

TEXTE

52/2026

Fachliche Ableitung von toxikologisch begründeten tolerierbaren resorbierten Körperdosen (TRD-Werten) für per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS)

Dokumentation der Ad hoc-AG „PFAS-Prüfwerte /
Direktpfad“ vom 30.04.2025

von

Dr. Tobias Frische, Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau; Dr. Caroline Baaske-Scholze, Landesamt für Umwelt des Landes Schleswig-Holstein (LLUR), Flintbek; Dr. Cilia Derese, Landesamt für Umwelt (LfU) Rheinland-Pfalz, Mainz; Dr. Janine Kowalczyk, Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin; Dr. Raphaela Osterauer, Landesanstalt für Umwelt Baden-Württemberg (LUBW), Karlsruhe; Dr. Gerd Rippen, Bewertung von Umweltchemikalien (unabhängiger Sachverständiger); Dr. Philipp Roth, Landesamt für Natur, Umwelt und Klima Nordrhein-Westfalen (LANUK), Düsseldorf; Margit Salzmänn, Staatliches Gewerbeaufsichtsamt (GAA NI), Hildesheim; Ireen Werner, Landesamt für Umwelt (LfU) Brandenburg, Potsdam

unter Mitarbeit von:

Dr. Christina August (BfR), Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin; Lennart Gehrenkemper, Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau; Dr. Jörg Leisner (i.R.), Landesamt für Natur, Umwelt und Klima Nordrhein-Westfalen (LANUK), Düsseldorf

Herausgeber:
Umweltbundesamt

TEXTE 52/2026

REFOPLAN des Bundesministeriums für Umwelt,
Klimaschutz, Naturschutz und nukleare Sicherheit
(BMUKN)

Forschungskennzahl 3721742010
FB001922

Fachliche Ableitung von toxikologisch begründeten tolerierbaren resorbierten Körperdosen (TRD-Werten) für per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS)

Dokumentation der Ad hoc-AG „PFAS-Prüfwerte /
Direktpfad“ vom 30.04.2025

von

Dr. Tobias Frische, Umweltbundesamt (UBA), Dessau-
Roßlau; Dr. Caroline Baaske-Scholze, Landesamt für
Umwelt des Landes Schleswig-Holstein (LLUR), Flintbek;
Dr. Cilia Derese, Landesamt für Umwelt (LfU) Rheinland-
Pfalz, Mainz; Dr. Janine Kowalczyk, Bundesinstitut für
Risikobewertung (BfR), Berlin; Dr. Raphaela Osterauer,
Landesanstalt für Umwelt Baden-Württemberg (LUBW),
Karlsruhe; Dr. Gerd Rippen, Bewertung von
Umweltchemikalien (unabhängiger Sachverständiger);
Dr. Philipp Roth, Landesamt für Natur, Umwelt und Klima
Nordrhein-Westfalen (LANUK), Düsseldorf; Margit
Salzmann, Staatliches Gewerbeaufsichtsamt (GAA NI),
Hildesheim; Ireen Werner, Landesamt für Umwelt (LfU)
Brandenburg, Potsdam

unter Mitarbeit von:

Dr. Christina August (BfR), Bundesinstitut für
Risikobewertung (BfR), Berlin; Lennart Gehrenkemper,
Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau; Dr. Jörg
Leisner (i.R.), Landesamt für Natur, Umwelt und Klima
Nordrhein-Westfalen (LANUK), Düsseldorf

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

Durchführung der Studie:

Umweltbundesamt, Fachgebiet II 2.6 Maßnahmen des Bodenschutzes
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau

Abschlussdatum

September 2025

Redaktion:

Fachgebiet II 2.6 Maßnahmen des Bodenschutzes
Dr. Annegret Biegel-Engler

DOI:

<https://doi.org/10.60810/openumwelt-8139>

ISSN 1862-4804

Dessau-Roßlau, April 2026

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

Kurzbeschreibung: Fachliche Ableitung von toxikologisch begründeten tolerierbaren resorbierten Körperdosen (TRD-Werten) für per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS)

Dieser Bericht wurde im Rahmen des Forschungsvorhabens „Ableitung von Bodenwerten für PFAS“ (FKZ 3721742010) erarbeitet. Zielstellung des Vorhabens war die fachliche Ableitung von Bodenwerten für Vertreter der Stoffgruppe der PFAS (Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen) gemäß Anforderungen der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) und aktuellem Stand des Wissens. Dieser Bericht dokumentiert ausführlich die fachliche Ableitung von sogenannten TRD-Werten (TRD = Tolerable Resorbierte Dosen) für ausgewählte PFAS; die Ableitung erfolgte durch eine im Rahmen des Vorhabens eingerichtete Experten-Arbeitsgruppe. Mit diesen TRD-Werten wird diejenige innere Belastung des Menschen beschrieben, bei der bei Exposition über die gesamte Lebenszeit auch bei empfindlichen Personen nicht mit Gesundheitsschädigungen zu rechnen ist. Die TRD-Werte sind Ausgangspunkt für die nachfolgende Ableitung von Prüfwerten für den Wirkungspfad „direkte Bodenaufnahme“ (Direktpfad Boden – Mensch). Abgeleitet wurde einerseits ein TRD-Wert für den maßgeblichen oralen Aufnahmepfad für die nicht-kanzerogenen Wirkungen für die Summe der sogenannten EFSA4-PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS); dieser wird zur erweiterten Anwendung auf insgesamt 24 PFAS (überwiegend langkettige Perfluorcarbon- und sulfonsäuren inklusive einiger bekannten Vorläufer-Verbindungen) empfohlen. Zusätzlich wurde ein TRD-Wert für den oralen Aufnahmepfad für die kanzerogenen Wirkungen von PFOA abgeleitet.

Abstract: Scientific derivation of toxicologically justified tolerable resorbed doses (TRD values) for per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS)

This report was prepared as an outcome of the research project “Derivation of guideline values for PFAS in soil” (FKZ 3721742010). The objective of the project was the scientific derivation of guideline values for representatives of the PFAS substance group in accordance with the requirements of the Federal Soil Protection and Contaminated Sites Ordinance (BBodSchV) and the current state of knowledge. This report documents in detail the scientific derivation of so-called TRD values (TRD = Tolerable Resorbed Doses) for selected PFAS; the derivation was carried out by an expert working group set up as part of the project. These TRD values intend to quantify the internal exposure of humans at which no damage to health is to be expected even in sensitive individuals when exposed over their entire lifetime. The TRD values are the starting point for the subsequent derivation of guideline values for the “direct soil uptake” exposure pathway (direct soil-human pathway). On the one hand, a TRD value was derived for the relevant oral exposure pathway for the non-carcinogenic effects for the sum of the so-called EFSA4 PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS, and PFOS), including the recommendation for an extended application to a total of 24 PFAS (predominantly long-chain perfluorocarbon and -sulfonic acids, including some known precursor compounds). In addition, a TRD value was derived for the oral exposure pathway for the carcinogenic effects of PFOA.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
1 Hintergrund und Vorgehensweise	12
2 Stoffidentifikation und physikochemische Eigenschaften	13
2.1 Stoffidentifikation	13
2.2 Verwendung, Vorkommen und Verbreitung in der Umwelt	13
2.3 Physikochemische Eigenschaften und Umweltverhalten	14
2.4 Informationen zur Stoffauswahl - Altlastenrelevanz	15
2.5 Übliche Exposition des Menschen	17
3 Toxikologisches Profil PFAS	19
3.1 Toxikologische Datenlage allgemein	19
3.2 Nicht-kanzerogene Wirkungen – eine Zusammenfassung auf Grundlage von EFSA (2020)	19
3.2.1 Toxikokinetik und Wirkmechanismus	20
3.2.2 Tierexperimentelle Studien	20
3.2.3 Beobachtungen beim Menschen (Epidemiologie)	21
3.3 Kanzerogene Wirkungen von PFOA und PFOS – Einstufung gemäß IARC (2023)	23
3.3.1 Evidenz für kanzerogene Wirkungen von PFOA	23
3.3.2 Evidenz für kanzerogene Wirkungen von PFOS	24
4 Ableitung von TRD-Werten für PFAS – nicht-kanzerogene Wirkungen bei langfristiger Exposition	25
4.1 Orale Exposition	25
4.1.1 EFSA4-TWI bzw. EFSA4-TDI – der gesundheitsbasierte Leitwert nach EFSA (2020)	25
4.1.2 EFSA4-TWI bzw. EFSA4-TDI – fachliche Zustimmung durch andere kompetente Institutionen und regulatorische Umsetzungen	29
4.1.3 Alternative, von der ad hoc-AG „PFAS-Prüfwerte / Direktpfad“ nicht unterstützte TRD-Optionen	31
4.2 Inhalative Exposition	36
4.3 Dermale Exposition	37
5 Eignung des EFSA4-TDI-Wertes für die Bewertung der nicht-kanzerogenen Wirkungen von PFAS-Gemischen – toxikologische Begründung für die Anwendung auf weitere PFAS	39
5.1 Ausgangslage gemäß EFSA-TDI-Wert und HI-Ansatz gemäß US EPA	39
5.2 Relative Potency Factor (RPF)-Ansatz in Kombination mit EFSA4-TDI-Wert	40

5.3	Nicht-toxizitätsgewichtete Bewertung von PFAS-Gemischen auf Grundlage des EFSA4-TDI-Wertes	44
6	Berücksichtigung der kanzerogenen Wirkungen von PFOA (oralen Aufnahmepfad)	49
6.1	Quantitative Krebsrisikoabschätzung.....	49
6.2	Überprüfung der Qualitätskriterien	50
7	Tabellarische Zusammenfassung.....	53
8	Quellenverzeichnis	54

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Plot der Quantil-Daten aus EFSA (2020) Appendix K (Originaldaten von Abraham et al., 2020).....	28
--------------	--	----

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Stoffauswahl (die 24 in der Ableitung fokussierten PFAS)	16
Tabelle 2:	Kandidatenliste von 24 PFAS für die Ableitung eines Summen- Prüfwertes auf Grundlage des EFSA4-TDI-Wertes	47
Tabelle 3:	Ergebnis der TRD-Ableitung für PFAS im Überblick.....	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BBodSchG	Gesetz zum Schutz vor schädlichen Bodenveränderungen und zur Sanierung von Altlasten (Bundes-Bodenschutzgesetz)
BBodSchV	Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung
BG	Bestimmungsgrenze
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMDL	Benchmark Dose Lower Limit
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
BMUV	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbrauchersicherheit
ECHA	European Chemicals Agency
EFSA	European Food Safety Authority
EFSA4-PFAS	PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS
EU	Europäische Union
6:2 FTS (H4PFOS)	6:2 Fluortelomersulfonsäure
8:2 FTS	8:2 Fluortelomersulfonsäure
GD	Gefahrenbezogene Dosis
HFPO-DA (GenX)	Hexafluorpropylenoxiddimersäure bzw. seine prominenten Verbindungen
HI	Hazard index
IARC	International Agency for Research on Cancer
JRC	Joint Research Center – EU Commission
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MRL	Maximum Residue Limit/Level
NG	Nachweisgrenze
N-EtFOSA	N-Ethyl-Perfluorooctansulfonamid
N-EtFOSAA	N-Ethyl-Perfluorooctansulfonamidoessigsäure
N-MeFOSA	N-Methyl-Perfluorooctansulfonamid
N-MeFOSAA	N-Methyl-Perfluorooctansulfonamidoessigsäure
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PFAS	Per- und polyfluorierte Alkylsubstanz(en)

