

## Ableitung eines gesundheitlichen Leitwertes für Trifluoressigsäure (TFA)

**Anlass:** Trifluoressigsäure (TFA, CAS-Nummer: 76-05-1) [1] wird aufgrund ihres polaren und persistenten Charakters seit Jahren in vielen Oberflächen-, Grund- und Trinkwässern gefunden. Aufgrund der bisher unvollständigen Datenlage zur gesundheitlichen/toxikologischen Bewertung ist die Substanz derzeit mit einem gesundheitlichen Orientierungswert (GOW) von 3,0 µg/l belegt. Zur Verbesserung der Datenlage wurde durch die Herstellerfirma Solvay Hannover eine Ein-Jahres-Studie an Ratten gemäß den OECD Richtlinien 417 und 452 zur Abschätzung toxikokinetischer und chronischer Effekte beauftragt.

Das Umweltbundesamt leitet auf Basis der nun ausreichenden Datenlage einen lebenslang gesundheitlich duldbaren Leitwert ab.

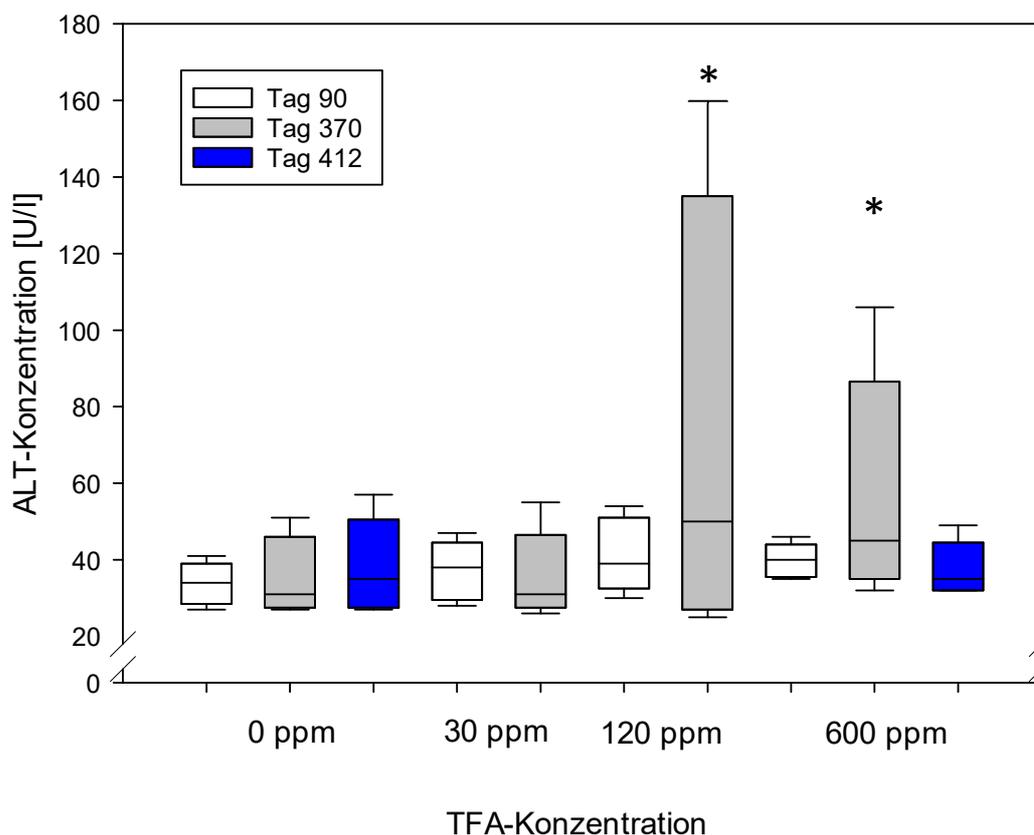
**Sachstand:** Trifluoressigsäure hat eine hohe Bedeutung als Lösemittel in der chemischen Synthese und gelangt als Abbauprodukt vielfältiger Produkte in die Umwelt, u. a. durch atmosphärischen Eintrag fluorhaltiger Kälte- und Narkosemittel sowie industrielle Abwassereinleitungen. Daneben tritt TFA als nicht relevanter Metabolit fluorhaltiger Pflanzenschutzmittel, u. a. Trifluralin, Flurtamone auf, so dass durch das Umweltbundesamt bereits im Jahr 2008 ein GOW von 1,0 µg/l abgeleitet wurde.

