

HBM-II-Werte für Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) in Blutplasma – Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

Zur Bewertung der inneren Exposition gegenüber Schadstoffen leitet die Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (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 aus gesundheitlicher Sicht kein Handlungsbedarf ergibt [1]. 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; eine ausführliche Begründung wurde im April 2018 publiziert [2].

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 [1, 3].

HBM-II-Werte für PFOA und PFOS

Die HBM-Kommission des Umweltbundesamtes hat am 7. Mai 2019 HBM-II-Werte in folgender Höhe festgelegt:

- für Frauen im gebärfähigen Alter:
 - 5 ng PFOA/ml Blutplasma
 - 10 ng PFOS/ml Blutplasma

- für übrige Bevölkerungsgruppen:
 - 10 ng PFOA/ml Blutplasma
 - 20 ng PFOS/ml Blutplasma

Begründung

Grundlage der Ableitung war eine aktuelle und systematische Recherche der epidemiologischen und toxikologischen Literatur zusammen mit einer Bewertung, aufgrund derer Ausgangspunkte für eine HBM-II-Wert-Ableitung entwickelt wurden.

Dabei wurde die Studienlage zu folgenden Effekten berücksichtigt:

1. Entwicklungstoxische Effekte und verringerte Geburtsgewichte
2. Verminderte Fertilität
3. Verringerte Antikörperbildung (Immunsystem)
4. Erhöhte (LDL- und Gesamt-) Cholesterin-Konzentrationen
5. Diabetes mellitus Typ II

Weitere Effekte werden in der Literatur beschrieben. Für eine Übersicht sei an dieser Stelle auf die Publikation der ATSDR (2018) [4] verwiesen, in der die Literatur zu unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkten basierend auf Humandaten dokumentiert wird: Mortalität, Körpergewicht, respiratorische, kardiovaskuläre, gastrointestinale, hämatologische, muskuloskeletale, hepatische, renale, dermatologische, okuläre, endokrine, immunologische,

neurologische, entwicklungsbezogene und andere nichtkanzerogene Effekte sowie Krebs.

Nach Diskussion in der HBM-Kommission wurden die unter 1–5 genannten Effekte zur Ableitung ausgewählt. Grundlage der Beratung in der HBM-Kommission war ein Fachgutachten [5], in dem die toxikologische und epidemiologische Literaturlage zu den genannten Gesundheitsindikatoren zusammengefasst dargestellt und bewertet ist. Dort sind weiterhin die aktuellen PFOA/PFOS-Bewertungen, u. a. erfolgt durch ATSDR (2018) [4] und EFSA (2018) [6], aufgenommen und diskutiert. Bestehende Unsicherheiten in Bezug auf die zugrundeliegenden Mechanismen, ihr Zusammenwirken und die Probleme einer kausalen Interpretation gesehener Assoziationen sind hierbei beschrieben.

Methodik

Zur Ableitung von Ausgangspunkten (POD – Points of departure), bei deren Überschreitung eine gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist, wurden unterschiedliche Methoden gewählt:

- BMD (Benchmark dose) – Modellierungen wurden in geeigneten Fällen zur Ableitung eines POD für den HBM-II-Wert 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.

- Quantilvergleiche der Dosis-/Körperlast-Wirkungsbeziehung: der Median der Messwerte des niedrigsten Belastungsquantils, bei dem ein statistisch signifikanter Effekt sowie ein signifikanter Trend beobachtet wurde, wurde als POD für den HBM-II-Wert gewählt. Im Unterschied hierzu liegt dem HBM-I-Wert die untere Grenze dieses Quantils zugrunde.

Ableitung

Im Folgenden werden die Ableitungswege der POD für einen HBM-II-Wert für PFOA und PFOS kurz skizziert. Sie wurden in mehreren Sitzungen der HBM-Kommission vorgestellt und im Hinblick auf bestehende Unsicherheiten bei der Bewertung diskutiert.

