WATER CRITERION FOR PERFLUOROCTANOIC ACID (PFOA, C₈) (CAS #: 335-67-1; Chemical Structure: CF₃(CF₂)₆COOH)*. Division of Science, Research & Environmental Health
New Jersey Department of Environmental Protection. Zuletzt abgerufen am:
- Post, G. B., Gleason, J. A., Cooper, K. R. (2017). Key scientific issues in developing drinking water guidelines for perfluoroalkyl acids: Contaminants of emerging concern. *PLOS Biology* 15(12): e2002855.
- Qazi, M. R., Hassan, M., Nelson, B. D., DePierre, J. W., Abedi-Valugerdi, M. (2013a). Both sub-acute, moderate-dose and short-term, low-dose dietary exposure of mice to perfluorooctane sulfonate exacerbates concanavalin A-induced hepatitis. *Toxicol Lett* 217(1): 67-74.
- Qazi, M. R., Hassan, M., Nelson, B. D., Depierre, J. W., Abedi-Valugerdi, M. (2013b). Sub-acute, moderate-dose, but not short-term, low-dose dietary pre-exposure of mice to perfluorooctanoate aggravates concanavalin A-induced hepatitis. *Toxicol Lett* 219(1): 1-7.
- Quist, E. M., Filgo, A. J., Cummings, C. A., Kissling, G. E., Hoenerhoff, M. J., Fenton, S. E. (2015). Hepatic Mitochondrial Alteration in CD-1 Mice Associated with Prenatal Exposures to Low Doses of Perfluorooctanoic Acid (PFOA). *Toxicol Pathol* 43(4): 546-57.

- Raleigh, K. K., Alexander, B. H., Olsen, G. W., Ramachandran, G., Morey, S. Z., Church, T. R., Logan, P. W., Scott, L. L., Allen, E. M. (2014). Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med* 71(7): 500-6.
- Rao, M. S., Reddy, J. K. (1996). Hepatocarcinogenesis of peroxisome proliferators. *Ann N Y Acad Sci* 804: 573-87.
- Rappazzo, K. M., Coffman, E., Hines, E. P. (2017). Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances and Health Outcomes in Children: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14(7): 691.
- Ravnskov, U., de Lorgeril, M., Diamond, D. M., Hama, R., Hamazaki, T., Hammarskjold, B., Hynes, N., Kendrick, M., Langsjoen, P. H., Mascitelli, L., McCully, K. S., Okuyama, H., Rosch, P. J., Schersten, T., Sultan, S., Sundberg, R. (2018). LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11(10): 959-970.
- Raymer, J. H., Michael, L. C., Studabaker, W. B., Olsen, G. W., Sloan, C. S., Wilcosky, T., Walmer, D. K. (2012). Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements. *Reproductive toxicology* 33(4): 419-27.
- RIVM (2017). RIVM PROAST Web, PROAST version 64.0. The Netherlands, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
- Sakr, C. J., Kreckmann, K. H., Green, J. W., Gillies, P. J., Reynolds, J. L., Leonard, R. C. (2007a). Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers. *J Occup Environ Med* 49(10): 1086-96.
- Sakr, C. J., Leonard, R. C., Kreckmann, K. H., Slade, M. D., Cullen, M. R. (2007b). Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J Occup Environ Med* 49(8): 872-9.
- Savitz, D., Steenland, K., Fletcher, T. (2009). Relationship of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) with pregnancy outcome among women with elevated community exposure to PFOA. C8 Science Panel. Retrieved 6 June 2009, from http://c8sciencepanel.org/pdfs/Status_Report_C8_and_Pregnancy_Outcomes_March2009.pdf. Zuletzt abgerufen am:
- Savitz, D. A., Stein, C. R., Bartell, S. M., Elston, B., Gong, J., Shin, H. M., Wellenius, G. A. (2012a). Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiology* 23(3): 386-92.
- Savitz, D. A., Stein, C. R., Elston, B., Wellenius, G. A., Bartell, S. M., Shin, H. M., Vieira, V. M., Fletcher, T. (2012b). Relationship of perfluorooctanoic acid exposure to pregnancy outcome based on birth records in the mid-Ohio Valley. *Environ Health Perspect* 120(8): 1201-7.
- Schneider, K., Kaiser, E. (2012). Anwendung des Benchmark-Verfahrens bei der Ableitung von HBM-Werten. FKZ 363 01 383 im Auftrag des Umweltbundesamtes. Unveröffentlicht. Freiburg.
- Seacat, A. M., Thomford, P. J., Hansen, K. J., Clemen, L. A., Eldridge, S. R., Elcombe, C. R., Butenhoff, J. L. (2003). Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats. *Toxicology* 183(1-3): 117-31.
- Seacat, A. M., Thomford, P. J., Hansen, K. J., Olsen, G. W., Case, M. T., Butenhoff, J. L. (2002). Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 68(1): 249-64.
- Seo, S. H., Son, M. H., Choi, S. D., Lee, D. H., Chang, Y. S. (2018). Influence of exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) on the Korean general population: 10-year trend and health effects. *Environ Int* 113: 149-161.