Abkürzung	Erläuterung
PFBA	Perfluorbutansäure
PFBS	Perfluorbutansulfonsäure
PFCA	Perfluorcarbonsäuren
PFDA	Perfluordecansäure
PFDoDA	Perfluordodecansäure
PFDoDS	Perfluordodecansulfonsäure
PFDS	Perfluordecansulfonsäure
PFHpA	Perfluorheptansäure
PFOSA	Perfluoroctansulfonamid
PFUnDA	Perfluorundecansäure
PFUnDS	Perfluorundecansulfonsäure
PFHxA	Perfluorhexansäure
PFHxS	Perfluorhexansulfonsäure
PFHpS	Perfluorheptansulfonsäure
PFNA	Perfluornonansäure
PFOA	Perfluoroctansäure
PFOS	Perfluoroctansulfonsäure
PFPeA	Perfluorpentansäure
PFPeS	Perfluorpentansulfonsäure
PFPrA	Perfluorpropansäure
PFPrS	Perfluorpropansulfonsäure
PFSA	Perfluorsulfonsäuren
PFTeDA	Perfluortetradecansäure
PFTrDA	Perfluortridecansäure
PFTrDS	Perfluortridecansulfonsäure
POD	Point of Departure
REACH	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
RPF	Relative Potency Factor
RIVM	National Institute for Public Health and the Environment
TDI	Tolerable daily intake

Abkürzung	Erläuterung
TFA	Trifluoressigsäure
TRD	Tolerierbare Resorbierte Dosis (TRD)
TWI	Tolerable weekly intake
UBA	Umweltbundesamt
US EPA	U.S. Environmental Protection Agency
WHO	World Health Organisation

1 Hintergrund und Vorgehensweise

Die im Bundesanzeiger Nummer 161a vom 28. August 1999 (BMU, 1999) für den Direktpfad Boden-Mensch beschriebenen „Ableitungsmaßstäbe“ stellen nach wie vor die abgestimmte fachliche Grundlage zur Ableitung neuer Prüfwerte gemäß Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) dar. Ausgangspunkt für die Ableitung von Prüfwerten für den Wirkungspfad „direkte Bodenaufnahme“ (Direktpfad Boden – Mensch) entsprechend der „Ableitungsmaßstäbe“ waren in der Vergangenheit die in einem eigenständigen Verfahrensschritt abgeleiteten TRD-Werte (TRD = Tolerable Resorbierte Dosen), welche die *„innere Belastung, bei der bei Exposition über Lebenszeit auch bei empfindlichen Personen nicht mit Gesundheitsschädigungen zu rechnen ist“* abbilden sollen. Eine Beschreibung des Verfahrens zur TRD-Ableitung findet sich bei Licht et al. (2011). Die Ableitung der TRD-Werte erfolgte dabei jeweils für die orale und inhalative sowie gegebenenfalls dermale Aufnahme. Für die beiden letztgenannten Expositionspfade allerdings nur, sofern diese für den jeweiligen Schadstoff von Relevanz und eine geeignete Datenbasis verfügbar war. Weder für einzelne PFAS-Leitsubstanzen noch für eine Auswahl an PFAS bzw. die gesamte PFAS-Stoffgruppe (im Rahmen einer Gruppenbetrachtung) liegen solche TRD-Werte vor. Somit war zu klären, welcher den TRD-Werten vergleichbare humantoxikologische Bewertungsmaßstab für die Ableitung von Prüfwerten für einzelne und/ oder eine definierte Stoffgruppe der PFAS herangezogen werden kann. Die „Ableitungsmaßstäbe“ eröffnen hier ausdrücklich die Möglichkeit für geeignete Alternativen: *„Die tolerablen resorbierten Dosen (TRD) stellen als Bewertungsmaßstäbe eine mögliche Grundlage dar, Prüfwerte für den Boden zu begründen. Grundsätzlich wären auch andere humantoxikologische Bewertungsmaßstäbe verwendbar, soweit sie die sich aus den nachfolgenden Darstellungen ergebenden Anforderungen erfüllen...“*. Vor diesem Hintergrund wurden vorrangig zusammenfassende Fachgutachten und Stellungnahmen zur humantoxikologischen Bewertung von PFAS von folgenden Institutionen bzw. im Auftrag folgender Institutionen analysiert:

- ▶ European Food Safety Authority (EFSA)
- ▶ U.S. Environmental Protection Agency (US EPA)
- ▶ Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)
- ▶ European Chemicals Agency (ECHA)
- ▶ Joint Research Center – EU Commission (JRC)
- ▶ International Agency for Research on Cancer (IARC)
- ▶ National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)
- ▶ Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
- ▶ Umweltbundesamt (UBA)

Ziel der Analyse war die Ableitung TRD-vergleichbarer Bewertungsmaßstäbe, die ihrerseits zur Ableitung von Prüfwerten für PFAS für den Direktpfad Boden – Mensch gemäß „Ableitungsmaßstäbe“ (BMU, 1999) geeignet sind.

2 Stoffidentifikation und physikochemische Eigenschaften

Umfassende detaillierte Informationen zu Stoffidentifikation, Vorkommen, Verwendung und physikochemischen Eigenschaften einschließlich Verweise auf wichtige primäre Literaturquellen für die gesamte Stoffgruppe der PFAS und/oder zu einzelnen PFAS finden sich in den Veröffentlichungen von EFSA (2020), ATSDR (2021), JRC (2021), Umweltbundesamt (2020), ECHA (2023) und bei US EPA (z.B. US EPA, 2024b). In den folgenden drei Unterkapiteln wird auf Grundlage dieser Quellen ein zusammenfassender Überblick gegeben, dieser fokussiert auf die in den weiteren Abschnitten vertieft betrachteten PFAS.

2.1 Stoffidentifikation

Die Abkürzung PFAS steht für per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen. Hiermit wird eine Gruppe chemisch-synthetisch hergestellter organischer Moleküle bezeichnet, denen eine Kohlenwasserstoff-Kette als Grundgerüst gemeinsam ist, wobei die Wasserstoff-Atome ganz (perfluoriert) oder teilweise (polyfluoriert) durch Fluor-Atome ausgetauscht wurden. Die genaue Anzahl der Einzelstoffe in dieser Gruppe ist unbekannt, vermutlich fallen mehr als 10.000 einzelne Chemikalien unter diese Bezeichnung. Natürlich vorkommende PFAS sind bisher nicht beschrieben, nur für die ultra-kurzkettige Trifluoressigsäure (TFA) wird eine mögliche natürliche Quelle in Ozeanen diskutiert. Von besonderer Relevanz für die Belastung von Mensch und Umwelt, jedenfalls mit einem in dieser Hinsicht besseren Kenntnisstand sind monomere PFAS aus den Untergruppen der perfluorierten Carbonsäuren (Perfluoroalkyl Carboxylic Acids, PFCA) und der perfluorierten Sulfonsäuren (Perfluoroalkyl Sulphonic Acids, PFSA). Diese lassen sich wiederum unterscheiden in langkettige und kurzkettige PFCA (weniger als sieben perfluorierte Kohlenstoffatome) bzw. PFSA (weniger als sechs perfluorierte Kohlenstoffatome). Die beiden bekanntesten bzw. am besten untersuchten Vertreter aus diesen Untergruppen sind PFOA (Perfluorooctansäure) bei den PFCA und PFOS (Perfluorooctansulfonsäure) bei den PFSA. Die unter Umweltbedingungen stabilen (persistenten) PFAS aus den Untergruppen der PFACs und PFSA können auch aus sogenannten Vorläuferverbindungen (Precursor) gebildet werden, welche ebenfalls den PFAS zuzuordnen sind. So entsteht zum Beispiel PFOA aus dem Fluortelomeralkohol 8:2 FTOH oder PFOS aus Verbindungen der Perfluorssulfonsulfamide (N-MeFOSA, N-EtFOSA, etc.). Weiterhin sind inzwischen viele Ersatzstoffe (Substitute) für nicht mehr produzierte/ verwendete PFAS bekannt, wie zum Beispiel Hexafluorpropylenoxid-dimersäure (HFPO-DA, das Ammoniumsalz ist bekannt unter dem Markennamen „GenX“) aus der Gruppe der Perfluoralkylethersäuren, welches als PFOA-Ersatzstoff entwickelt wurde. Weiterhin relevant sind verzweigt-kettige PFAS, die als unerwünschte Beiprodukte bei der inzwischen in der PFAS-Herstellung nicht mehr genutzten elektrochemischen Fluorierung (ECF) entstanden. Aufgrund ihrer chemischen Struktur sind weiterhin auch sehr hochmolekulare polymere Verbindungen den PFAS zuzuordnen, z.B. das häufigste Fluorpolymer PTFE (Polytetrafluorethylen, bekannt unter dem Handelsnamen „Teflon“) – die Fluorpolymere werden aber im Folgenden nicht weiter betrachtet. Das Gleiche gilt für die hinsichtlich ihrer Stoffeigenschaften stark abweichende Trifluoressigsäure (TFA).

2.2 Verwendung, Vorkommen und Verbreitung in der Umwelt

Besonders die langkettigen PFAS kombinieren einige aus technischer Perspektive sehr nützliche Eigenschaften. Sie sind wasser-, schmutz- und fettabweisend sowie stabil unter extremen Bedingungen (z.B. Hitze, Druck, Strahlung, Chemikalien). Zudem bieten sie elektrische und thermische Isolation und können aufgrund ihrer oberflächenaktiven Eigenschaften als Tenside

genutzt werden. Sie kamen und kommen deshalb in einer Vielzahl industrieller Verwendungen und Produkten zum Einsatz z.B. in Bauprodukten, Schmiermitteln, Transport-Fahrzeugen (PKW, LKW, Schiffe, Flugzeuge, Züge) oder Medizinprodukten. Sie werden in industriellen Prozessen wie der Herstellung von Halbleitern genutzt, sind aber auch in verbrauchernahen Produkten wie Kosmetik, Reinigungs- oder Imprägniermitteln oder Nahrungsmittelkontaktmaterialien zu finden. PFAS können während ihres gesamten Lebenszyklus in die Umwelt freigesetzt werden. Das beginnt mit der Herstellung, hier sind relevante Pfade z.B. Abwässer oder die Abluft von Industrieanlagen. Während der Verarbeitung in Produkten oder Erzeugnissen oder der Verwendung dieser Produkte oder Erzeugnisse können ebenfalls PFAS in die Umwelt gelangen. Prominente Beispiele sind die Verwendung von PFAS-haltigen Feuerlöschschäumen oder das Auswaschen aus imprägnierten Textilien. Am Ende des Lebenszyklus können PFAS während der Entsorgung, d.h. aus der unvollständigen Verbrennung oder dem Sickerwasser von Deponien freigesetzt werden.