1. Entwicklungstoxische Effekte und verringerte Geburtsgewichte

a) Entwicklungstoxische Effekte

Tierexperimentell zählen verminderter Wurf- oder Geburtsgewichte, eine beeinträchtigte Gewichtsentwicklung sowie verringerte Wurfgrößen zu den häufigsten Befunden nach pränataler oder perinataler Belastung von Mäusen und Ratten mit PFOA und PFOS. Daneben treten teratogene Wirkungen auf die Knochenbildung [7–9] sowie eine beeinträchtigte Entwicklung der Brustdrüsen [10, 11] bei niedrigen PFOA-Belastungen auf. Zudem kommt es bei Nachkommen belasteter Muttertiere zu Veränderungen an Leberzellen, die im adulten Stadium, lange nach Ende der pränatalen Exposition deutlicher wurden oder auch dann erst auftraten [12, 13]. Bei PFOS wurden neben verminderten Geburtsgewichten [14, 15] neurotoxische Wirkungen, wie Astrogliose im Cortex und Hippocampus [16], Verhaltensveränderungen [17], Wirkungen auf den Glukose- und Fettstoffwechsel [18–20] sowie Nekrosen in der Plazenta, Resorptionen von Feten und Totgeburten [21] nach Belastungen während der Entwicklung gefunden.

Bei PFOA traten im Tierversuch entwicklungsstoxische Einflüsse bei sehr niedrigen Belastungen auf und zählen somit zu den empfindlichsten untersuchten Wirkungen. Bei PFOS sind hingegen immuntoxische Wirkungen sensitiver.

b) Verringerte Geburtsgewichte

In einer umfassenden Meta-Analyse der tierexperimentellen und der humanepidemiologischen Daten [22, 23] zur Assoziation einer pränatalen PFOA-Exposition mit dem Geburtsgewicht sehen die Autoren hinreichende Evidenz für die Aussage, dass eine pränatale PFOA-Exposition das fötale Wachstum und im Ergebnis das Geburtsgewicht reduziert. In den Humanen zeigen sich stärkere Assoziationen zwischen der PFOA-Serumkonzentration und dem Geburtsgewicht für Körperlast-Messungen in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Für PFOS werden gleichgerichtete Ergebnisse beschrieben, wobei die Ergebnisse auf eine geringere Wirkpotenz von PFOS im Vergleich zu PFOA hinweisen. Bei einer durchschnittlich höheren PFOS-Serumkonzentration in der Allgemeinbevölkerung kann PFOS jedoch eine vergleichbare Effektgröße hervorrufen. Bislang liegen keine ausreichend stichprobenstarken Studien vor, die das Risiko für das Kriterium Geburtsgewicht < 2500 g bewerten können. Basierend auf den Metaanalysen wird eine Minderung der Geburtsgewichte um etwa 20 g pro ng PFOA/ml bzw. 15–20 g pro ng PFOS/ml beschrieben. Eine PFOA/PFOS-assoziierte Senkung der Geburtsgewichte sollte nicht in der Größenordnung von Effekten des Rauchens in der Schwangerschaft liegen [26] und sollte die Rate der Geburten unter 2500 g nicht bedeutsam erhöhen. Die POD_{HBM-II} werden etwa bei 10 ng PFOA/ml und etwa bei 15 ng PFOS/ml gewählt.

2. Verminderte Fertilität

Epidemiologische Studien mit dem Indikator Wartezeit bis zur gewollten Schwangerschaft und Infertilität weisen in Studien mit höherer PFOA/PFOS-Serumkonzentration auf eine advers gerichtete Assoziation hin, dies allerdings statistisch gesichert nur bei Mehrfachgebärenden. Unter Berücksichtigung der aus der ein-

geschränkten toxikologischen und epidemiologischen Kenntnislage resultierenden Unsicherheiten wurden die entsprechenden Studienergebnisse [24–26] in die Gesamtbewertung einbezogen. Es werden Wertebereiche von etwa 3–10 ng PFOA/ml und 10–20 ng PFOS/ml als POD_{HBM-II} vorgeschlagen.

3. Verringerte Antikörperbildung (Immunsystem)

Sowohl aus tierexperimentellen als auch aus humanepidemiologischen Studien werden negative Assoziationen vor allem einer PFOS-, aber auch einer PFOA-Belastung insbesondere mit der humoralen Immunität berichtet. Auch NTP (2016) [27], ATSDR (2018) [4] und EFSA (2018) [6] bewerten die Immuntoxizität als relevanten Endpunkt für die genannten Verbindungen.