- Shankar, A., Xiao, J., Ducatman, A. (2012). Perfluorooctanoic acid and cardiovascular disease in US adults. *Arch Intern Med* 172(18): 1397-403.
- Shin, H. M., Vieira, V. M., Ryan, P. B., Steenland, K., Bartell, S. M. (2011). Retrospective exposure estimation and predicted versus observed serum perfluorooctanoic acid concentrations for participants in the C8 Health Project. *Environ Health Perspect* 119(12): 1760-5.
- Sinning, D., Landmesser, U. (2016). [ECS guidelines 2016 - dyslipidaemias]. *Herz* 41(8): 671-676.
- Skuladottir, M., Ramel, A., Rytter, D., Haug, L. S., Sabaredzovic, A., Bech, B. H., Henriksen, T. B., Olsen, S. F., Halldorsson, T. I. (2015). Examining confounding by diet in the association between perfluoroalkyl acids and serum cholesterol in pregnancy. *Environ Res* 143(Pt A): 33-8.
- Son, H. Y., Kim, S. H., Shin, H. I., Bae, H. I., Yang, J. H. (2008). Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice. *Arch Toxicol* 82(4): 239-46.
- Starling, A. P., Engel, S. M., Whitworth, K. W., Richardson, D. B., Stuebe, A. M., Daniels, J. L., Haug, L. S., Eggesbo, M., Becher, G., Sabaredzovic, A., Thomsen, C., Wilson, R. E., Travlos, G. S., Hoppin, J. A., Baird, D. D., Longnecker, M. P. (2014). Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int* 62: 104-12.
- Steenland, K., Barry, V., Savitz, D. (2018). Serum Perfluorooctanoic Acid and Birthweight: An Updated Meta-analysis With Bias Analysis. *Epidemiology* 29(6): 765-776.
- Steenland, K., Fletcher, T., Savitz, D. (2008). Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) with lipids among adults in a community with high exposure to (PFOA). C8 Science Panel. http://c8sciencepanel.org/pdfs/Status_Report_C8_and_lipids_Oct2008.pdf. Zuletzt abgerufen am: 18.1.2018.
- Steenland, K., Fletcher, T., Savitz, D. A. (2010). Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Health Perspect* 118(8): 1100-8.
- Steenland, K., Tinker, S., Frisbee, S., Ducatman, A., Vaccarino, V. (2009). Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 170(10): 1268-78.
- Steenland, K., Woskie, S. (2012). Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol* 176(10): 909-17.
- Stein, C. R., Ge, Y., Wolff, M. S., Ye, X., Calafat, A. M., Kraus, T., Moran, T. M. (2016). Perfluoroalkyl substance serum concentrations and immune response to FluMist vaccination among healthy adults. *Environmental Research* 149(Supplement C): 171-178.
- Strauß, B. B., K. (2004). Ungewollte Kinderlosigkeit. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin, D., Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt. 20.
- Sun, Q., Zong, G., Valvi, D., Nielsen, F., Coull, B., Grandjean, P. (2018). Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Risk of Type 2 Diabetes: A Prospective Investigation among U.S. Women. *Environ Health Perspect* 126(3): 037001.
- Sunderland, E. M., Hu, X. C., Dassuncao, C., Tokranov, A. K., Wagner, C. C., Allen, J. G. (2019). A review of the pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and present understanding of health effects. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 29(2): 131-147.
- Suo, C., Fan, Zh, Qui, J. (2017). Perfluorooctane sulfonate affects intestinal immunity against bacterial infection. *Scientific Reports* 7: 5166.

- Sussman, R. G., Naumann, B. D., Pfister, T., Sehner, C., Seaman, C., Weideman, P. A. (2016). A harmonization effort for acceptable daily exposure derivation - Considerations for application of adjustment factors. *Regul Toxicol Pharmacol* 79 Suppl 1: S57-66.
- Tan, X., Xie, G., Sun, X., Li, Q., Zhong, W., Qiao, P., Sun, X., Jia, W., Zhou, Z. (2013). High fat diet feeding exaggerates perfluorooctanoic acid-induced liver injury in mice via modulating multiple metabolic pathways. *PLoS One* 8(4): e61409.
- Tarka, P. (2018). An overview of structural equation modeling: its beginnings, historical development, usefulness and controversies in the social sciences. *Quality & Quantity* 52(1): 313-354.
- Thompson, J., Lorber, M., Toms, L. M., Kato, K., Calafat, A. M., Mueller, J. F. (2010). Use of simple pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonic acid. *Environ Int* 36(4): 390-7.
- Tönnies, T., Röckl, S., Hoyer, A., Heidemann, C., Baumert, J., Du, Y., Scheidt-Nave, C., Brinks, R. (2019). Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. *Diabetic Medicine*.
- Tucker, D. K., Macon, M. B., Strynar, M. J., Dagnino, S., Andersen, E., Fenton, S. E. (2015). The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure. *Reprod Toxicol* 54: 26-36.
- U.S.EPA (2019). BMDs 3.1, United States Environmental Protection Agency: Benchmark dose
- US.EPA (2005). DRAFT RISK ASSESSMENT OF THE POTENTIAL HUMAN HEALTH EFFECTS ASSOCIATED WITH EXPOSURE TO PERFLUOROOCTANOIC ACID AND ITS SALTS. U.S. Environmental protection agency. www.epa.gov/oppt/pfoa/pubs/pfoarisk.pdf. Zuletzt abgerufen am:
- US.EPA (2016a). BENCHMARK DOSE SOFTWARE (BMDs): USER MANUAL. https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-11/documents/bmds_manual.pdf. Zuletzt abgerufen am:
- US.EPA (2016b). Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctane Sulfonate Acid (PFOS), United States Environmental Protection Agency EPA 822-R-16-004.
- US.EPA (2016c). Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). Document No. 822-R-16-003. EPA. https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-05/documents/pfoa_hesd_final-plain.pdf. Zuletzt abgerufen am: 18.1.2018.
- US.EPA (2016d). Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOS). U.S. Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/ground-water-and-drinking-water/drinking-water-health-advisories-pfoa-and-pfos>. Zuletzt abgerufen am:
- US.EPA (2019). Benchmark Dose Software (BMDs) Version 3.1 <https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-software-bmds-version-31-download>. Zuletzt abgerufen am: 30.4.2019.
- van Esterik, J. C., Bastos Sales, L., Dolle, M. E., Hakansson, H., Herlin, M., Legler, J., van der Ven, L. T. (2016). Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by in utero and lactational exposure to perfluorooctanoic acid. *Arch Toxicol* 90(3): 701-15.
- Vélez, M. P., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D. (2015). Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *Hum Reprod* 30(3): 701-9.
- Velez, M. P., Arbuckle, T. E., Fraser, W. D., Mumford, S. L. (2016). Perfluoroalkyl acids and Time-to-Pregnancy: The issue of "parity-conditioning bias". *Environ Res* 147: 572-3.
- Verner, M. A., Loccisano, A. E., Morken, N. H., Yoon, M., Wu, H., McDougall, R., Maisonet, M., Marcus, M., Kishi, R., Miyashita, C., Chen, M. H., Hsieh, W. S., Andersen, M. E., Clewell, H. J., 3rd, Longnecker, M. P. (2015). Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential

Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK). *Environ Health Perspect* 123(12): 1317-24.