Ihre chemische Stabilität in der Umwelt (Persistenz) in Verbindung mit der vergleichsweise hohen Mobilität hat dazu geführt, dass PFAS mittlerweile weltweit in sämtlichen Umweltmedien (Oberflächengewässer, Grundwasser, Sedimente, Böden) zu finden sind. Hierbei nehmen Böden – wie für andere durch menschliche Aktivitäten in die Umwelt ausgebrachte anorganische und organische Schadstoffe bereits bekannt – eine zentrale Stellung in der Umweltverteilung der PFAS ein. So sind Böden einerseits eine „Senke“ für diffus-ubiquitäre PFAS-Immissionen über den Luftweg. Punktuelle bis großflächigere direkte Einträge resultieren aus Schadensereignissen und Unfällen (z.B. Einsatz PFAS-haltiger Löschschäume) oder der Ausbringung PFAS-haltiger Klärschlämme oder Komposte. Nach dem Eintrag stellen die belasteten Böden eine „PFAS-Quelle“ und in der Folge eine Gefahr für andere durch das Umweltrecht geschützte Medien, Güter, Ökosysteme sowie den Menschen dar. So bedrohen PFAS-kontaminierte Böden infolge hydrologischer Verlagerungsprozesse der Schadstoffe das lokal anstehende Grundwasser, aus dem in Deutschland vielerorts Trinkwasser für den menschlichen Verzehr erzeugt wird. Zudem ist der Transfer von PFAS aus kontaminierten Böden in darin angebaute Nahrungspflanzen für den direkten menschlichen Verzehr wie auch in Futterpflanzen für Nutztiere bekannt. Auch der weitere Transfer von PFAS in der Nahrungskette des Menschen sowie in aquatischen und terrestrischen Nahrungsketten ist beschrieben.

2.3 Physikochemische Eigenschaften und Umweltverhalten

Ein tabellarischer Überblick zu ausgewählten physikochemischen Eigenschaften wichtiger Vertreter der PFAS bzw. von PFAS-(Unter-)Gruppen findet sich bei ECHA (2023) und UBA (2024). ECHA beschreibt hier zusammenfassend für einige wichtige Untergruppen (PFCA und PFSA) generell erkennbare Trends: So ist mit zunehmender Länge der fluorierten Ketten ein Anstieg der Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten (K_{ow}) und der Adsorptionskoeffizienten (K_{oc}) zu beobachten. Auch ist mit zunehmender Kettenlänge eine Abnahme der Wasserlöslichkeit und des Dampfdrucks der Stoffe zu beobachten.

Die in 2.2 skizzierten technisch nützlichen Eigenschaften der PFAS sind gleichzeitig Anlass zur Besorgnis mit Blick auf das Verhalten in der Umwelt. Die generelle besorgniserregende Eigenschaft, welche PFAS aufgrund ihrer chemischen Struktur mit sich bringen, ist ihre Persistenz. Denn PFAS sind im Allgemeinen entweder selbst persistent oder sie werden zu persistenten PFAS transformiert. Persistenz bedeutet, dass diese Substanzen unter Umweltbedingungen nicht auf natürlichem Wege (d.h. über die bekannten chemisch-physikalischen und biologischen Prozesse) abgebaut werden. Neben der Langlebigkeit führt die relativ hohe Mobilität der PFAS zu einer inzwischen globalen Verteilung in der Umwelt.

2.4 Informationen zur Stoffauswahl - Altlastenrelevanz

Ein umfassend-systematischer Überblick über Standorte in Deutschland, an denen vermutlich oder bekanntermaßen PFAS-Belastungen vorliegen existiert derzeit nicht. Demzufolge gibt es ebenfalls keinen systematisch-repräsentativen Überblick über das Ausmaß (betroffene Fläche, PFAS-Bodengehalte) und die Zusammensetzung (Anzahl und Identität der PFAS, d.h. Kontaminationsmuster) für PFAS-Schadensfälle. Einzelne Bundesländer führen systematisch und/oder anlassbezogen Untersuchungsprogramme zur Ermittlung der PFAS-Belastung von Böden sowie Oberflächen- und Grundwasser durch. Der aus solchen Untersuchungen vorliegende Datenbestand liegt daher bei verschiedenen Stellen und nur zum Teil öffentlich zugänglich vor und ist nicht – im Sinne eines bundesweiten Altlastenkatasters – systematisch zusammengetragen worden. Allerdings macht eine unveröffentlichte und nicht vollständig-repräsentative Abfrage bei den Bundesländern aus dem Jahr 2019 die Altlastenrelevanz für die Stoffgruppe der PFAS deutlich: demnach wurden circa 1635 Standorte als Verdachtsfälle kategorisiert, 685 Standorte befanden sich in der Untersuchung, 76 Standorte befanden sich in der Sanierung und 11 Standorte galten als saniert (Biegel-Engler and Frauenstein, 2022). Kleinräumige Standorte mit hohen PFAS-Belastungen im Boden und/ oder Grundwasser („Hotspots“) stehen oft im Zusammenhang mit der Verwendung PFAS-haltiger Löschschäume bei Feuerwehreinsätzen und -übungen, z.B. an Flughäfen und Militärstandorten. Zudem gibt es großräumigere Belastungen infolge von Emissionen aus Anlagen der fluorchemischen Industrie, hier wurden PFAS über Abluft und Abwasser in die Umwelt eingetragen. Diese großräumigen Verunreinigungen liegen zumeist in Windrichtung oder in Bewässerungsbereichen der mit PFAS belasteten Grund- und Oberflächengewässer. Ein für Deutschland bekanntes Beispiel ist die großräumige PFAS-Belastung im Bereich Altötting/ Gendorf. Neben fluorchemischen Produktionsstandorten ist der Eintrag von PFAS in die Umwelt auch für u.a. Textilveredelungsbetriebe, Papierhersteller, lederverarbeitende Betriebe, Galvanikbetriebe und die Hersteller von Feuerlöschmitteln bekannt und/ oder vermutet (BMUV, 2022). Weitere großflächige Verunreinigungen von Böden und in der Folge des Grundwassers entstanden in der Vergangenheit durch das Ausbringen von Klärschlamm, Komposten und Bodenhilfsstoffen, die offensichtlich mit PFAS-haltigen Materialien belastet waren. In Deutschland bekannte Beispiele finden sich in Süddeutschland (Rastatt/ Baden-Baden) und im Hochsauerlandkreis (NRW). Weitere Beispiele für bekanntere PFAS-belastete Standorte in Deutschland und im internationalen Raum beschreiben Brunn et al. (2023). Die Publikation von Dasu et al. (2022) bietet einen Überblick zu in der wissenschaftlichen Literatur beschriebenen PFAS-Gehalten in Umweltmedien weltweit. Brusseau et al. (2020) geben einen entsprechenden Überblick zu PFAS-Bodengehalten; die PFAS-Gehalte an Schadensfällen/ Altlasten können demnach deutlich im mg/kg-Bereich liegen. Als eine beispielhafte Studie mit Ergebnissen einer umfassenden Target-Analytik zu PFAS-Gehalten von Bodenproben aus einem bekannten großflächigem Hotspot (Rastatt/ Baden-Baden) in Deutschland sei an dieser Stelle Kotthoff et al. (2020) genannt; der maximale PFAS-Gehalt in den untersuchten 10 Hot-Spot-Bodenproben betrug etwa 3,5 mg/kg.

Im Fokus der Betrachtung stehen hier insbesondere die folgenden 24 PFCA und PFSA inklusive ihrer bekannten Vorläufer-Verbindungen (Precursor), die abschließend zur Berücksichtigung in der TRD-Ableitung bzw. für die Etablierung eines Summen-Prüfwertes (für nicht-kanzerogene Wirkungen) für PFAS vorgeschlagen werden (siehe Kap. 5.3). Diese treten regelmäßig bei verschiedenen Typen von PFAS-Schadensfällen auf, werden (zumindest teilweise) auch im „Leitfaden zur PFAS-Bewertung“ (BMUV, 2022) als relevant beschrieben und ein Großteil (16) ist zudem in den 20 Einzelstoffen des Summengrenzwertes der EU-Trinkwasser-Richtlinie (2020/ 2184) berücksichtigt, der zukünftig auch nach der deutschen Trinkwasserverordnung (TrinkwV) einzuhalten ist (s. 4.1.2).

Tabelle 1: Stoffauswahl (die 24 in der Ableitung fokussierten PFAS)

Substanzname (Kurzform)	Summenformel	CAS-Nr.
Perfluorcarbonsäuren (PFCA)		
Perfluorheptansäure (PFHpA)	C ₇ HF ₁₃ O ₂	375-85-9
Perfluorooctansäure (PFOA)	C ₈ HF ₁₅ O ₂	335-67-1
Perfluornonansäure (PFNA)	C ₉ HF ₁₇ O ₂	375-95-1
Perfluordecansäure (PFDA)	C ₁₀ HF ₁₉ O ₂	335-76-2
Perfluorundecansäure (PFUnDA)	C ₁₁ HF ₂₁ O ₂	2058-94-8
Perfluordodecansäure (PFDoDA)	C ₁₂ HF ₂₃ O ₂	307-55-1
Perfluortridecansäure (PFTrDA)	C ₁₃ HF ₂₅ O ₂	72629-94-8
Perfluortetradecansäure (PFTeDA)	C ₁₄ HF ₂₇ O ₂	376-06-7
Perfluorsulfonsäuren (PFSA)		
Perfluorpentansulfonsäure (PFPeS)	C ₅ HF ₁₁ O ₃ S	2706-91-4
Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS)	C ₆ HF ₁₃ O ₃ S	355-46-4
Perfluorheptansulfonsäure (PFHpS)	C ₇ HF ₁₅ O ₃ S	375-92-8
Perfluorooctansulfonsäure (PFOS)	C ₈ HF ₁₇ O ₃ S	1763-23-1
Perfluornonansulfonsäure (PFNS)	C ₉ HF ₁₉ O ₃ S	68259-12-1
Perfluordecansulfonsäure (PFDS)	C ₁₀ HF ₂₁ O ₃ S	335-77-3
Perfluorundecansulfonsäure (PFUnDS)	C ₁₁ HF ₂₃ O ₃ S	749786-16-1
Perfluordodecansulfonsäure (PFDoDS)	C ₁₂ HF ₂₅ O ₃ S	79780-39-5
Perfluortridecansulfonsäure (PFTrDS)	C ₁₃ HF ₂₇ O ₃ S	791563-89-8
Vorläuferverbindungen (Precursor)		
6:2 Fluortelomersulfonsäure (6:2 FTS, H ₄ PFOS)	C ₈ H ₅ F ₁₃ O ₃ S	27619-97-2
8:2 Fluortelomersulfonsäure (8:2 FTS)	C ₁₀ H ₅ F ₁₇ O ₃ S	39108-34-4
Perfluorooctansulfonamid (PFOSA)	C ₈ H ₂ F ₁₇ N ₂ O ₂ S	754-91-6
N-Methyl-Perfluorooctansulfonamid (N-MeFOSA)	C ₉ H ₄ F ₁₇ N ₂ O ₂ S	31506-32-8
N-Methyl-Perfluorooctansulfonamidoessigsäure (N-MeFOSAA)	C ₁₁ H ₆ F ₁₇ N ₂ O ₄ S	2355-31-9
N-Ethyl-Perfluorooctansulfonamid (N-EtFOSA)	C ₁₀ H ₆ F ₁₇ N ₂ O ₂ S	4151-50-2
N-Ethyl-Perfluorooctansulfonamidoessigsäure (N-EtFOSAA)	C ₁₂ H ₈ F ₁₇ N ₂ O ₄ S	2991-50-6