Wenngleich eine Kohortenstudie zur humoralen Immunität von Kindern nach Tetanus-/Diphtherie-Impfung [28] POD im niedrigen einstelligen ng/ml-Bereich für PFOA und PFOS nahelegt [29], so wird die Datenlage aus den humanepidemiologischen Studien als derzeit nicht ausreichend für die Ableitung eines HBM-II-Wertes angesehen. Die Gründe liegen in der insgesamt geringen Zahl an Studien, teilweise inkonsistenten Ergebnissen, und der Schwierigkeit, den Endpunkt Antikörper-Konzentration in ein Risiko für Infektionserkrankungen zu übersetzen. Daher erfolgt für PFOS die Ableitung eines POD auf der Grundlage einer tierexperimentellen Studie von Guruge et al. (2009) [30] zur Mortalität von Mäusen nach Influenza-Infektion. Abhängig von der Ableitungsmethodik lässt sich ein POD_{HBM-II} zwischen ca. 1 ng (BMDL_{10%}) und ca. 25 ng (Plasmakonzentration in der oberen Belastungsgruppe unter Berücksichtigung von Assessmentfaktoren in der Höhe von insgesamt 25) PFOS/ml ableiten. Für PFOA wird die Datenlage derzeit nicht als ausreichend angesehen, um einen POD_{HBM-II} festzulegen.

4. Erhöhte (LDL- und Gesamt-) Cholesterin-Konzentrationen

Erhöhte Gesamt- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen in Assoziation zur

PFOA- und PFOS-Körperlast werden in hoch exponierten Arbeitnehmerstudien und ebenso in Bevölkerungsstudien gesehen. Die beobachtete Konzentrations-Effekt-Funktion steigt bereits im niedrigen Dosisbereich steil an und scheint bei hohen Konzentrationen gegen eine waagerechte Asymptote zu streben [31, 32]. Die PFOA/PFOS-assoziierte Erhöhung des Mittelwertes geht mit einem signifikanten Anstieg der Überschreitungsrate von klinischen LDL- und Gesamtcholesterin-Referenzbereichen in den Studien einher. In einer populationsbezogenen Risikoabschätzung wird auf dem Stand der Literaturlage eine als relevant eingestufte Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen für erwachsene Personen gesehen. Daraus ergeben sich POD_{HBM-II} in Höhe von ca. 10 ng PFOA/ml und ca. 20 ng PFOS/ml.

5. Diabetes mellitus Typ II

Für eine Assoziation zur Inzidenz und Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II lagen bis 2018 nur kleine und im Ergebnis heterogene epidemiologische Studien vor. Mit der Publikation zur American Nurses' Health Study II [33] hat sich die Situation deutlich geändert. In der prospektiven Kohortenstudie (Starterhebung gesunder Frauen 1995–2000, $N=116.430$) mit langer Nachbeobachtungszeit (Erhebung von 793 inzidenten Fällen bis 2011) und mit guter Qualitätssicherung der Diagnosen weisen die Ergebnisse einer eingebetteten Fall-Kontroll-Studie auf ein signifikantes (Odds Ratio $>1,5$ im Tertilvergleich) und auf ein monoton mit der PFOA- und PFOS-Serumkonzentration steigendes Inzidenzrisiko. In die Analysen wurden adjustierende Einflussfaktoren umfangreich aufgenommen und die Stabilität der Ergebnisse in Sensitivitätsbetrachtungen geprüft. Vor dem Hintergrund eines in der Literatur ebenfalls dokumentierten, PFAS-assoziierten, erhöhten Inzidenzrisikos für einen Schwangerschaftsdiabetes wurden diese Hinweise in der weiblichen Bevölkerung in die Bewertung aufgenommen. Die Datenlage legt die Wahl eines POD_{HBM-II} in der Größenordnung von etwa 7 ng PFOA/ml und 8 ng PFOS/ml nahe.

Wertung

Auf der Basis der aus der Literatur abgeleiteten Assoziationen ergeben sich Ausgangspunkte für eine Ableitung je eines HBM-II-Wertes für PFOA und PFOS in der Höhe von 1–30 ng PFOS/ml bzw. 3–10 ng PFOA/ml. Innerhalb dieser Bereiche legte die HBM-Kommission die oben genannten HBM-II-Werte (10 ng PFOA/ml, 20 ng PFOS/ml) fest.