Aufgrund von TFA Funden im Rohwasser wurde im Jahr 2016 ein Antrag auf Erhöhung des GOW gestellt. Dazu erhielt das Umweltbundesamt Protokolle von folgenden Studien, die mit TFA durchgeführt wurden: Ames Test, Comet Assay, Mouse Lymphoma Assay, akute Toxizität Ratte sowie 14-, 28- und 90-Tage-Studien in Ratten. Die vorgelegten Studien rechtfertigten eine Erhöhung des GOW auf 3 µg/l [1].

Zur Ableitung eines gesundheitlichen Leitwertes durch das Umweltbundesamt wurde von Februar 2018 bis März 2019 im Auftrag der Firma Solvay Hannover eine chronische Studie an Ratten mit ergänzender Toxikokinetik durchgeführt. TFA wurde dabei ein Jahr lang täglich über das Tränkwasser in den Konzentrationen 0 ppm, 30 ppm, 120 ppm und 600 ppm verabreicht. Die Firma kommt dabei zu dem Ergebnis, dass eine TFA Konzentration im Trinkwasser von 600 ppm, entsprechend einer Körperdosis von 37,8 mg/kg Körpergewicht, in männlichen Tieren keinen beobachtbaren adversen Effekt (NOAEL) habe. Aufgrund des geringeren Körpergewichtes der weiblichen Tiere ist die Dosis pro kg Körpergewicht automatisch höher. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass männliche Tiere bei dieser Dosierung bereits eine adverse Reaktion zeigen, wird die niedrigere Körperdosis der männlichen Tiere zur Berechnung herangezogen.

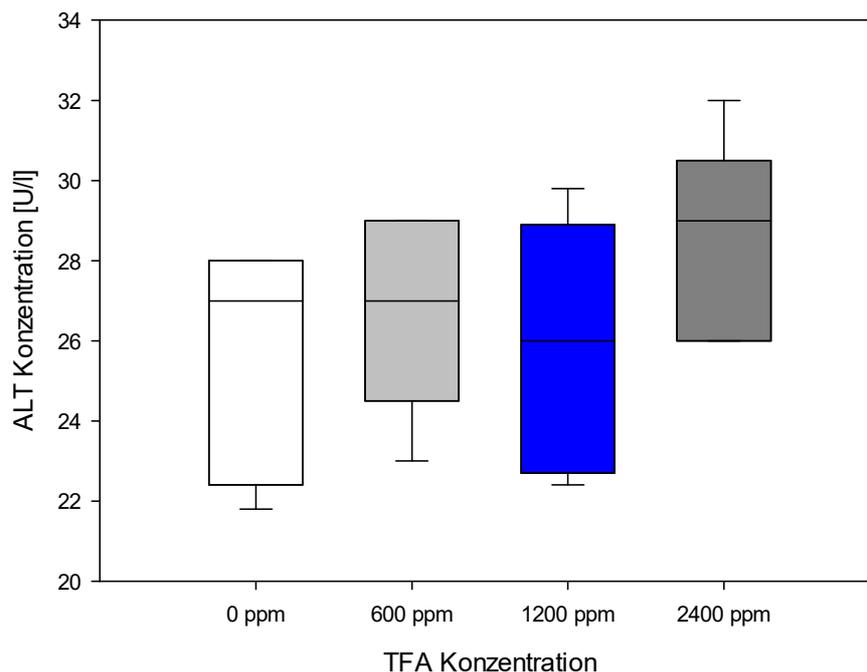
**Bewertung:** Dem Umweltbundesamt wurde im September 2019 eine erste Fassung der Zusammenfassung des Abschlussberichts der Studie zur Verfügung gestellt. Das Umweltbundesamt erhielt auf Nachfrage zum Jahreswechsel 2019/20 den ungekürzten Originalbericht zum Ergebnis der Studien nach OECD Richtlinien 417 und 452, datiert vom 10.12.2019. Darin sind alle wesentlichen Parameter der einzelnen Tiere aufgeführt. Er umfasst unter anderem Daten zu Körpergewicht, Organengewichten, Nahrungs- und Wasseraufnahme, mikroskopische und makroskopische Beobachtungen sowie zur klinischen Chemie.