2.5 Übliche Exposition des Menschen

In seinem Gutachten „Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food“ liefert die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine statistische Auswertung von in europäischen Ländern im Zeitraum 2007 bis 2018 durchgeführten Humanbiomonitoring-Studien in denen die interne Belastung des Menschen durch Messung der PFAS-Blutgehalte ermittelt wurde (EFSA, 2020). Basierend auf diesen Daten stellt EFSA fest, dass PFOS, PFOA, PFHxS und PFNA in der Summe zu mehr als 80 bzw. 90 % der mittleren PFAS-Belastung im Blutplasma und -serum von Kindern bzw. Erwachsenen beitragen. Als Konsequenz hat EFSA einen gesundheitsbasierten Leitwert für die lebenslang tolerierbare wöchentliche Aufnahme (TWI) für die Summe dieser vier PFAS über Lebensmittel abgeleitet (siehe Kap. 4.1.1). Für den Erwachsenen betragen die mittleren (Median der Mediane der Studien) prozentualen Anteile im Blutserum demnach: PFOS (64%) > PFOA (16%) > PFHxS (5,6%) > PFNA (5,1%) und für Kinder lauten die entsprechenden Zahlen: PFOS (36,6%) > PFOA (35%) > PFNA (8,8%) > PFHxS (6,7%). Die entsprechenden Statistiken für die mittleren PFAS-Gehalte im Serum oder Plasma von Erwachsenen sind nach EFSA: 7,7/ 1,9/ 0,67/ 0,61/ 0,30 und 0,28 ng/mL für PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFDA und PFUnDA; die Gehalte alle anderen untersuchten PFAS lagen unterhalb von 0,25 ng/mL. Für Kinder lauten die entsprechenden Zahlen: 3,2/ 3,3/ 0,79/ 0,60 und 0,30 ng/mL für PFOS, PFOA, PFNA, PFHxS und PFDA; die Gehalte alle anderen untersuchten PFAS lagen ebenfalls unterhalb von 0,25 ng/mL. Diese Ergebnisse von EFSA wurden in den Kernaussagen (Überschreitung kritischer Schwellenwerte interner PFAS-Belastung bei Teilen der Bevölkerung, relative Bedeutung der Aufnahme von Nahrung und Trinkwasser für die Exposition) durch in den Jahren 2017–2022 europaweit erhobenen Humanbiomonitoring-Daten des Forschungsprojekts HBM4EU grundsätzlich bestätigt (Uhl et al., 2023). EFSA (2020) weist zusätzlich auf einen erkennbaren langfristigen Trend bezüglich der internen Belastung des Menschen hin, wonach seit dem Jahr 2000 ein Rückgang für PFOS und PFOA und teilweise auch PFHxS zu beobachten ist, während für PFNA, PFDA und PFUnDA in Humanbiomonitoring-Studien eine ansteigende Belastung zu beobachten ist. Dieser Trend wird durch entsprechende Zeitreihen zu PFAS-Blutgehalten aus Untersuchungen der deutschen Umweltprobenbank bestätigt (Göckener et al. 2020; Schröter-Kermani et al. 2013).

EFSA (2020) benennt die Nahrung (einschließlich Trinkwasser) als Hauptexpositionsquelle für die Allgemeinbevölkerung gegenüber den vier am häufigsten im Menschen gefundenen PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS), wobei die Bedeutung tierischer Lebensmittel (Fisch, Fleisch, Eier inkl. jeweiliger Produkte) besonders betont wird. Für weitere PFAS (einschließlich Vorläufer-Verbindungen) ist der Kenntnisstand zum relativen Beitrag der verschiedenen Expositionswege hingegen gering. Auf eine mögliche zusätzliche Relevanz des inhalativen Aufnahmepfades (Innenräume) weist EFSA nur ergänzend hin. Zusätzlich betont EFSA, dass für spezielle Schadensfälle bzw. Expositionssituationen die vorab skizzierten Erkenntnisse zur PFAS-Belastung der Allgemeinbevölkerung nicht zutreffen: *„Considerably higher concentrations have been observed for some individuals, including both occupationally exposed adults, and children and adults, which have experienced elevated exposure from e.g. contaminated drinking water. In these cases, the relative abundance of the various PFASs may deviate considerably from what is observed in general populations.“*

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR, 2021) bestätigt in seiner Stellungnahme grundsätzlich das Gutachten von EFSA (2020) hinsichtlich der Hauptexpositionsquellen für die Allgemeinbevölkerung gegenüber PFAS. Zu dieser Einschätzung gelangt das BfR nachdem es das *„gesundheitliche Risiko für verschiedene Bevölkerungsgruppen in Deutschland basierend auf dem neuen TWI der EFSA und den Gehaltsdaten der Lebensmittelüberwachung der Bundesländer“* bewertet hat und ergänzend *„die Ergebnisse der externen Exposition durch Studien zur internen*

Exposition in drei deutschen Städten zur PFAS-Konzentration im Blut“ betrachtet hat. So sind z.B. die von BfR (2021) in seiner Stellungnahme zusammengetragenen Zahlen zu den PFOA-Gehalten im Blut in Kohorten (Erwachsene) aus Deutschland (1,1 bis 1,7 µg/L) vergleichbar mit dem vorab zitierten mittleren Wert (1,9 ng/mL = µg/L) gemäß EFSA (2020) (siehe auch Kap. 6.2). Als Gesamtergebnis seiner Bewertung stellt das BfR fest: „Die Gesamtschau der Ergebnisse der externen und internen Expositionsschätzungen zeigt, dass Teile der Bevölkerung in Deutschland gegenüber PFOS, PFOA, PFNA und PFHxS in einer Höhe exponiert sind, die bei lange gestillten Säuglingen in den ersten Lebensjahren mit einer geringeren Konzentration von Impfantikörpern im Blutserum einhergehen kann. Dies ist ebenfalls bei Kindern zwischen 1 und 9 Jahren mit einer hohen PFAS-Exposition über ihre Ernährung möglich.“

Zu beachten ist an dieser Stelle, dass sowohl EFSA (2020) als auch BfR (2021) auf die großen Unsicherheiten in ihren Abschätzungen zur PFAS-Exposition des Menschen über den Nahrungspfad ausdrücklich hinweisen. Diese resultieren insbesondere aus der begrenzten bzw. nur begrenzt aussagekräftigen Datenlage (d.h. den für viele Nahrungsmittel begrenzten Umfang an Messergebnissen zu PFAS-Gehalten und/ oder zu hohe Bestimmungsgrenzen der eingesetzten PFAS-Analytik).

3 Toxikologisches Profil PFAS

3.1 Toxikologische Datenlage allgemein

Das Gutachten „Toxicological Profile for Perfluoroalkyls“ der US-amerikanischen Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR, 2021) vermittelt einen Überblick über die generelle toxikologische Datenlage für 12 PFAS (PFBA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoDA, PFBS, PFHxS, PFOS, FOSA), welche regelmäßig im Blut der US-amerikanischen Bevölkerung nachgewiesen wurden. Diese Auswertung verdeutlicht den großen quantitativen Unterschied in der Datenlage zwischen den beiden umfassend untersuchten „prominenten Leitsubstanzen“ PFOA und PFOS und den weiteren 10 PFAS, für die deutlich weniger toxikologische Daten vorliegen. Es zeigt sich zudem, dass in den experimentellen Studien an Versuchstieren der orale Aufnahmepfad dominiert und nur wenige Studien mit langfristiger Exposition (d.h. ≥ 365 Tage) durchgeführt wurden – dies gilt sowohl für PFOA und PFOS, als auch die weiteren 10 PFAS. Das Gutachten liefert auch einen Überblick darüber, welche gesundheitlichen Auswirkungen/ Effekte bzw. zugehörigen Endpunkte („Health Effect Endpoints“) in den berücksichtigten epidemiologischen Studien am Menschen sowie in Tierversuchen untersucht wurden.

Dass sich die toxikologische Datenlage auch unter den im Vergleich zu PFOA und PFOS weniger gut untersuchten PFAS sehr heterogen darstellt, zeigt eine von Pelch et al. (2022) veröffentlichte systematische Literaturrecherche. Von den Autor*innen wurden die in der Literaturdatenbank PubMed publizierten toxikologischen und epidemiologischen Studien für eine Auswahl von 29 PFAS – ohne PFOA und PFOS – abgefragt und quantitative Auswertungen des recherchierten Datensatzes vorgenommen. Die Auswahl der 29 PFAS (einschließlich „PFAS mixture“) erfolgte auf Grundlage bereits vorliegender PFAS-Gutachten (u.a. ATSDR, 2021) und dem Nachweis der Verbindungen im menschlichen Körper (Humanbiomonitoring). Einen Überblick über das Rechercheergebnis haben Pelch et al. (2022) zusätzlich in einer über das Internet öffentlich zugänglichen Datenbank in Form einer „Heatmap“ dokumentiert (<https://pfastoxdatabase.org/>).

In einer Gesamtschau ergibt sich für die in den vorab zitierten Überblicksarbeiten adressierten PFAS folgende Reihung hinsichtlich des Umfangs der toxikologischen und epidemiologischen Datenlage: PFOA > PFOS > PFNA > PFHxS > PFDA > ... (alle weiteren PFAS nicht gereiht).

3.2 Nicht-kanzerogene Wirkungen – eine Zusammenfassung auf Grundlage von EFSA (2020)

Mit ihrem Gutachten „Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food“ liefert EFSA (2020) eine umfassende humantoxikologische Charakterisierung für eine Auswahl an PFAS, die in der Vergangenheit (Betrachtungszeitraum: 1998 – 2012) regelmäßig in Nahrungsmitteln, der Umwelt sowie biologischem Probenmaterial bzw. dem Menschen nachgewiesen wurden. Insgesamt wurden 27 Einzelverbindungen in die Betrachtung eingeschlossen:

- ▶ 14 Perfluorcarbonsäuren (PFCA): C4 bis C16 (d.h. 4 bis 16 Kohlenstoffatome) und C18
- ▶ 5 Perfluorsulfonsäuren (PFSA): C4, C6, C7, C8, C10
- ▶ 8 Vorläufersubstanzen: allesamt C8

Für diesen Stoffkatalog hat EFSA den wissenschaftlichen Kenntnisstand aus experimentellen toxikologischen Studien sowie aus epidemiologischen Studien zusammengetragen. Der Fokus

lag dabei auf dem oralen Aufnahmepfad, da (i) EFSA die PFAS-Exposition des Menschen über die Nahrung sowie Trinkwasser/ Getränke als maßgeblich einschätzt und (ii) sich der Kenntnisstand zur dermalen und inhalativen Aufnahme von PFAS deutlich ungünstiger darstellt. Datengrundlage für das Gutachten war einerseits eine im Auftrag von EFSA in 2019 durchgeführte umfassende Recherche der aktuellen wissenschaftlichen Literatur (betrachteter Publikationszeitraum 2013 – 2019). Daneben flossen vorangegangene Risikobewertungen weiterer kompetenter internationaler Institutionen aus dem Zeitraum 2012 bis 2020 ein, wie auch das frühere Gutachten von EFSA zu PFOA und PFOS aus dem Jahr 2018. Insbesondere für diese beiden Leitsubstanzen stand EFSA eine ausgesprochen umfassende Datenbasis zur Verfügung, während sich die Studienlage für die meisten der weiteren Einzelstoffe deutlich ungünstiger darstellte – und EFSA in der Konsequenz für die datenärmeren Stoffe für viele Effekte/ Endpunkte kein abschließendes Fazit ziehen konnte und/ oder aufgrund von ähnlicher Molekülstruktur zu besser untersuchten PFAS analoge toxikologische Einschätzungen formuliert („read-across“). Nachfolgend ist ein „grobes“ toxikologisches Profil für den von EFSA (2020) in seinem Gutachten betrachteten Stoffkatalog der PFAS dokumentiert, d.h. eine nochmals kondensierte und ins Deutsche übersetzte Wiedergabe der Zusammenfassung im EFSA-Gutachten. Ergänzend sei auf die Stellungnahme des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR, 2021) zum EFSA-Gutachten (2020) hingewiesen, welches ebenfalls eine – ausführlichere – deutschsprachige Zusammenfassung enthält.