Verner, M. A., Ngueta, G., Jensen, E. T., Fromme, H., Völkel, W., Nygaard, U. C., Granum, B., Longnecker, M. P. (2016). A Simple Pharmacokinetic Model of Prenatal and Postnatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFASs). *Environ Sci Technol* 50(2): 978-86.

Vestergaard, S., Nielsen, F., Andersson, A. M., Hjollund, N. H., Grandjean, P., Andersen, H. R., Jensen, T. K. (2012). Association between perfluorinated compounds and time to pregnancy in a prospective cohort of Danish couples attempting to conceive. *Hum Reprod* 27(3): 873-80.

Vesterinen, H. M., Johnson, P. I., Atchley, D. S., Sutton, P., Lam, J., Zlatnik, M. G., Sen, S., Woodruff, T. J. (2014). Fetal growth and maternal glomerular filtration rate: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* Author manuscript; available in PMC 2019 Aug 9. : 1-6.

Wan, H. T., Zhao, Y. G., Leung, P. Y., Wong, C. K. (2014). Perinatal exposure to perfluorooctane sulfonate affects glucose metabolism in adult offspring. *PLoS One* 9(1): e87137.

Wan, H. T., Zhao, Y. G., Wei, X., Hui, K. Y., Giesy, J. P., Wong, C. K. (2012). PFOS-induced hepatic steatosis, the mechanistic actions on beta-oxidation and lipid transport. *Biochim Biophys Acta* 1820(7): 1092-101.

Wang, J., Zhang, Y., Zhang, W., Jin, Y., Dai, J. (2012). Association of perfluorooctanoic acid with HDL cholesterol and circulating miR-26b and miR-199-3p in workers of a fluorochemical plant and nearby residents. *Environ Sci Technol* 46(17): 9274-81.

Wang, L., Wang, Y., Liang, Y., Li, J., Liu, Y., Zhang, J., Zhang, A., Fu, J., Jiang, G. (2013). Specific accumulation of lipid droplets in hepatocyte nuclei of PFOA-exposed BALB/c mice. *Sci Rep* 3: 2174.

Wang, L., Wang, Y., Liang, Y., Li, J., Liu, Y., Zhang, J., Zhang, A., Fu, J., Jiang, G. (2014a). PFOS induced lipid metabolism disturbances in BALB/c mice through inhibition of low density lipoproteins excretion. *Sci Rep* 4: 4582.

Wang, N., Tikellis, G., Sun, C., Pezic, A., Wang, L., Wells, J. C., Cochrane, J., Ponsonby, A. L., Dwyer, T. (2014b). The effect of maternal prenatal smoking and alcohol consumption on the placenta-to-birth weight ratio. *Placenta* 35(7): 437-41.

Wang, Y., Han, W., Wang, C., Zhou, Y., Shi, R., Bonefeld-Jorgensen, E. C., Yao, Q., Yuan, T., Gao, Y., Zhang, J., Tian, Y. (2019). Efficiency of maternal-fetal transfer of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances. *Environ Sci Pollut Res Int* 26(3): 2691-2698.

Washino, N., Saijo, Y., Sasaki, S., Kato, S., Ban, S., Konishi, K., Ito, R., Nakata, A., Iwasaki, Y., Saito, K., Nakazawa, H., Kishi, R. (2009). Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 117(4): 660-7.

White, S. S., Stanko, J. P., Kato, K., Calafat, A. M., Hines, E. P., Fenton, S. E. (2011). Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environ Health Perspect* 119(8): 1070-6.

Whitworth, K. W., Haug, L. S., Baird, D. D., Becher, G., Hoppin, J. A., Skjaerven, R., Thomsen, C., Eggesbo, M., Travlos, G., Wilson, R., Cupul-Uicab, L. A., Brantsaeter, A. L., Longnecker, M. P. (2012a). Perfluorinated compounds in relation to birth weight in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol* 175(12): 1209-16.

Whitworth, K. W., Haug, L. S., Baird, D. D., Becher, G., Hoppin, J. A., Skjaerven, R., Thomsen, C., Eggesbo, M., Travlos, G., Wilson, R., Longnecker, M. P. (2012b). Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology* 23(2): 257-63.

WHO (1994). International Programme on Chemical Safety. Assessing human health risk of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits. Environmental Health Criteria 170. Genf, World Health Organization.

WHO (2016). Multiple definitions of infertility. Weltgesundheitsorganisation. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/multiple-definitions/en/>. Zuletzt abgerufen am: 18.1.2018.

WHO (2017). Infertility definitions and terminology. Weltgesundheitsorganisation. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>. Zuletzt abgerufen am: 18.1.2018.

WHO (2018). Infertility definitions and terminology. Sexual and reproductive health Genf/Schweiz, World Health Organization.

Winquist, A., Steenland, K. (2014). Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts. *Environ Health Perspect* 122(12): 1299-305.

Wit, J. M. (2016). International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res Paediatr* 86(3): 212-4.

Wolf, C. J., Fenton, S. E., Schmid, J. E., Calafat, A. M., Kuklennyik, Z., Bryant, X. A., Thibodeaux, J., Das, K. P., White, S. S., Lau, C. S., Abbott, B. D. (2007). Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicol Sci* 95(2): 462-73.

Workman, C. E., Becker, A. B., Azad, M. B., Moraes, T. J., Mandhane, P. J., Turvey, S. E., Subbarao, P., Brook, J. R., Sears, M. R., Wong, C. S. (2019). Associations between concentrations of perfluoroalkyl substances in human plasma and maternal, infant, and home characteristics in Winnipeg, Canada. *Environmental Pollution* 249: 758-766.

Xia, W., Wan, Y., Li, Y. Y., Zeng, H., Lv, Z., Li, G., Wei, Z., Xu, S. Q. (2011). PFOS prenatal exposure induce mitochondrial injury and gene expression change in hearts of weaned SD rats. *Toxicology* 282(1-2): 23-9.