Der weit überwiegende Teil der Parameter kann auch bei der höchsten Dosierung von TFA als unauffällig angesehen werden. Der Parameter ALT (Alanin-Amino-Transferase), auch als GPT (Glutamat-Pyruvat-Transferase) bekannt [4], zeigt eine dosisabhängige Erhöhung bei Gabe von TFA. ALT ist ein Indikator für eine mögliche Schädigung der Leber, beispielsweise einer Leberhypertrophie wie sie in einer 14-Tage Studie beobachtet wurde [4]. Der ursächliche Zusammenhang zwischen der Gabe von TFA und der Erhöhung der ALT wird durch den Rückgang des ALT Gehaltes nach Beendigung der TFA Gabe deutlich („Erholung“). Eine Analyse der Daten mittels ANOVA (analysis of variance) zeigt deutlich signifikante Unterschiede ( $p = 0,005$  bzw.  $0,009$ ) zwischen der ALT-Konzentration der Kontrollgruppe (0 ppm TFA) und den Gruppen mit 120 ppm bzw. 600 ppm TFA an Tag 370. Nach der Erholung am Tag 412 sind die Unterschiede nicht mehr signifikant ( $p = 0,55$ ). Abbildung 1 zeigt die Veränderung der ALT Konzentration im Blut in Abhängigkeit von der Versuchsdauer und der Gabe von TFA, signifikante Änderungen sind mit einem Stern (\*) gekennzeichnet. Die Erholung zwischen Tag 370 und 412 wurde nur für die Gruppe ohne TFA Gabe (0 ppm) und die Gruppe mit der höchsten TFA Gabe (600 ppm) betrachtet.

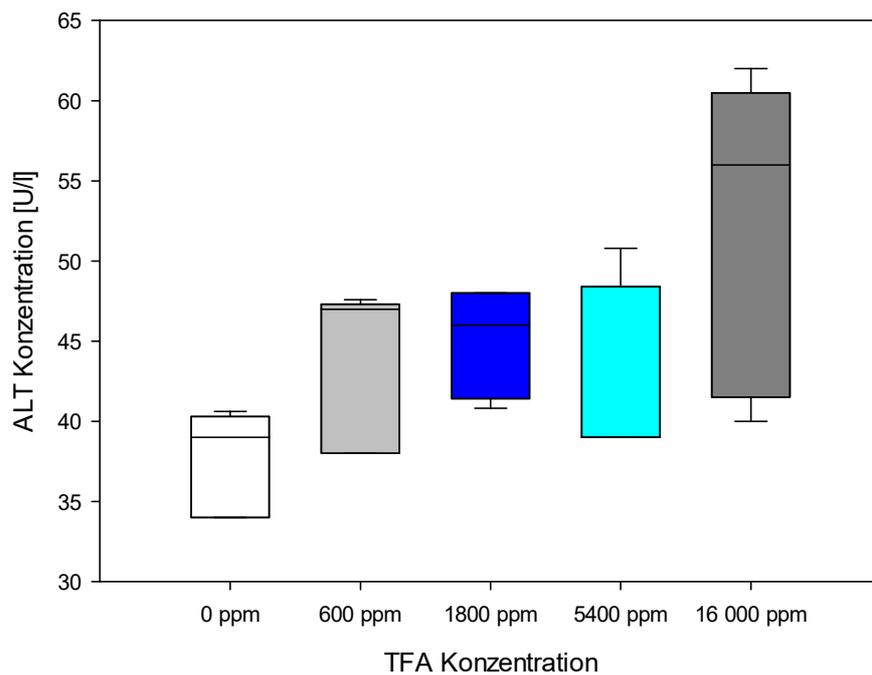


**Abbildung 1:** Konzentration des Enzyms ALT in Abhängigkeit von der Zeit und der TFA Gabe. Die Linie in der Box zeigt den Median (50. Perzentil), die untere bzw. obere Begrenzung der Box zeigt das 25. bzw. 75. Perzentil, die untere bzw. obere Antenne („whisker“) zeigt das 10. bzw. 90. Perzentil. Der Stern (\*) kennzeichnet  $p$ -Werte  $< 0,01$ .