3.2.1 Toxikokinetik und Wirkmechanismus

Toxikokinetik: Nach oraler Aufnahme erfolgt eine umfassende Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt, wobei die höchsten Konzentrationen im Blut (Bindung an Albumin), in der Leber und den Nieren beschrieben werden. Es findet keine Biotransformation von perfluorierten Alkylsäuren in Säugetieren (einschließlich des Menschen) statt – mit Ausnahme der Fluorotelomeralkohole und Polyfluoralkylphosphatester, aus denen wiederum PFCA als Metaboliten entstehen. PFAS werden sowohl über den enterohepatischen Kreislauf als auch die Nieren rückresorbiert. Die Ausscheidung erfolgt langsam über Urin (kurzkettige PFAS), Kot und Muttermilch. Für kurzkettige PFAS (z.B. PFBA, PFBS, PFHxA) sind relativ kurze (wenige Tage bis Monate), für langkettige PFAS (z.B. PFOA, PFNA, PFDA, PFHxS, PFOS) sehr lange Halbwertszeiten im menschlichen Körper (3 Jahre und mehr) bekannt. Es erfolgt ein relevanter Mutter-Kind-Transfer (in utero über die Plazenta und über die Muttermilch beim Stillen).

Wirkmechanismus: In der Gesamtschau lassen sich PFAS als „multi-actor toxicants“ beschreiben, d.h. es sind verschiedene (mehr oder weniger sicher identifizierte) Wirkmechanismen bekannt. So resultieren die lebertoxischen Effekte offensichtlich sowohl über Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) als auch unabhängig von diesem Signalweg, d.h. durch direkte Toxizität gegenüber Leberzellen, regenerativer DNA-Replikation infolge Schädigungen von Leber- und Gallengewebe und schwerer Störung des Fettstoffwechsels – wobei es deutliche Unterschiede zwischen Nager und Mensch gibt. Der Mechanismus für die beobachtete Verringerung von Schilddrüsenhormonen ist bisher ebenso wenig aufgeklärt, wie die Effekte auf die Immunantwort und die Störung der Brustdrüsenentwicklung.

3.2.2 Tierexperimentelle Studien

Akute Toxizität: PFOS und PFOA zeigen nach oraler Verabreichung eine moderate akute Toxizität. Für andere PFAS liegen nur vereinzelt Studien zur akuten Toxizität vor, aus denen sich keine Hinweise für eine im Vergleich zu PFOS / PFOA höhere akute Toxizität ergeben.

Wiederholte Exposition: Die Gesamtschau weist für die betrachteten PFAS lebertoxische Wirkungen als den empfindlichsten Endpunkt aus. Konsistent beobachtet wurde insbesondere ein

erhöhtes Lebergewicht, wobei sich die relative Potenz der PFAS hier deutlich unterscheidet. Andere lebertoxische Effekte (Störung Fettstoffwechsel, Hypertrophie von Leberzellgewebe, Fettleber) wurden oftmals erst bei höheren Dosierungen beobachtet. Für viele PFAS wurde eine Verringerung von Schilddrüsenhormonen (T4 und T3) beschrieben; für manche PFAS zudem erhöhtes Nierengewicht sowie Veränderungen der Nasen- und Riechschleimhäute.

Entwicklungstoxizität: Die am häufigsten beobachteten entwicklungstoxischen Effekte waren erhöhte Sterblichkeit von Föten und/ oder Neugeborenen sowie geringere Geburtsgewichte und/ oder verzögerte Gewichtsentwicklung nach der Geburt. Diese Effekte traten typischerweise bei denselben oder niedrigeren Körperdosen auf, bei denen auch toxische Effekte bei den Muttertieren beobachtet wurde. Für PFOA wurde an den weiblichen Jungtieren von Mäusen bereits bei sehr niedrigen Körperdosen eine bis zur Sexualreife anhaltende Störung der Entwicklung der Brustdrüsen festgestellt – diese Beobachtung stellt den empfindlichsten entwicklungstoxischen Effekt aller betrachteten PFAS dar, wurde für andere PFAS allerdings bisher nicht untersucht.

Reproduktionstoxizität: Während in einer vergleichenden 28-Tage-Studie an Ratten mit 7 PFAS (PFHxA, PFOA, PFNA, PFDA, PFBS, PFHxS und PFOS) keine konsistenten Effekte auf weibliche Reproduktionsparameter identifiziert werden konnten, wurden Effekte von PFNA und PFDA auf männliche Tiere beschrieben: Schwund des Binde- und Stützgewebes der Hoden, Verringerung des Testosteron-Spiegels im Blut, Verringerung Nebenhoden- und Hodengewicht, Degeneration und Stau von Spermien in Samenkanälchen.

Neurotoxizität: Für PFOS und PFOA wurden entwicklungsneurotoxische Effekte für den Dosisbereich 0,1–0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag und höher beschrieben. Auch für PFHxS, PFDA, PFDoDA liegen Evidenzen für entwicklungsneurotoxische Effekte vor. Die Effekte zeigten sich in Form von Störungen der normalen Bewegungsaktivität und anderer kognitiver Störungen.

Immuntoxizität: Für PFOS und PFOA wurde eine verringerte Impfreaktion (Antikörper-Antwort auf T-Zell-abhängige-Antigene) beschrieben, für PFOS zudem eine verringerte Widerstandsfähigkeit gegenüber Infektionen. Diese Effekte traten bereits bei Körperdosen ohne offenkundige generelle toxische Wirkungen auf. Wenn auch für einige weitere PFAS (z.B. PFNA und PFDA) ebenfalls immuntoxische Effekte beschrieben wurden, ist hier die Datenbasis deutlich begrenzter und umfasst insbesondere keine Ergebnisse zur Impfreaktion.

Gentoxizität: EFSA kommt für PFOS, PFOA, PFHxS und PFNA zu der Schlussfolgerung, dass ein direkter gentoxischer Wirkmechanismus unwahrscheinlich ist. Diese Schlussfolgerung erfolgt – aufgrund der begrenzten Datenlage zu PFHxS bzw. PFNA – (auch) aufgrund deren Ähnlichkeit in der Molekülstruktur zu PFOS bzw. PFOA.

Langzeittoxizität und Kanzerogenität: EFSA stuft aufgrund von Ergebnissen in Rattenstudien PFOS und PFOA als Promotoren für Lebertumore sowie PFOA als Promotor für Leydig-Zell-Tumore (Hoden) ein. Demgegenüber ergibt sich aus einer Rattenstudie mit PFHxS keine Evidenz für eine kanzerogene Wirkung. PFNA und PFDA werden als Promotoren von Lebertumoren von Forellen beschrieben, 8:2FTOH zeigte diesen Effekt hingegen nicht. Für den aktuelleren Bewertungsstand der krebserzeugenden Wirkungen siehe Kap. 3.3.

3.2.3 Beobachtungen beim Menschen (Epidemiologie)

Immunsystem: EFSA erachtet das Immunsystem als einen Hauptzielort der toxischen Wirkung von PFAS und betont, dass die Effekte auf das Immunsystem bei den niedrigsten PFAS-Serumgehalten in sowohl Tieren als auch Menschen beobachtet worden sind; daher handelt es sich nach EFSA um den sensitivsten unerwünschten, gesundheitlichen Effekt (siehe Kap. 4.1).

Mehrere epidemiologische Studien unterstreichen die Relevanz der im Tierexperiment für PFOS und PFOA beschriebenen verringerten Impfreaktion für den Menschen, wohingegen die Evidenz für andere PFAS angesichts deren geringerer Blutserumkonzentrationen und der begrenzteren Datenlage weniger klar ausfällt. Mehrfach beschrieben wurde ein inverser Zusammenhang zwischen Serumkonzentrationen einzelner oder mehrerer PFAS im kindlichen (und/ oder mütterlichen) Blut und dem Antikörpertiter in verschiedenen Altersstufen nach Impfungen (u.a. Diphtherie, Tetanus, Röteln, Grippe). Derzeit unklar ist jedoch, ob eine bestimmte Altersgruppe empfindlicher für Störungen der Impfreaktion ist. Zudem erlaubt der derzeitige Erkenntnisstand kein abschließendes Fazit darüber, inwiefern sich einzelne PFAS in ihrer immuntoxischen Potenz unterscheiden. Einige Studien deuten darüber hinaus darauf hin, dass PFOS und PFOA die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen. Belastbare Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen einer Exposition des Menschen und dem Auftreten von Asthma und Allergien liegen hingegen aktuell nicht vor.

Fruchtbarkeit und Schwangerschaft inklusive hormoneller Störungen: Nach EFSA besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der internen Exposition von Müttern mit PFOS und PFOA und einem verringerten Geburtsgewicht ihrer Kinder. Dieser Zusammenhang ist für andere PFAS weniger konsistent, wobei deren geringere Blutserumkonzentrationen und die begrenzte Datenlage zu berücksichtigen sind. Keine belastbaren Hinweise gibt es derzeit für einen Zusammenhang zwischen interner PFAS-Exposition und männlicher bzw. weiblicher Fruchtbarkeit/ Hormonstatus/ Sexualentwicklung, Schwangerschaften, dem Auftreten von Früh- und Fehlgeburten sowie Schwangerschafts-Bluthochdruck (Präeklampsie).