Yahia, D., El-Nasser, M. A., Abdel-Latif, M., Tsukuba, C., Yoshida, M., Sato, I., Tsuda, S. (2010). Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction. *J Toxicol Sci* 35(4): 527-33.

Yahia, D., Tsukuba, C., Yoshida, M., Sato, I., Tsuda, S. (2008). Neonatal death of mice treated with perfluorooctane sulfonate. *J Toxicol Sci* 33(2): 219-26.

Yan, J., Groothuis, P. A. (2015). Timing of prenatal smoking cessation or reduction and infant birth weight: evidence from the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Matern Child Health J* 19(3): 447-58.

Yang, B., Zou, W., Hu, Z., Liu, F., Zhou, L., Yang, S., Kuang, H., Wu, L., Wei, J., Wang, J., Zou, T., Zhang, D. (2014). Involvement of oxidative stress and inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid exposure in mice. *Biomed Res Int* 2014: 409837.

Yang, Q., Xie, Y., Alexson, S. E., Nelson, B. D., DePierre, J. W. (2002). Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the immunomodulation caused by peroxisome proliferators in mice. *Biochem Pharmacol* 63(10): 1893-900.

Zeng, H. C., Zhang, L., Li, Y. Y., Wang, Y. J., Xia, W., Lin, Y., Wei, J., Xu, S. Q. (2011). Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure. *Neurotoxicology* 32(1): 130-9.

Zeng, X. W., Qian, Z., Emo, B., Vaughn, M., Bao, J., Qin, X. D., Zhu, Y., Li, J., Lee, Y. L., Dong, G. H. (2015). Association of polyfluoroalkyl chemical exposure with serum lipids in children. *Sci Total Environ* 512-513: 364-70.

Zhao, B., Hu, G. X., Chu, Y., Jin, X., Gong, S., Akingbemi, B. T., Zhang, Z., Zirkin, B. R., Ge, R. S. (2010). Inhibition of human and rat 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase 3 activities by perfluoroalkylated substances. *Chem Biol Interact* 188(1): 38-43.

Zheng, F., Sheng, N., Zhang, H., Yan, S., Zhang, J., Wang, J. (2017). Perfluorooctanoic acid exposure disturbs glucose metabolism in mouse liver. *Toxicol Appl Pharmacol* 335: 41-48.

Zhou, B., Lu, Y., Hajifathalian, K., Bentham, J., Di Cesare, M., Danaei, G., Bixby, H., Cowan, M. J., Ali, M. K., Taddei, C., Lo, W. C., Reis-Santos, B., Stevens, G. A., Riley, L. M., Miranda, J. J., Bjerregaard, P., Rivera, J. A., Fouad, H. M., Ma, G., et al. (2016). Worldwide trends in diabetes since 1980: A pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *The Lancet* 387(10027).

A Anhang

A.1 Regulatorische Ableitungen internationaler Institutionen

In Tabelle 4 und Tabelle 5 werden Ableitungen ausgewählter internationaler Institutionen für PFOA und PFOS dargestellt.

Tabelle 4: PFOA-Konzentrationen in der regulatorischen Toxikologie: Darstellung der Ableitungen verschiedener internationaler Institutionen für Aufnahme und Trinkwasser

TDI/RfD/MRL Quelle	PFOA [ng/kg _{KG}]	Inn.Belast.* [ng/mL Serum]	krit. Dosis	Kriterium
ATSDR 2018	3	21,4	0,3 mkd	Tierversuch: Wirkungen auf die neuronale Entwicklung [Onishchenko et al. 2011] und die Knochenbildung [Koskela et al. 2016]
EFSA 2018	6 ng/kg/Wo	6,1	9,2-9,4 ng/mL (B)	erhöhte Cholesterin-Konzentrationen im Serum, epidemiologische Studien; [Steenland et al. 2009]; [Eriksen et al. 2013]
US EPA 2016	20	142,9	1 mg/kg bw (L)	GD 1-17/18; verringerte Ossifikation der Phalangen in beiden Geschlechtern und Akzeleration des Pubertätseintritts bei pränatal exponierten männlichen Ratten [Lau et al. 2006]; bei LOAEL 38 µg PFOA/mL Serum
Maine CDC 2014	6	42,9	0,29-0,74 mkd (B)	geom. Mittel der BMDL für Leberveränderungen, verschiedene Studien an Nagetieren
New Jersey ISGWQC 2019	2	14,5	0,3 mkd (N)	erhöhte relative Lebergewichte bei subakut exponierten Mäusen [Loveless et al. 2006]; BM-Modellierung anhand der inneren Belastung; Serumkonzentration von PFOA beim BMDL 4,351 ng/mL Serum
Trinkwasser	PFOA [ng/l]			
US EPA 2016	70		s.o.	Der Wert von 70 ng/l Wasser darf bei gleichzeitigem Vorkommen von PFOA und PFOS in der Summe nicht überschritten werden
Maine CDC 2014	100		s.o.	
Minnesota DH 2017	35		wie US EPA	
New Jersey ISGWQC 2019	14		s.o.	
Texas TRRP 2016	290			
TWK 2016	100		2 ng/kg KG/d	aufgrund tierexperimenteller u. humanepidemiologischer Daten über Assoziationen mit verschiedenen Wirkungen, Fettstoffwechsel, Fertilität, Immunität, Entwicklungstox.
Vermont DH 2016	20		wie US EPA	Der Wert von 20 ng/l Wasser darf bei gleichzeitigem Vorkommen von PFOA und PFOS in der Summe nicht überschritten werden.

(B) - BMDL; (L) - LOAEL; (N) - NOAEL

Die Risikoabschätzung für PFOA von Maine u. New Jersey berücksichtigt einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor von 10 für Wirkungen, die noch nicht abschließend beurteilt werden können (u.a. Nervensystem, Brustdrüsenentwicklung).

*Die inneren Belastungen wurden mit einer Clearance von 0,00014 L/kg/d berechnet ([US.EPA 2016c], Seite 4-13).