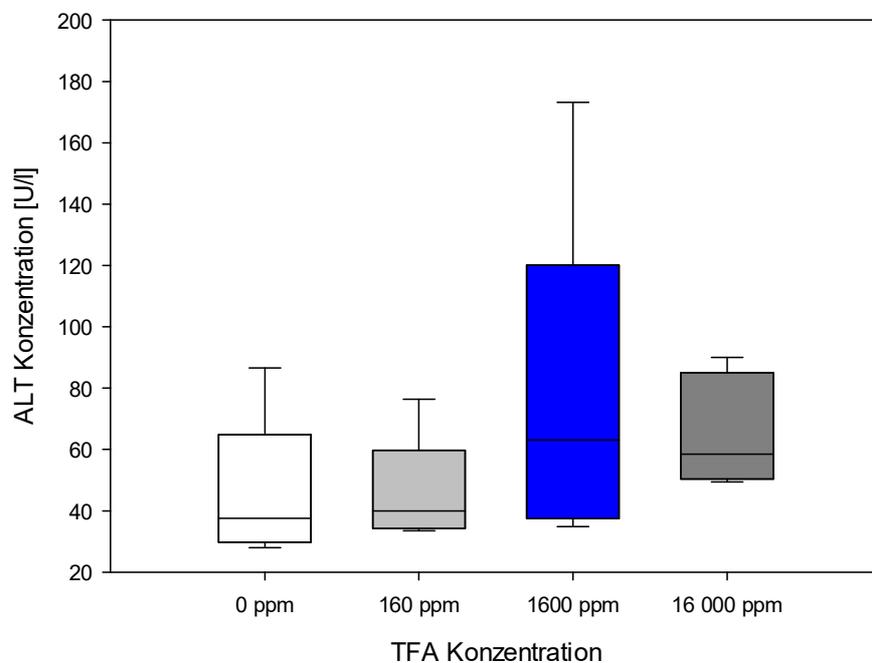
Dieser Befund wird durch Vergleiche mit den Ergebnissen aus unveröffentlichten Studien mit kürzerer Expositionsdauer untermauert. Der TFA abhängige Anstieg der ALT-Konzentration zeigte sich in früheren Studien über Zeiträume von 14, 28 und 90 Tagen, die dem Umweltbundesamt vorliegen (Abbildungen 2-4). Eine Zusammenfassung der 90-Tage-Studie auf Basis der OECD-Guideline 408 kann bei der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) unter [3] eingesehen werden. In dieser Zusammenfassung wird ein NOAEL für Effekte auf die Leber von 160 ppm (8,4 µg/kg KG ) in männlichen Tieren als empfindlichere Spezies genannt. Die Zusammenfassung nimmt auch Bezug auf die 14- und 28-Tage-Studien.



**Abbildung 2:** Veränderung der ALT Konzentration im Blut in Abhängigkeit von der TFA Gabe nach 14 Tagen Versuchsdauer. Die Linie in der Box zeigt den Median (50. Perzentil), die untere bzw. obere Begrenzung der Box zeigt das 25. bzw. 75. Perzentil, die untere bzw. obere Antenne („whisker“) zeigt das 10. bzw. 90. Perzentil.



**Abbildung 3:** Veränderung der ALT Konzentration im Blut in Abhängigkeit von der TFA Gabe nach 28 Tagen Versuchsdauer. Die Linie in der Box zeigt den Median (50. Perzentil), die untere bzw. obere Begrenzung der Box zeigt das 25. bzw. 75. Perzentil, die untere bzw. obere Antenne („whisker“) zeigt das 10. bzw. 90. Perzentil.



**Abbildung 4:** Veränderung der ALT Konzentration im Blut in Abhängigkeit von der TFA Gabe nach 90 Tagen Versuchsdauer. Die Linie in der Box zeigt den Median (50. Perzentil), die untere bzw. obere Begrenzung der Box zeigt das 25. bzw. 75. Perzentil, die untere bzw. obere Antenne („whisker“) zeigt das 10. bzw. 90. Perzentil.