Stoffwechselstörungen: Die vorliegenden epidemiologischen Studien liefern klare Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen interner Exposition gegenüber PFOS, PFOA sowie PFNA und einem erhöhten Cholesterinspiegel (Gesamt-Cholesterin und/ oder LDL-Cholesterin) im Blut; für andere PFAS ist dieser Zusammenhang bisher nicht beschrieben worden. Die aktuelle Studienlage weist zudem auf einen Zusammenhang zwischen interner PFAS-Exposition (u.a. PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA) und erhöhten Blutserumgehalten des Leberenzym ALT (Alanin-Aminotransferase) hin, wobei EFSA dieser Beobachtung nur eine begrenzte gesundheitliche Relevanz einräumt (da der Zusammenhang üblicherweise nur innerhalb der typischen Werte/ im Referenzbereich festgestellt wurde und kein Zusammenhang zu Leberkrankheiten gefunden wurde). Die epidemiologische Studienlage lieferte keine belastbaren Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen interner PFAS-Exposition und Glukose-Stoffwechselstörungen/ Diabetes, Adipositas, metabolischem Syndrom, Nierenfunktionsstörungen, Störungen des Harnsäurestoffwechsels, Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie Knochenmineraldichte/ Osteoporose.

Krebsinzidenz: Gemäß Gutachten der EFSA (2020) lieferte der epidemiologische Kenntnisstand keine hinreichende Evidenz für eine krebserzeugende Wirkung von PFOS und PFOA beim Menschen; die Datenlage für andere PFAS war zum Zeitpunkt der Stellungnahme von EFSA in dieser Hinsicht hingegen sehr begrenzt. Für den aktuelleren Bewertungsstand der krebserzeugenden Wirkungen siehe Kap. 3.3.

(Kindliche) Entwicklung und neurologische Befunde: Nach EFSA liefert der aktuelle epidemiologische Kenntnisstand keine hinreichende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen interner PFAS-Exposition und entwicklungsneurologischen Störungen, dem Wachstum im Säuglings- und Kindesalter sowie Befunden für Verhaltensauffälligkeit und neuropsychiatrische, kognitive Funktionen.

Das dargestellte toxikologische Profil unterstreicht die generelle Besorgnis über mögliche gesundheitliche Auswirkungen von PFAS beim Menschen. Auch unter Berücksichtigung der

großen Unterschiede im Datenumfang toxikologischer und epidemiologischer Studien zwischen den von EFSA (2020) betrachteten 27 PFAS sind nach aktuellem Kenntnisstand langkettige, bioakkumulierende perfluorierte Carbon- und Sulfonsäuren mit langen Halbwertszeiten im Menschen als gesundheitlich besonders bedenklich einzustufen. Auf diesen liegt insofern der Fokus bei der Ableitung von TRD-Werten für die nicht-karzinogenen Wirkungen.

3.3 Kanzerogene Wirkungen von PFOA und PFOS – Einstufung gemäß IARC (2023)

Mit der Publikation von Zahm et al. (2023) wurden das Ergebnis und eine Zusammenfassung der Anfang November 2023 von der internationalen Krebsforschungsagentur (IARC) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) organisierten Neueinstufung (PFOA wurde im Jahr 2014 eingestuft in die niedrigste Evidenzkategorie “possibly carcinogenic to humans”, d.h. Group 2B) bzw. erstmaligen Einstufung (PFOS) der Evidenz für kanzerogene Wirkungen veröffentlicht. Die ausführliche Dokumentation der durch eine Arbeitsgruppe von 30 unabhängigen Expert*innen aus 11 Ländern vorgenommenen Einstufung erfolgte als Volume 135 in der Monographie-Reihe von IARC (2025); die aktuellen Einstufungen lauten demnach:

- ▶ PFOA neu eingestuft in die höchste der drei Evidenzkategorie “carcinogenic to humans” (Group 1)
- ▶ PFOS erstmalig eingestuft in die niedrigste Evidenzkategorie “possibly carcinogenic to humans” (Group 2B)

Für weitere PFAS liegen aktuell keine abschließenden Einstufungen des kanzerogenen Wirkungspotenzials durch international anerkannte Institutionen vor; PFHxS ist allerdings mit der Begründung „Relevant human cancer and mechanistic evidence“ für das Arbeitsprogramm von IARC in den Jahren 2025 bis 2029 als hoch prioritär empfohlen worden (Berrington de Gonzales et al. 2024).

3.3.1 Evidenz für kanzerogene Wirkungen von PFOA

Laut Zahm et al. (2023) bzw. IARC (2025) erfolgte die Einstufung von PFOA in die höchste Evidenzkategorie “carcinogenic to humans” (Group 1) aufgrund von “*sufficient evidence for cancer in experimental animals and strong mechanistic evidence in exposed humans*“ in Verbindung mit “*limited evidence for renal cell carcinoma and testicular cancer in humans*“. Die Evidenz im Tierversuch zeigte sich in Rattenstudien (orale Exposition), in denen kanzerogene Wirkungen von PFOA in Leber und Bauchspeicheldrüse bei männlichen Tieren sowie in Gebärmutter und Bauchspeicheldrüse bei weiblichen Tieren beobachtet wurden. Die mechanistische Evidenz für kanzerogene Wirkungen von PFOA aus Beobachtungen am Menschen (epidemiologische Studien) waren (i) epigenetische Effekte (d.h. ein Zusammenhang der Belastung der Mütter mit genspezifischer DNA-Methylierung in ihren Kindern, was eine (potenziell) erhöhte Krebs-Suszeptibilität bedingt), (ii) Änderungen der Expression von Krebsrelevanter miRNA (microRNA, relevant für die Genregulation) und (iii) immunsuppressive Wirkungen. Weitere mechanistische Evidenz wurde aus Ergebnissen von in-vitro Experimenten mit PFOA gefolgert; die beobachteten Effekte waren hierbei: oxidativer Stress, Rezeptorvermittelte Effekte (PPAR α , CAR/PXR, and PPAR γ), Änderungen von Zellproliferation sowie Nährstoff- und Energieversorgung, Zelltod. In epidemiologischen Studien wurden Evidenzen für eine erhöhte Inzidenz von Nierenzellkarzinomen (renal cell carcinoma, RCC) und Hodenkrebs beim Menschen beobachtet, wobei Zahm et al. (2023) zusätzlich hervorheben “*additional positive findings for renal cell carcinoma were found in one population with low-level exposure*“.

Die in diesem Zitat von Zahm et al. (2023) hervorgehobene Studie von Shearer et al. (2021) wurde auch von US EPA (2024b) in seiner aktuellen gesundheitlichen Bewertung von PFOA herangezogen - sowohl für die Einstufung des kanzerogenen Potenzials von PFOA gemäß eigenem Klassifikationssystem, als auch als Schlüsselstudie für die quantitative Abschätzung der von PFOA ausgehenden Krebsrisiken (zu Letzterem siehe Kap. 6.). PFOA erfuhr durch US EPA (2024b) eine Einstufung in die zweithöchste Stufe ("Likely to be Carcinogenic to Humans") des eigenen Klassifikationssystems. Im anhängigen Beschränkungsvorschlag unter der REACH Verordnung (ECHA, 2023) findet sich eine die IARC-Einstufung unterstützende Einschätzung: "(...), two new prospective studies strengthen the evidence that PFOA and multiple PFASs exposure are associated with renal cell carcinoma and kidney cancer." Wobei allerdings die derzeitige harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung der kanzerogenen Wirkung von PFOA gemäß Annex VI der europäischen Verordnung 1272/2008 (CLP Regulation) nach wie vor Carc. 2 / H351 „kann vermutlich Krebs erzeugen“ (Carc. 2 / H351) lautet (ECHA, 2023).

3.3.2 Evidenz für kanzerogene Wirkungen von PFOS

Laut Zahm et al. (2023) bzw. IARC (2025) erfolgte die Einstufung von PFOS in die niedrigste Evidenzkategorie "possibly carcinogenic to humans" (Group 2B) aufgrund von "strong mechanistic evidence" in Verbindung mit den Feststellungen „*evidence for cancer in experimental animals was limited*“ und „*evidence regarding cancer in humans was inadequate*“. Die Evidenz im Tierversuch zeigte sich in Rattenstudien (orale Exposition), in denen kanzerogene Wirkungen von PFOS in der Leber bei weiblichen Tieren beobachtet wurden. Die mechanistische Evidenz für kanzerogene Wirkungen von PFOS aus Beobachtungen am Menschen (epidemiologische Studien) stellt sich mit epigenetischen Effekten und immunsuppressiven Wirkungen ähnlich zu PFOA dar. Dies gilt ebenfalls für die mechanistische Evidenz aus Ergebnissen von in-vitro Experimenten mit PFOS; auch hier gehörten zu den beobachteten Effekten oxidativer Stress und Rezeptor-vermittelte Effekte (PPAR α , CAR/PXR, Schilddrüsen- und Androgenrezeptor). In epidemiologischen Studien wurde keine (adäquate) Evidenz für erhöhte Krebsinzidenzen beim Menschen beobachtet ("*positive findings were seen only sporadically and inconsistently for a few cancer sites (ie, testis, breast, and thyroid)*"). PFOS erfuhr durch US EPA (2024a) eine Einstufung in die zweithöchste Stufe ("Likely to be Carcinogenic to Humans") des eigenen Klassifikationssystems.

4 Ableitung von TRD-Werten für PFAS – nicht-karzinogene Wirkungen bei langfristiger Exposition

Die zentralen, bereits unter 3. zitierten Fachgutachten und Stellungnahmen zur humantoxikologischen Bewertung von PFAS von EFSA, ATSDR und US EPA fokussieren aufgrund der Datenlage und Relevanz auf den oralen Aufnahmepfad. Dieser wird in den folgenden Abschnitten entsprechend ausführlich besprochen, während inhalativer und dermalen Aufnahmepfad nur cursorisch behandelt werden.

4.1 Orale Exposition

4.1.1 EFSA4-TWI bzw. EFSA4-TDI – der gesundheitsbasierte Leitwert nach EFSA (2020)

EFSA (2020) empfiehlt in seinem Gutachten einen gesundheitsbasierten Leitwert für die lebenslang tolerierbare wöchentliche Aufnahme über den Nahrungspfad, bei der nicht mit Beeinträchtigungen der Gesundheit zu rechnen ist. Ausgangspunkt für diesen sogenannten TWI (tolerable weekly intake)-Wert sind konsistent sowohl im Tierversuch als auch in epidemiologischen Studien beim Menschen beobachtete Effekte einiger wichtiger Vertreter der PFAS auf die Immunantwort: „*Considering the selection of the most critical effect, those on the immune system were observed at the lowest serum levels in both animals and humans*“. Maßgeblich für die Ableitung des TWI-Wertes ist der in mehreren epidemiologischen Studien beschriebene inverse Zusammenhang zwischen Serumkonzentrationen einzelner oder mehrerer PFAS im kindlichen Blut und dem Antikörpertiter nach Impfungen. EFSA leitet den TWI-Wert dabei als Summenwert für PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS ab (im Nachfolgenden: EFSA4-TWI bzw. auch EFSA4-TDI, d.h. nach Umrechnung auf „tolerable daily intake“). Die Auswahl dieser vier PFAS begründet EFSA dabei mit:

- ▶ der Ähnlichkeit der chemischen Struktur (d.h. allesamt langkettige PFAS),
- ▶ der Ähnlichkeit im toxikokinetischen Verhalten (insb. lange Halbwertszeiten im Menschen),
- ▶ der Ähnlichkeit der beobachteten toxischen Effekte (betreffend u.a. Immuntoxizität, Lebertoxizität, Störungen des Fettstoffwechsels),
- ▶ der Häufigkeit und Relevanz des gemeinsamen Auftretens im menschlichen Körper (d.h. die vier PFAS machen laut Biomonitoring > 80 bzw. 90 % der mittleren PFAS-Belastung im Blutplasma und -serum von Kindern bzw. Erwachsenen in Europa aus).