Tabelle 5: PFOS-Konzentrationen in der regulatorischen Toxikologie: Darstellung der Ableitungen verschiedener internationaler Institutionen für Aufnahme und Trinkwasser

TDI/RfD/MRL Quelle	PFOS [ng/kg _{KG}]	Inn. Belast.* [ng/mL Serum]	krit. Dosis	Kriterium
ATSDR 2018	2	24,7	0,1 mkd (N) 0,4 mkd (L)	verzögerte Augenöffnung und reduziertes neonatales Körpergewicht, Zwei-Generationenstudie NOAEL - 5,28 µg PFOS/mL Serum; LOAEL - 18,9 µg/mL [Luebker et al. 2005a]
EFSA 2018	13 [ng/kg/Wo]	23,0	21-25 ng/kg KG/d (B)	erhöhte Cholesterin-Konzentrationen im Serum, epidemiologische Studien; (Steenland et al. 2009 Nelson et al. 2010; Eriksen et al. 2013)
US EPA 2016	20	247,2	0,4 mkd (L), 63 d	erniedrigte Körpergewichte bei Nachkommen, Ein-Generationenstudie an Ratten [Luebker et al. 2005b]; Konzentration beim LOAEL 19,9 µg PFOS/mL Serum
New Jersey ISGWQC 2019	1,8	22,2	0,5 mkd (N)	reduzierte Anzahl Plaque-bildender Zellen bei belasteten Mäusen nach 60 Tagen Exposition [Dong et al. 2009]; PFOS-Konzentration im Serum beim NOAEL 674 ng/mL
Trinkwasser	PFOS			
Trinkwasser	PFOS [ng/l]			
US EPA 2016	70		s.o.	Der Wert von 70 ng/l Wasser darf bei gleichzeitigem Vorkommen von PFOA und PFOS in der Summe nicht überschritten werden.
Minnesota DH 2017	27		wie US EPA	
New Jersey ISGWQC 2019	10		s.o.	
Texas TRRP 2016	560			
TWK 2016	100		7,16 ng /kg bw/d	aufgrund tierexperimenteller u. humanepidemiologischer Daten über Assoziationen mit verschiedenen Wirkungen, Fettstoffwechsel, Fertilität, Immunität
Vermont DH 2016	20		wie US EPA	Der Wert von 20 ng/l Wasser darf bei gleichzeitigem Vorkommen von PFOA und PFOS in der Summe nicht überschritten werden

(B) - BMDL; (L) - LOAEL; (N) - NOAEL

Die Risikoabschätzung für PFOS von Minnesota und ATSDR berücksichtigt einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor von 10 für Wirkungen, die noch nicht abschließend beurteilt werden können (u.a. Immunsystem).

*Die inneren Belastungen wurden mit einer Clearance von 0,000081 L/kg/d berechnet([US.EPA 2016d], Seite 4-13).

A.2 Unsicherheiten der Festlegung einer festen Relation zwischen der PFOA/PFOS-Aufnahme und der resultierenden Serumkonzentration

Unter vereinfachenden Steady-State-Bedingungen kann in einem Ein-Kompartiment-Modell die Beziehung zwischen der PFAS-Aufnahme und der langfristig resultierenden Serumkonzentration durch eine einfache Modellgleichung geschätzt werden [Egeghy und Lorber 2011; Lorber und Egeghy 2011; Verner et al. 2016].

$$Conc_{steady\ state} \left[\frac{ng}{ml} \right] = \frac{GIR [-] * Intake \left[\frac{ng}{kg * d} \right]}{k \left[\frac{1}{d} \right] * VolDistr \left[\frac{mL}{kg} \right]}$$

Als Voraussetzungen müssen jedoch folgende Bedingungen erfüllt sein: (a) Die Analytik zur Bestimmung der Substanz in Humanmatrices ist valide. (b) Die Aufnahmepfade, die Resorptionrate, die Kinetik und die Verteilung sind hinreichend gut beschrieben. (c) Die Struktur, die Modellparameter und die Einflussgrößen des kinetischen Modells sind bekannt, (d) die Annahme konstanter Expositionsbedingungen und eines Steady States sind gerechtfertigt. (e) Für die Ableitung der numerischen Werte muss ein hinreichender Stichprobenumfang (Schichtung inkl. Alter, Geschlecht, Expositionsbedingungen) vorhanden sein (siehe auch [HBM-Kommission 2014]). Im Zähler muss die Gleichung um die gastrointestinale Resorptionsrate (GIR: gastrointestinal absorption) erweitert werden, für PFOA und PFOS kann jedoch eine nahezu vollständige Aufnahme angenommen werden. Durch einfache Umstellung kann aus einer bekannten Serumkonzentration, wiederum unter Annahme eines Steady-States und vollständiger Resorption, die körpergewichtsbezogene tägliche Aufnahme geschätzt werden:

$$Intake \left[\frac{ng}{kg * d} \right] = Conc_{steady\ state} \left[\frac{ng}{ml} \right] * k \left[\frac{1}{d} \right] * VolDistr \left[\frac{mL}{kg} \right]$$

Kritisch muss bei der TWI/TDI-Ableitung von [EFSA 2018] angemerkt werden, dass für das Verteilungsvolumen (VolDistr) ein vergleichsweise hohes, in der Größe einheitliches Verteilungsvolumen für PFOA und PFOS von 300 mL/kg, basierend auf einer Arbeit von Harada et al. [2005] zu Grunde gelegt wird. Die Schätzung des VolDistr beruht hier auf tierexperimentellen Studien für PFOA an Mäusen und an Affen [Kudo et al. 2001; Kudo et al. 2002], für PFOS nur an Affen [Seacat et al. 2002]. Butenhoff et al. [2004b] untersuchten Affen im Steady State und beschreiben dagegen das Verteilungsvolumen mit Werten von 181 ± 12 mL/kg für Männchen und 198 ± 69 mL/kg für Weibchen. Gegenüber EFSA ebenfalls deutlich niedrigere Verteilungsvolumen, auf Humandaten basierend, werden geschlechtsspezifisch bei Hoffman et al. [2011] und über die Geschlechter zusammengefasst bei Thompson et al. [2010] und Verner et al. [2016] berichtet. Hieraus ergibt sich über die Geschlechter zusammengefasst für PFOA ein Verteilungsvolumen von 170 ± 26 mL/kg und für PFOS ein Verteilungsvolumen von 230 ± 35 mL/kg.