Für Frauen im gebärfähigem Alter wurden niedrigere HBM-II-Werte (5 ng PFOA/ml und 10 ng PFOS/ml) gewählt, um den Hinweisen auf entwicklungstoxische Effekte dieser Verbindungen und den Ergebnissen aus humanepidemiologischen Studien zur Assoziation erhöhter PFOA- bzw. PFOS-Konzentrationen im Blut mit verminderter Fertilität sowie Hinweisen auf eine PFAS-assoziierte Erhöhung der Inzidenz von Schwangerschaftsdiabetes und -gestose Rechnung zu tragen.

Diskussion/Interpretation

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 (Erkrankungshäufigkeiten, Laborwerte u. a.) um definierte Beträge (z. Bsp. 5–10 %, berechnet mit dem Konfidenzintervall in einer Population). Die Ergebnisse der Bewertung liegen in der Größenordnung etwas niedriger als die aus TDI-Ableitungen von EFSA [6] resultierenden Werte, was durch die Heranziehung anderer BMD-Methoden, die Geschlechtsdifferenzierung und durch die Unsicherheiten der bei EFSA gewählten Annahmen zur Toxikokinetik (u. a. PFOA/PFOS-Verteilungsvolumina) bedingt scheint. 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 dabei 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 Beruungsperiode 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 [34, 35]. 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 und auf einige Evidenz für karzinogene Aktivität („*some evidence for carcinogenic activity*“) bei weiblichen Ratten [36]. Anfang Dezember 2019 wurden die Ergebnisse nach öffentlicher Kommentierung im Rahmen einer NTP-Expertenanhörung (peer review panel) beraten und fachlich bestätigt [37]. Für genotoxische Kanzerogene werden aufgrund der fehlenden Wirkschwelle keine HBM-Werte abgeleitet [3].

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.

Handlungsempfehlungen

Bei Messwerten oberhalb der HBM-II-Werte besteht Grund zur Besorgnis, da als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigungen grundsätzlich mög-

lich 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 [3].

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 erfassen und ggf. konsequent zu reduzieren. Diese umfassen neben einer beruflichen PFAS-Exposition nach derzeitigem Kenntnisstand vor allem die Aufnahme von Trinkwasser oder Nahrungsmitteln mit erhöhten PFOA- oder PFOS-Konzentrationen (z. B. Fisch aus kontaminierten Gewässern). Die HBM-Kommission sieht derzeit keinen Anlass, bei Überschreitungen des HBM-II-Wertes ohne Vorliegen weiterer Risikofaktoren oder Vorerkrankungen 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.

Danksagung. Das Umweltbundesamt dankt Herrn PD Dr. Jürgen Hölzer (Bochum), Herrn Dr. Michael Schümann (Hamburg) und Herrn Dr. Hellmuth Lilienthal (Bochum) für die Erstellung des Entwurfes dieser Stellungnahme sowie des zugrundeliegenden Gutachtens im Auftrag des Umweltbundesamtes. Dank gilt außerdem allen Mitgliedern und Gästen der HBM-Kommission für Ihre vielfältigen Diskussionsbeiträge und Kommentare sowie Petra Apel (Berlin) für die fachliche Betreuung des Gutachtens im Auftrag des UBA.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