EFSA betont dabei, dass es sich – angesichts relevanter Datenlücken, die keinen umfassend-systematischen Vergleich zwischen diesen vier Einzelstoffen ermöglicht – bei dem EFSA4-TWI-Wert um einen sehr „pragmatischen“ Ansatz zur Mischungsbewertung handelt. So sind die den beobachteten Effekten zugrundeliegenden Wirkmechanismen für keinen der Einzelstoffe abschließend aufgeklärt, womit ähnliche Wirkmechanismen der vier PFAS für die beobachteten ähnlichen toxischen Effekte derzeit nur plausibel angenommen werden können. Zudem geht EFSA von einer – in Bezug auf die immuntoxischen Effekte beim Menschen – gleichen toxischen Wirkstärke (Potenz) dieser vier PFAS aus. Diese Annahme ist durch die lückenhafte Datenlage derzeit aber nicht abschließend belegt.

Start- oder Referenzpunkt (Point of Departure, POD) für die Ableitung des EFSA4-TWI ist ein statistisch modellierter Schwellenwert (BMDL₁₀ = Benchmark Dose Lower Limit) von 17,5 ng/mL für die Summe von PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS im Blutserum von einjährigen brustgestillten Kindern, errechnet aus den Daten der „sensitivsten“ epidemiologischen Studie

(Abraham et al., 2020). Das EFSA4-Gemisch im Blutserum setzte sich bei diesem Schwellenwert im Mittelwert der Probanden wie folgt zusammen: 48,4% PFOA / 1,7% PFNA/ 6,1% PFHxS und 43,8% PFOS. In dieser Studie wurde mit steigender EFSA4-Belastung eine Verringerung der Antikörpertiter nach Impfung gegen (u.a.) Diphtherie beobachtet; der auf Grundlage der Originaldaten von EFSA modellierte Schwellenwert entspricht dabei einer Reduktion um 10 Prozent: „*The BMR (benchmark response) used is a 10% change in mean response compared to the controls. The BMD (benchmark dose) is the dose corresponding with the BMR of interest. It was decided to use a critical effect size of 10% instead of the default 5% considering a large variation in the response. A 90% confidence interval around the BMD will be estimated, the lower bound is reported by BMDL and the upper bound by BMDU.*“ Diese von EFSA als entscheidend kritischer Effekt eingestufte Verringerung der Antikörpertiter nach Impfung gegen Diphtherie bei steigender interner Belastung mit den EFSA4 ist grundsätzlich als advers anzusehen. So schreibt EFSA (2020) in seinem Gutachten: „*A decrease in vaccination response is seen as adverse by the scientific community, as summarized by WHO/ICPS (2012) in the Guidance document for immunotoxicity risk assessment of chemicals. This may in particular apply to vulnerable population groups, i.e. infants and the elderly considering their higher infection risk.*“

Ausgehend von diesem Start- oder Referenzpunkt für eine von EFSA als gesundheitlich kritisch eingestufte interne Exposition von Säuglingen wurde ein zugehöriger TWI-Wert für die lebenslange Exposition der Mutter und die Weitergabe der PFAS-Belastung über die Muttermilch an den Säugling durch „reverse“ physiologie-basierte toxikokinetische Modellierung (PBTK) errechnet. Die modellierten Prozesse sind hierbei: PFAS-Blutserumgehalt im Säugling nach 12 Monaten Stillzeit → PFAS-Gehalt in der Muttermilch → PFAS-Blutserumgehalt der Mutter im Alter von 35 Jahren → PFAS-Aufnahme über die Nahrung durch die Mutter bis zum Alter von 35 Jahren. Ein (nur für PFOS, nur für Erwachsene) bereits verfügbares PBTK-Modell wurde zu diesem Zweck von EFSA weiterentwickelt, d.h. ergänzt um die fehlenden Transferfaktoren bzw. -prozesse (Übergang Blutserum Mutter – Muttermilch sowie Übergang Blutserum Mutter – Embryo/ Nabelschnurblut) und ebenfalls für PFOA parametrisiert. Weil mit der verfügbaren Datenlage eine eigenständige Modellierung für PFNA und PFHxS nicht möglich war, wurden von EFSA aufgrund der ähnlichen Molekülstruktur und Toxikokinetik stellvertretend das PFOS-Modell auch für PFHxS und das PFOA-Modell auch für PFNA eingesetzt. Im Ergebnis errechnet EFSA einen TDI-Wert für die Summe der vier PFAS von 0,63 ng je kg Körpergewicht und Tag. Multipliziert mit 7 Wochentagen ergibt sich der EFSA4-TWI-Wert von 4,4 ng je kg Körpergewicht und Woche als gesundheitsbasierter Leitwert für die lebenslang tolerierbare wöchentliche Aufnahme über den Nahrungspfad als finales Ergebnis des EFSA-Gutachtens. Der Wochenbezug trägt dabei der langen Halbwertszeit der vier betrachteten PFAS im menschlichen Körper Rechnung. Zur Verdeutlichung: Der EFSA4-TWI-Wert sagt aus, dass ein Kind ab ca. 1 Jahr (d.h. nach dem Abstillen) bis zum Alter von 35 Jahren wöchentlich maximal 4,4 ng EFSA4 je kg Körpergewicht und Woche über die Nahrung aufnehmen darf, damit das eigene Kind (nächste Generation) nach einem Jahr Stillen maximal 17,5 ng EFSA4/ mL im Blut hat – diejenige interne Dosis, welche gemäß EFSA-Modellierung eine Verringerung der Antikörpertiter nach Impfung gegen Diphtherie von 10% in 1-jährigen Kindern hervorruft.

Hervorzuheben ist, dass der EFSA4-TWI- bzw. TDI-Wert ohne Berücksichtigung eines zusätzlichen Sicherheits- oder Extrapolationsfaktors abgeleitet wurde. Bezugnehmend auf die gemäß „Ableitungsmaßstäbe“ (BMU, 1999) üblichen Sicherheitsfaktoren begründet sich dies wie folgt:

- ▶ **SFa** (Extrapolation subchronisch → chronisch, d.h. Unterschied zwischen Lang- und Kurzzeitbelastung bei Mensch oder Versuchstier): kein Faktor erforderlich, da Ableitung aus human-epidemiologischen Daten mit Langzeitexposition

- ▶ **SFb** (Extrapolation LOAEL → NOAEL, d.h. Gestalt der Dosis-Wirkungskurve bei Mensch und/ oder Versuchstier): kein Faktor erforderlich, da der dem TDI-Wert zugrundeliegende Start- oder Referenzpunkt (POD: BMDL10 von 17,5 ng/mL, siehe oben) nach offensichtlicher Interpretation von EFSA einem No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) entspricht; und zwar deswegen, da der EFSA4-TWI-Wert einen gesundheitsbasierten Leitwert für die lebenslang tolerierbare wöchentliche Aufnahme über den Nahrungspfad repräsentieren soll, bei der nicht mit Beeinträchtigungen der Gesundheit zu rechnen ist – für weitere Ausführungen hierzu siehe unten
- ▶ **SFc** (Interspezies-Extrapolation, d.h. zwischenartliche Varianz zwischen Mensch und Versuchstier): kein Faktor erforderlich, da Ableitung aus human-epidemiologischen Daten
- ▶ **SFd** (Intraspezies-Extrapolation, d.h. innerartliche Varianzen beim Menschen): kein Faktor erforderlich, da Ableitung auf Grundlage einer Studie mit der vermutlich empfindlichsten Personengruppe (Säugling/ Kleinkind)

Weiterhin stellt EFSA in seiner Diskussion über die Relevanz des TWI-Wertes heraus, dass – auch wenn einige Studien darauf hindeuten, dass PFOS und PFOA die Anfälligkeit für Infektionen erhöhen – der zugrunde gelegte Effekt (verringerte Impfreaktion) lediglich als Risikofaktor für eine Krankheit, nicht aber als tatsächliches Krankheitsphänomen einzustufen ist. Auch aus diesem Grund sieht EFSA keine Notwendigkeit, einen zusätzlichen Sicherheits- oder Extrapolationsfaktor in der Ableitung des TWI-Wertes zu berücksichtigen. Zudem deckt nach Auffassung von EFSA der auf Basis immunotoxischer Effekte abgeleitete TWI-Wert auch alle anderen, im Tierversuch oder beim Menschen beobachteten Effekte (Störung Fettstoffwechsel, verringertes Geburtsgewicht, erhöhte Blutserumgehalte des Leberenzym ALT, etc.) ab; EFSA schließt in dieser Feststellung auch die bei sehr niedrigen Körperdosen im Tierversuch beobachteten Störungen der Brustentwicklung ein, da die gesundheitliche Relevanz dieser Effekte für den Menschen als fraglich betrachtet wird.

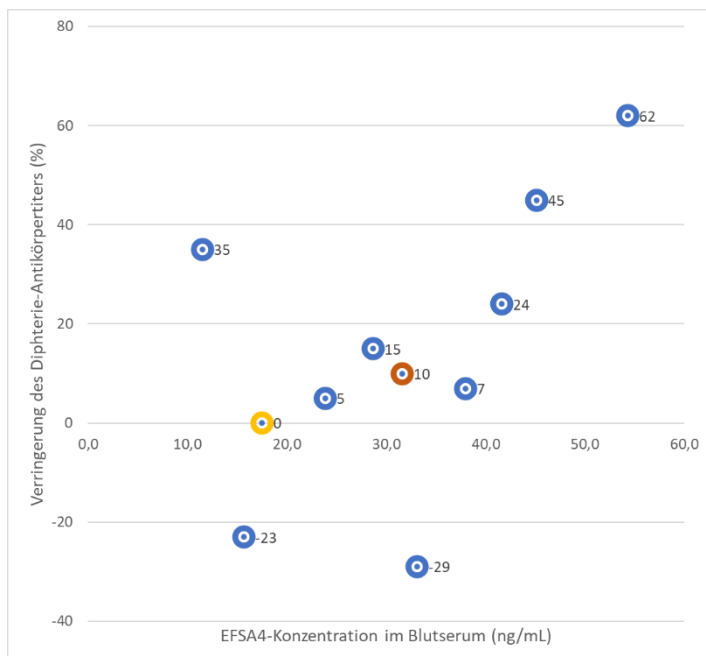
Im Fazit liegt mit dem EFSA4-TDI (0,63 ng je kg Körpergewicht und Tag) eine gemäß den Anforderungen in den „Ableitungsmaßstäben“ (BMU, 1999) grundsätzlich geeignete TRD-Option für die Ableitung von Prüfwerten für – mindestens (zur Frage der Eignung des EFSA4-TDI für die Bewertung von PFAS-Gemischen bzw. Anwendung auf weitere PFAS siehe Kap. 5.) – die vier im TDI-Wert betrachteten PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS) vor.