Würde aus der tagesbezogenen PFOA-Aufnahme des EFSA-TDI von 2,33 ng/kg_{KG}/Tag eine Steady-State-Serumkonzentration mit den abweichenden Verteilungsvolumina geschätzt, so lägen diese deutlich über dem von EFSA abgeleiteten Serumwert von 9,4 ng/mL PFOA. Entsprechend wäre bei niedrigerem Verteilungsvolumen auch ein deutlich niedrigerer TDI aus der zu Grunde liegenden BMDL-Schätzung (Gesamtcholesterin nach Steenland et al. [2010]) abzuleiten (Faktor bis ca. 57% niedriger entsprechend der Angaben von Thompson et al. 2010). Entsprechend würde die bei einer Aufnahme des EFSA-TDI zu erwartende PFOA-Serumkonzentration entsprechend bis zu einem Faktor von etwa 1,8 höher liegen.

Tabelle 6: Relationen zwischen PFOA-Aufnahme und der inneren Belastung unter Berücksichtigung verschiedener Verteilungsvolumina für den BMDL-Gesamtcholesterin ([Steenland et al. 2009])

PFOA	Geschlecht	Volume of distr. mL/kg	Geschätzter TDI ng*kgKG ⁻¹ *d ⁻¹	Konzentration ng/mL Plasma
EFSA [2018]	männlich&weiblich	300	2,3	9,4
Thompson et al. [2010]; Verner et al. [2016] ...	männlich&weiblich	170	1,32	16,6
Butenhoff et al. [2004b]; Hoffman, et al. [2011]	männlich	181	1,42	15,6
	weiblich	198	1,54	14,3

Für PFOS ist der bei EFSA genutzte Wert für das Verteilungsvolumen ebenfalls kritisch zu betrachten. Für die aus den Daten von Eriksen et al. [2013] abgeleitete BMDL₅ % bei einer PFOS Plasmakonzentration = 22 ng/mL ~ 2,3 ng*kgKG⁻¹*d⁻¹ (EFSA-TDI) ergäbe sich für eine PFOS-TDI-Aufnahme langfristig eine Serumkonzentration von bis zu 33 ng/mL PFOS (Faktor 1,5 höher).

Tabelle 7: Relationen zwischen PFOS-Aufnahme und innerer Belastung unter Berücksichtigung verschiedener Verteilungsvolumina aus der Literatur

PFOS	Geschlecht	Volume of distr. mL/kg	Geschätzter TDI ng*kgKG ⁻¹ *d ⁻¹	Konzentration ng/mL Plasma
EFSA [2018]	männlich&weiblich	300	2,3	22,1
Thompson et al. [2010]	männlich&weiblich	230	1,8	28,8
Chang et al. [2012]	männlich	200	1,5	33,2
	weiblich	280	2,2	23,7

Andere Institutionen [US.EPA 2016c, d] ziehen einen gegenüber EFSA niedrigeren Wert des Verteilungsvolumens, geschätzt aus Humandaten, für die Ableitung von Normwerten vor.

Die Unsicherheit in der Wahl eines festen Umrechnungsfaktors zwischen der PFOA/PFOS-Serumkonzentration und der entsprechenden Festlegung eines TWI/TDI (und umgekehrt) ist hoch und erschwert einen Vergleich von TDI- und RfD-Werten und den korrespondierenden HBM-Werten. Die Anwendung eines Ein-Kompartiment-Modells und die Annahme konstanter Expositionsbedingungen ist für Kinder und Jugendliche ebenso wie für Schwangere generell nicht geeignet. Umrechnungsmodelle einer PFOA-Trinkwasserkontamination begrenzen ihren Gültigkeitsbereich auf Erwachsene [Bartell 2017; Lu und Bartell 2019] und beschränken die festen Umrechnungen auf eine Standardperson (mittlere Trinkwasseraufnahme). Die Festlegung auf einen festen Zahlenwert als Umrechnungsfaktor ist unter diesen Umständen und bei der derzeitigen Datenlage nicht angeraten, zumal weder die bei der Berechnung getroffene

Annahme eines Steady-States bei insgesamt sinkenden PFOA- und PFOS-Serumkonzentrationen gerechtfertigt erscheint noch Einvernehmen über die zu nutzenden Eliminationshalbwertzeiten und die Verteilungsvolumina vorliegt.

A.3 BMD-Modellierung der Daten von Guruge et al. [2009] zur Mortalität weiblicher B6C3F1-Mäuse nach Influenza-Infektion

A.3.1 Datengrundlage/ Literaturquelle: Guruge et al. [2009]

Die Angaben (a) zur Plasma-PFOS-Konzentration, (b) die Fallzahlen pro Expositionsgruppe (N) und (c) die Angaben zur Survivalrate 20 Tage nach Exposition (SR20 in %) wurden der Originalarbeit entnommen. Die Anzahl der nach 20 Tagen noch lebenden Tiere wurde pro Dosisgruppe i als Rundung berechnet: $N_{Live_i} = N_i * SR20_i / 100$. Die Anzahl der toten Tiere als $N_{Dead_i} = N_i - N_{Live_i}$.

Die Angaben der Autoren zur Signifikanz der Kontraste über die Dosisgruppen und zum Trend wurden nicht überprüft. In dieser Analyse wird alleine die BMD-Modellanpassung für die berichteten Daten berechnet.