- 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 (2018) Ableitung von HBM-I-Werten für Perfluoroktansäure (PFOA) und Perfluoroktansulfonsäure (PFOS) – Stellungnahme der Kommission „Humanbiomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 61(4):474–487
- HBM-Kommission (2014) Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes: Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57(1):138–147
- 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>. Zugegriffen: 7. Okt. 2019
- Schümann M, Lilienthal H, Hölzer J (2019) Human-Biomonitoring von perfluorierten Chemikalien (PFCS) – Erarbeitung eines Vorschlags zur Ableitung je eines HBM-II-Wertes für PFOA und PFOS. Abschlussbericht Gutachten (Forschungskennzahl 89140). <https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission-human-biomonitoring/stellungnahmen-der-kommission-human-biomonitoring>
- EFSA (2018) Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. EFSA J 16(12):1–295
- Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB, Strynar MJ (2006) Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. Toxicol Sci 90(2):510–518
- Koskela A, Finnila MA, 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
- van Esterik JC, Bastos Sales L, Dolle ME, Hakansson H, Herlin M, Legler J, van der Ven LT (2016) Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by in utero and lactational exposure to perfluorooctanoic acid. Arch Toxicol 90(3):701–715
- Macon MB, Villanueva LR, Tatum-Gibbs K, Zehr RD, Strynar MJ, Stanko JP, White SS, Helfant L, Fenton SE (2011) Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry. Toxicol Sci 122(1):134–145
- Tucker DK, Macon MB, Strynar MJ, Dagnino S, Andersen E, Fenton SE (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
- Filgo AJ, Quist EM, Hoenerhoff MJ, Brix AE, Kissling GE, Fenton SE (2015) Perfluorooctanoic Acid (PFOA)-induced Liver Lesions in Two Strains of Mice Following Developmental Exposures: PPARalpha Is Not Required. Toxicol Pathol 43(4):558–568
- Quist EM, Filgo AJ, Cummings CA, Kissling GE, Hoenerhoff MJ, Fenton SE (2015) Hepatic Mitochondrial Alteration in CD-1 Mice Associated with Prenatal Exposures to Low Doses of Perfluorooctanoic Acid (PFOA). Toxicol Pathol 43(4):546–557
- Luebker DJ, Case MT, York RG, Moore JA, Hansen KJ, Butenhoff JL (2005a) Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. Toxicology 215(1):126–148
- Luebker DJ, York RG, Hansen KJ, Moore JA, Butenhoff JL (2005b) Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. Toxicology 215(1):149–169
- Zeng HC, Zhang L, Li YY, Wang YJ, Xia W, Lin Y, Wei J, Xu SQ (2011) Inflammation-like glial response in rat brain induced by prenatal PFOS exposure. Neurotoxicology 32(1):130–139
- Butenhoff JL, Ehresman DJ, Chang SC, Parker GA, Stump DG (2009) Gestational and lactational exposure to potassium perfluorooctanesulfonate (K(+)-PFOS) in rats: Developmental neurotoxicity. Reprod Toxicol 27:319–330. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2008.12.010>
- Wan HT, Zhao YG, Wei X, Hui KY, Giesy JP, Wong CK (2012) PFOS-induced hepatic steatosis, the mechanistic actions on beta-oxidation and lipid transport. Biochim Biophys Acta 1820(7):1092–1101
- 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):532–542
- Wan HT, Zhao YG, Leung PY, Wong CK (2014) Perinatal exposure to perfluorooctane sulfonate affects glucose metabolism in adult offspring. Plos One 9(1):e87137
- Lee CK, Kang SG, Lee JT, Lee SW, Kim JH, Kim DH, Son BC, Kim KH, Suh CH, Kim SY, Park YB (2015) Effects of perfluorooctane sulfonic acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in mice. Mol Cell Endocrinol 401:165–172
- Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, Robinson KA, Axelrad DA, Woodruff TJ (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):1028–1039
- Koustas E, Lam J, Sutton P, Johnson PI, Atchley DS, Sen S, Robinson KA, Axelrad DA, Woodruff TJ (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):1015–1027
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J (2009) Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. Hum Reprod 24(5):1200–1205
- Whitworth KW, Haug LS, Baird DD, Becher G, Hoppin JA, Skjaerven R, Thomsen C, Eggesbo M, Travlos G, Wilson R, Longnecker MP (2012) Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. Epidemiology 23(2):257–263
- Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD (2015) Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. Hum Reprod 30(3):701–709
- NTP (2016) 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. Zugegriffen: 6. März 2017 (National Toxicology Program)

28. Grandjean P, Andersen EW, 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):391–397
29. Grandjean P, Budtz-Jørgensen E (2013) Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ Health* 12:35
30. Guruge KS, Hikono H, Shimada N, Murakami K, Hasegawa J, Yeung LW, 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):687–691
31. 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):1268–1278
32. Eriksen KT, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K, Sørensen M (2013) Association between Plasma PFOA and PFOS Levels and Total Cholesterol in a Middle-Aged Danish Population. *Plos One* 8(2):e56969
33. 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):37001
34. NTP (2019a) 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. Zugegriffen: 6. Dez. 2019 (National Toxicology Program)
35. NTP (2019b) 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. Zugegriffen: 6. Dez. 2019 (National Toxicology Program)
36. NTP (2019c) 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. Zugegriffen: 6. Dez. 2019 (National Toxicology Program)
37. Sheena S (2020) PFOA evaluated for cancer links by NTP expert panel. NTP Newsletter (Update). N. T. Program, U.S. Department of Health and Human Services. <https://ntp.niehs.nih.gov/update/2020/1/pfoa/index.html>. Zugegriffen: 30. Jan. 2020