**Tabelle 1:** Konkrete Werte der in Abbildung 1 gezeigten Daten in Abhängigkeit von der TFA-Gabe und der Zeit

	ALT-Konzentration [U/l]				
	10. Perzentil	25. Perzentil	Median	75. Perzentil	90. Perzentil
0 ppm, T 90	27	30	34	37	41
0 ppm, T 370	27	28	31	41	51
0 ppm, T 412	27	28	35	44	57
30 ppm, T 90	28	31	38	42	47
30 ppm, T 370	26	29	31	38	55
120 ppm, T 90	30	35	39	48	54
120 ppm, T 370	25	29	50	110	160
600 ppm, T 90	35	36	40	42	46
600 ppm, T 370	32	28	45	67	106
600 ppm, T 412	32	32	35	40	49

Die ALT-Enzymkonzentration ist zweifelsfrei substanzinduziert, was durch den Rückgang der ALT-Konzentration nach der Erholungsphase verdeutlicht wird (Abbildung 1 und Tabelle 1). Die Erhöhung der ALT-Konzentration ist außerdem bei einer TFA Gabe von 120 ppm messbar, d.h. dass dieses Enzym in der vorliegenden chronischen Studie auch durch deutlich niedrigere TFA Gaben als bei 600 ppm signifikant beeinflusst wird. Bei der Ableitung wird jeweils der Faktor 10 für intra- und interartliche Unterschiede eingesetzt. Aus formalen Gründen wäre zusätzlich ein Faktor wegen der Daten zu nur einer Spezies einzurechnen. Aufgrund des schwachen Effektes wird aber darauf verzichtet. Somit ergibt sich ein Gesamtsicherheitsfaktor von  $10 * 10 = 100$ .

Als Basis für die Berechnung der tolerablen täglichen Aufnahme (TDI) wird aufgrund der Datenbasis das No-observed-effect-level (NOEL) von 30 ppm, entsprechend 1,8 mg/kg Körpergewicht TFA verwendet. Geteilt durch den Sicherheitsfaktor 100 errechnet sich ein TDI von 0,018 mg/kg Körpergewicht.

Unter Verwendung der Standardannahmen von 70 kg Körpergewicht, 2 Litern Trinkwasserkonsum pro Tag und einer Allokation von 10 % des TDI für das Trinkwasser errechnet sich:

$$\text{Leitwert (TFA)} = \frac{\text{TDI} \cdot \text{Körpergewicht} \cdot \text{Allokation}}{\text{Trinkwasserkonsum}}$$

$$\text{Leitwert (TFA)} = \frac{0,018 \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \cdot 70 \text{ kg} \cdot 0,1}{2 \text{ l}}$$

$$\text{Leitwert (TFA)} = 0,063 \text{ mg/l, gerundet } 0,060 \text{ mg/l}$$

Auf Basis der vorliegenden Daten wird ein gesundheitlicher Leitwert für TFA von 0,060 mg/l abgeleitet. Der bisher gültige GOW in Höhe von 3,0 µg/l wird damit aufgehoben und durch den neuen Leitwert ersetzt. Die GOW-Liste für nicht relevante Metabolite wird entsprechend aktualisiert. Unabhängig davon sollte die tatsächliche Konzentration von TFA im Trinkwasser mit Blick auf das Minimierungsgebot und die Trinkwasserhygiene so niedrig gehalten werden, wie dies vernünftigerweise möglich ist. Dabei sollte eine Konzentration von 0,010 mg/l oder weniger TFA angestrebt werden.

#### Literatur:

[1]: Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Eintrag zu Trifluoressigsäure. Im Internet unter:

[http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis\\_de/530088.xml?f=templates\\$fn=default-doc.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/530088.xml?f=templates$fn=default-doc.htm$3.0), aufgerufen am 04.05.2020

[2]: Umweltbundesamt (2019): Gesundheitliche Orientierungswerte (GOW) für nicht relevante Metaboliten (nrM) von Wirkstoffen aus Pflanzenschutzmitteln (PSM) - Fortschreibungsstand März 2019,

[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/gowpflanzen\\_schutzmetabolite\\_0.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/gowpflanzen_schutzmetabolite_0.pdf), aufgerufen am 04.05.2020

[3]: ECHA Dossier für Trifluoressigsäure, im Internet unter: <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5203/7/6/2>, aufgerufen am 04.05.2020

[4]: Gerd Herold und Mitarbeiter (2017): Innere Medizin – Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Dr. Gerd Herold, Köln, [aufgerufen am 04.05.2020](#)