Abbildung 5: Abbildung 2 aus der Publikation von Guruge et al. [2009]: Überlebensraten adulter B6C3F1-Mäuse nach Exposition gegenüber 0, 5 und 25 µg PFOS/kg Körpergewicht und Tag über 21 Tage und nach Infektion mit Influenza A-Virus

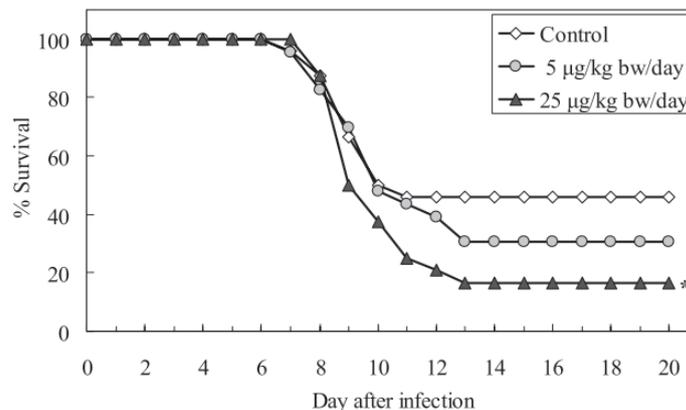


Fig. 2. Effect of PFOS on host resistance to influenza A virus. Adult female B6C3F1 mice dosed with 0, 5 and 25 µg PFOS/kg bw/day for 21 days and infected intranasally. Number of animals at day 0 infection: control = 24, 5 µg PFOS/kg bw/day = 23, 25 µg PFOS/kg bw/day = 24. * Significantly different ($P < 0.05$, logistic regression Wald test) from the control group.

Abbildung 6: Tabelle 2 aus der Publikation von Guruge et al. [2009]: PFOS-Plasmakonzentrationen im Tierversuch

Table 2. Mean ± S.D. concentration (wet weight) in blood plasma and organs in adult B6C3F1 female mice exposed to PFOS

Sample type	Dose	Concentration ^a
Plasma	Control	2.1 ± 0.3
	5 µg/kg bw/day	189 ± 14
	25 µg/kg bw/day	670 ± 47

^a N=3 per group

Tabelle 8: Zusammenstellung: Überleben 20 Tage nach Infektion. Daten aus Guruge et al. [2009]

Gruppe	Dose	aM _{Plasma}	sd _{Plasma}	N	SR _{20d}	N _{live}	N _{dead}
Unit	µgPFOS/kg bw/d	ng/mL	ng/mL	-	% Survival 20 d	-	-
Control	0	2.1	0.3	24	0.46	11	13
I	5	189	14	23	0.30	7	16
II	25	670	47	24	0.17	4	20

Abbildung 7: Überleben in Assoziation zur PFOS-Konzentration im Plasma [Guruge et al. 2009]

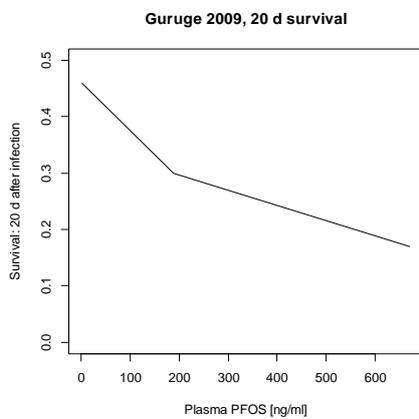


Tabelle 9: Übersicht über die Parameter [Guruge et al. 2009]

	Dose	aM _{Plasma}	sd _{Plasma}	N	SR ₂₀	N _{live}	N _{dead}
1	0	2.1	0.3	24	46	11	13
2	5	189.0	14.0	23	30	7	16
3	25	670.0	47.0	24	17	4	20

A.3.2 Analyse mit der BMDS/US EPA/CDC-Software BMDS 3.10 (2019)

Tabelle 10: Modellbeschreibung

PlasmaDependent		
[Add user notes here]		
Dose	N	Incidence
2.1	24	13
189	23	16
670	24	20
Info		
Model	frequentist Log-Logistic v1.0	
Dataset Name	PlasmaDependent	
User notes	Berechnung als Inzidenzrate am 20.Tag nach der Infektion	
Dose-Response Model	$P[\text{dose}] = g + (1-g) / [1 + \exp(-a-b \cdot \text{Log}(\text{dose}))]$	
Model Options		
Risk Type	Extra Risk	
BMR	0.1	
Confidence Level	0.95	
Background	Estimated	

Die neue Fassung der EPA/CDC/NIOSH-Software BMDS 3.1 [U.S.EPA 2019] ist bezüglich der Datenstruktur und der Parameteranpassung für ausgewählte Modelle flexibler. Unter Annahme einer pro Expositionsgruppe einheitlichen Serumkonzentration ergeben sich in einem dichotomen (quantalen) Modell die in Tabelle gezeigten Ergebnisse (Auswertungen: frequentistisch, Extra Risk, BMR=10 %). Die Anpassung an ein dichotomes Hill-Modell wird wegen der schlechten Datenanpassung (Goodness of fit) und wegen der resultierenden Unsicherheiten (BMD/BMDL Ratio > 20 und BMDL deutlich unterhalb des Referenztertils) nicht weiter betrachtet.

Tabelle 11: Ergebnisse der BMD-Modellierung mit BMDs 3.1.

Model	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDs Recommendation	BMDs Recommendation Notes
Gamma	0.1	68.08	35.42	588.31	0.73	87.11	-0.154	-0.154	Viable - Alternate	
Log-Logistic	0.1	41.81	14.90	631.50	0.98	87.00	-0.007	-0.007	Viable – Recommended*	Lowest BMDL
Log-Probit	0.1	124.42	60.88	653.03	0.57	87.33	0.449	-0.251	Viable - Alternate	
Multistage Degree 2	0.1	68.08	35.42	434.11	0.73	87.11	-0.154	-0.154	Viable - Alternate	
Multistage Degree 1	0.1	68.09	35.42	294.23	0.73	87.11	-0.154	-0.154	Viable - Alternate	
Weibull	0.1	68.09	35.42	650.59	0.73	87.11	-0.154	-0.154	Viable - Alternate	

* Hervorhebung des Log-logistischen Modells durch die BMDs-Software wegen der besten erreichten Modellanpassung und wegen des niedrigsten BMDL_{10%}-Wertes

BMD/BMDL ratio > 20

BMD/BMDL ratio > BMDL 3x lower than lowest non-zero dose

BMDL 10x lower than lowest non-zero dose

d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)

Das log-logistische Dosis-Wirkungsmodell zeigt die beste Anpassung an die Daten bezüglich des zu minimierenden Akaike's Informations Kriteriums (AIC), der AIC-Abstand zu den anderen Modellen ist jedoch nicht deutlich. Für die Wahl des log-logistischen Modells spricht die gute Anpassung an die drei Datenpunkte, die Residuen sind niedriger als in den anderen Anpassungen. Das dichotome Hill-Modell wird wegen der problematischen Parameter-Anpassung von der weiteren Bewertung ausgeschlossen.

Die Ergebnisse zum Log-logistischem Modell werden unten im Detail vorgestellt. Die BMD-Modellschätzung legt die Wahl einer BMDL_{10%} von ca. 15 ng PFOS/mL bei einer BMD von 42 ng PFOS/mL nahe. Bei untereinander gleicher, aber gegenüber dem log-logistischen Modell schlechterer AIC- und Residuen-Anpassungsgüte der Gamma-, der Weibull- und Multistage-Modelle würde sich einheitlich eine BMDL_{10%} von ca. 35 ng PFOS/mL bei einer BMD von 68 ng PFOS/mL ergeben. Die BMD-Analyse erlaubt bei drei Datenpunkten wenig Differenzierung zwischen diesen Modellen, da die Werte der Anpassungskriterien Log-Likelihood (loglik) und das Akaike Information Criterion (AIC) keine Varianz aufweisen. Um die Unsicherheit der Modellwahl zu berücksichtigen, wird bei EPA [2016a, b]; Haber et al. [2018b]; U.S.EPA [2019] diskutiert, über die Ergebnisse der Modellanpassungen, gewichtet nach Anpassungsgüte (pro Dosisstufe), zu mitteln. Ein entsprechendes, i.d.R. konservativeres Bayesian Model Averaging würde eine BMDL_{10%} von ca. 24 ng PFOS/mL bei einer BMD von 129 ng PFOS/mL nahelegen.

Tabelle 12: Beschreibung des best-angepassten Modells

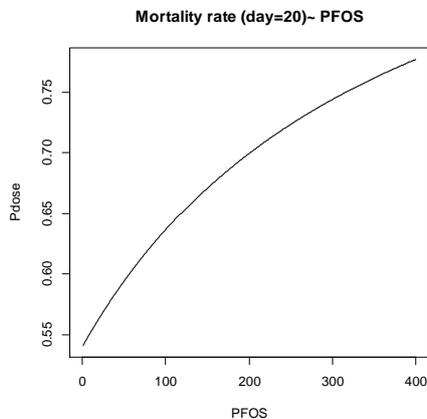
Info	
Model	frequentist Log-Logistic v1.0
Dataset Name	PlasmaDependent
User notes	Berechnung als Inzidenzrate am 20.Tag nach der Infektion
Dose-Response Model	$P[\text{dose}] = g + (1-g) / [1 + \exp(-a \cdot b \cdot \text{Log}(\text{dose}))]$
Model Options	
Risk Type	Extra Risk
BMR	0.1
Confidence Level	0.95
Background	Estimated
Benchmark Dose	
BMD	41.81
BMDL	14.90
BMDU	631.50
AIC	87.00
P-value	0.98
D.O.F.	1.00
Chi ²	0.00

Tabelle 13: Modellparameter

Model Parameters					
# of Parameters	3				
Variable	Estimate				
g	0.540				
a	-5.930				
b	1.000				
Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
2.1	0.542	13.017	13	24	-0.007
189	0.694	15.955	16	23	0.020
670	0.835	20.028	20	24	-0.015
Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-41.499	0	-	-	-
Fitted Model	-41.500	2	0.001	1	0.979
Reduced Model	-43.948	1	4.898	2	0.086

A.3.3 Bewertung und Zusammenfassung

Abbildung 8: Mortalität in Abhängigkeit von der PFOS-Belastung (modelliert auf Basis der Studie von Guruge et al. 2009).



Die Analyse des Datensatzes, abgeleitet aus den Angaben aus [Guruge et al. 2009], zeigt für die Anzahl der nach Influenza A Virus-Infektion innerhalb von 20 Beobachtungstagen gestorbenen Tiere (female B6C3F1 mice) eine deutliche und signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung. Die durch Infektion induzierte Mortalität unterscheidet sich über die PFOS-Dosisgruppen.

Unsicherheiten verbleiben in Bezug auf die Dosis/ Plasmakonzentrations-Wirkungsbeziehung insbesondere

- ▶ durch die Einschränkung auf zwei Dosisgruppen und eine Kontrollgruppe,
- ▶ durch die unscharfe Bestimmung der PFOS-Plasmakonzentrationen (N=3) pro Gruppe, sowie
- ▶ durch die nicht berichteten Daten zum Survival über die 20 Beobachtungstage nach Expositionsgruppen, was eine vollständige Re-Analyse der Ergebnisse ermöglicht hätte.

Die BMD-Modellierung legt die Auswahl einer log-logistische Wirkungsbeziehung nahe. Dies erscheint sinnvoll, da in diesem Infektionsmodell von einem nichtlinearen aber unimodalen Hazard-Verlauf über die Zeit ausgegangen wird. Die Intervention (Infektion) am Tag 0 hat zu einer temporären Steigung des Mortalitätsrisikos (Hazard-Anstieg in den Tagen 6-13) beigetragen, die PFOS-Exposition bzw. hier die PFOS-Plasmakonzentration hat dabei die Steigung des Mortalitätsrisikos erkennbar erhöht.

Aus den Ergebnissen der Extra-Risk-BMD-Analysen ließe sich die Wahl einer $BMDL_{10\%}$ von ca. 15 ng PFOS/mL bei einer BMD von 42 ng PFOS/mL auf der Grundlage eines log-logistischen Modells begründen. Sofern Unsicherheiten bezüglich der Auswahl eines statistischen und biologisch begründbaren Modells in die Bewertung aufgenommen werden sollen, würde ein Bayesian Model Averaging die Wahl einer $BMDL_{10\%}$ von ca. 24 ng PFOS/mL bei einer BMD von 129 ng PFOS/mL nahelegen.