Zur Ableitung von Prüfwerten gemäß „Ableitungsmaßstäbe“ (BMU, 1999) ist allerdings nicht der TRD-Wert selbst, sondern die „gefahrenbezogene Dosis“ maßgeblich, die ausgehend von einem geeigneten TRD-Wert zu ermitteln ist. Die entsprechende Anforderung laut „Ableitungsmaßstäbe“ (BMU, 1999) ist hier: *„Für die Bestimmung der gefahrenbezogene Dosis ist eine Interpolation notwendig, die von dem NOAELe bzw. TRD-Wert ausgeht und zu einem Ergebnis führt, das deutlich kleiner ist als der LOAELe und nach Möglichkeit dem vermuteten LOAELe entspricht ...“*. NOAEL_e steht hierbei für den „No Observed Adverse Effect Level“ für empfindliche Personengruppen, LOAEL_E steht für den „Lowest Observed Adverse Effect Level“ für die gesunde erwachsene Bevölkerung und LOAEL_e für den „Lowest Observed Adverse Effect Level“ für empfindliche Personengruppen. Die Einordnung des EFSA4-TDI-Wertes entsprechend dieser Anforderungen ist deswegen relevant, da die Ende 1990 festgeschriebenen „Ableitungsmaßstäbe“ (BMU, 1999) noch keine Vorgaben zum Umgang mit Daten enthalten, die mit Hilfe statistischer Dosis-Wirkungs-Modelle (Benchmark-Dose-Modeling) ermittelt wurden – so wie im vorliegenden Fall des EFSA4-TDI-Wertes geschehen.

Die auf Grundlage der Dokumentation in EFSA (2020) Appendix K erstellte Abbildung 1 veranschaulicht einen Eindruck der Datenlage/ des Dosis-Wirkungs-Zusammenhangs für den betrach-

teten Effekt auf den Diphtherie-Antikörpertiter wie in der Originalstudie von Abraham et al. (2020) beschrieben – inklusive Lage des von EFSA durch Benchmark-Dose-Modeling ermittelten $BMDL_{10}$ (17,5 ng/mL) als Startpunkt (POD) der TDI-Ableitung sowie der zugehörigen BMD_{10} (31,6 ng/mL, Benchmark Dose 10% Effekt).

Abbildung 1: Plot der Quantil-Daten aus EFSA (2020) Appendix K (Originaldaten von Abraham et al., 2020)



Die blauen Punkte stellen die mittlere Verringerung des Diphtherie-Antikörpertiters in Prozent (%) der Quantil-Gruppen Q2 bis Q9 des in 10 Quantile aufgeteilten Datensatzes relativ zum entsprechenden Wert des untersten Quantils (Q1) dar – aufgetragen gegen die mittlere EFSA4-Konzentration (ng/mL) im Blutserum der jeweiligen Quantil-Gruppe Q2 bis Q9; der gelbe Punkt entspricht dem von EFSA ermittelten $BMDL_{10}$ von 17,5 ng/mL, der rotbraune Punkt entspricht der zugehörigen BMD_{10} von 31,6 ng/mL.

Quelle: eigene Darstellung (Ad hoc-AG „PFAS-Prüfwerte / Direktpfad“)

Deutlich wird aus diesem Datenplot die von EFSA (2020) selbst betonte „*large variation in the response*“, d.h. eine große Schwankung der Daten insbesondere in den unteren Quantil-Gruppen mit niedrigeren EFSA4-Konzentrationen im Blutserum. Eine stetige Dosis-Wirkungsbeziehung ist „mit bloßem Auge“ erst ab den letzten drei Quantil-Gruppen sichtbar. Die große Variation in den Daten ist auch der Grund, weshalb EFSA mittels der üblichen statistischen Testverfahren bei Berechnungen auf Grundlage der EFSA4-Blutserumkonzentrationen keine signifikanten Effekte auf den Diphtherie-Antikörpertiter ermitteln konnte und stattdessen die Daten mittels des (fachlich aktuelleren) Benchmark-Dose-Modeling ausgewertet hat. Näherungsweise kann bei Betrachtung der Datenverteilung in Abb. 1 die von EFSA berechnete BMD_{10} von 31,6 ng/mL (rotbrauner Punkt) „im Bereich beginnender Effekte“ verortet werden – auch, wenn in diesem Konzentrationsbereich noch keine stetige Dosis-Wirkungsbeziehung erkennbar ist; die aus dieser Interpretation resultierende Schlussfolgerung „ BMD_{10} entspricht näherungsweise $LOAEL_e$ “ ist insofern zudem gerechtfertigt, als EFSA auf ein Effektniveau von 10% statt üblicherweise 5% abzielt (siehe oben). Demgegenüber liegt der $BMDL_{10}$ -Wert von 17,5 ng/mL klar im Bereich ohne erkennbare Effekte, d.h. die Interpretation „ $BMDL_{10}$ entspricht näherungsweise $NOAEL_e$ “ ist ebenfalls „mit bloßem Auge“ gerechtfertigt. Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle zudem, dass zwischen BMD_{10} - und $BMDL_{10}$ -Wert ein relativ geringer Abstand (Faktor 1,8) besteht.

Die vorab beschriebenen Interpretationen werden gestützt durch eine eingehendere Betrachtung der Ergebnisse der Originalstudie (Abraham et al., 2020) – wobei zu berücksichtigen ist, dass die Autor*innen in ihrer Auswertung allein auf PFOA fokussierten, während EFSA (2020) auch die zusätzlich im Blutserum der Probanden vorliegenden PFNA, PFHxS, PFOS in die Datenauswertung (als Summe der EFSA4) einbezogen hat. Laut Abraham et al. (2020) beträgt die – in dieser Auswertung statistisch ermittelbare – LOAEC (Lowest Observed Adverse Effect Concentration) für PFOA 25,3 µg/L (entspricht ng/mL), wobei die Reduktion des Diphtherie-Antikörpertiters mit 53% einen sehr deutlichen Effekt darstellt. Als zugehörige NOAEC (No Observed Adverse Effect Concentration) wurde 18,9 µg/L (= ng/mL) ermittelt, bei dieser PFOA-Konzentration lag rechnerisch eine mittlere Reduktion des Diphtherie-Antikörpertiters von 20% vor (eigene Berechnungen aus den Originaldaten in Abraham et al., 2020). Wie aus sowohl den Originaldaten als auch der Datendokumentation von EFSA ersichtlich wird, ist die mittlere Zusammensetzung des EFSA4-Gemisches im Blutserum der Probanden auch bei steigender Gesamtkonzentration stabil – und entspricht der Zusammensetzung beim von EFSA ermittelten BMDL₁₀ (17,5 ng/mL): 48,4% PFOA/ 1,7% PFNA/ 6,1% PFHxS und 43,8% PFOS. Somit ist eine Umrechnung der vorab genannten NOAEC und LOAEC-Werte für PFOA von Abraham et al. (2020) auf die entsprechende EFSA4-Konzentrationen durch Multiplikation mit dem Faktor 2,07 (100% dividiert durch 48,8% PFOA = 2.07) möglich. Mittels dieser Umrechnung ergibt sich eine EFSA4-LOAEC von 50,6 ng/mL bzw. eine EFSA4-NOAEC von 39,1 ng/mL. Diese Werte liegen um den Faktor 1,6 bzw. 2,2 höher als die korrespondierenden, von EFSA direkt für die Summe der EFSA4 modellierten BMD₁₀ von 31,6 ng/mL bzw. BMDL₁₀ von 17,5 ng/mL. Allerdings sind in der Interpretation dieses Unterschieds die oben beschriebenen, im Vergleich zur Benchmark-Modellierung von EFSA höheren Effektniveaus der mit Signifikanztestung ermittelten NOAEC (20% Effekt) und LOAEC (53% Effekt) in Abraham et al. (2020) zu bedenken. Vor diesem Hintergrund stützt die Auswertung in der Originalarbeit die Interpretation „BMDL₁₀ entspricht näherungsweise NOAEL_e“ und „BMD₁₀ entspricht näherungsweise LOAEL_e“.

Zusätzliche Unterstützung erfährt diese Interpretation aus einer weiteren epidemiologischen Studie von Grandjean et al. (2012), welche ebenfalls im EFSA Gutachten (EFSA, 2020) ausgewertet wurde. Durchgeführt auf den Färöer-Inseln, wurden auch in dieser Studie Effekte auf den Diphtherie-Antikörpertiter nach Impfung bei Kleinkindern im Alter von 5 bzw. 7 Jahren bei ansteigender PFAS-Konzentration im Blutserum beobachtet. Zu berücksichtigen ist hier, dass sich die mittlere Zusammensetzung des EFSA4-Gemisches im Blutserum der Kinder von den Färöern deutlich von der in Deutschland durchgeführten Studie von Abraham et al. (2020) unterscheidet: 74,6% PFOS/ 18,1% PFOA/ 2,8% PFHxS und 4,5% PFNA (eigene Berechnungen auf Grundlage der in Grandjean et al. (2012) dokumentierten Medianwerte). Der im Vergleich zu den Daten nach Abraham et al. (2020) deutlich höhere Anteil von PFOS im EFSA4-Gemisch resultiert dabei offenkundig aus dem höheren Fischkonsum der Bevölkerung auf den Färöer-Inseln. Die in Appendix L von EFSA (2020) dokumentierte statistische Auswertung der Daten von Grandjean et al. (2012) für das EFSA4-Gemisch ergibt eine LOAEC von 34,8 ng/mL, bei dem der Diphtherie-Antikörpertiter im Mittelwert um 50% reduziert war. Die zugehörige NOAEC wurde als 27 ng/mL ermittelt, bei dieser Konzentration betrug die mittlere Reduktion des Diphtherie-Antikörpertiter 24%. Dieses Ergebnis stützt somit – trotz abweichender EFSA4-Gemischzusammensetzung – die Interpretation der EFSA-Modellierungen: „BMDL₁₀ entspricht näherungsweise NOAEL_e“ und „BMD₁₀ entspricht näherungsweise LOAEL_e“.

4.1.2 EFSA4-TWI bzw. EFSA4-TDI – fachliche Zustimmung durch andere kompetente Institutionen und regulatorische Umsetzungen

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat als in Deutschland für den gesundheitlichen Verbraucherschutz und die Lebensmittelsicherheit zuständige Fachbehörde ausführlich zum

Gutachten von EFSA (2020) Stellung genommen (BfR, 2021). Das BfR empfiehlt ausdrücklich die Anwendung des EFSA4-TWI bei zukünftigen Risikobewertungen für den Nahrungspfad. BfR betont dabei, dass besonders für lang gestillte Säuglinge in den ersten Lebensjahren und gegebenenfalls auch für Kinder zwischen 1 und 9 Jahren bei hoher PFAS-Exposition über die Nahrung die Besorgnis negativer Auswirkungen auf die Immunantwort nach Impfungen besteht. Inwiefern dies bei vergleichbarer interner Exposition von Jugendlichen und Erwachsenen gilt, ist nach Auffassung des BfR auf Grundlage der derzeitigen Datenlage nicht abschließend einschätzbar. Klärungsbedürftig ist aus Sicht des BfR zudem die Frage, ob hohe PFAS-Konzentrationen im Blut des Menschen tatsächlich mit einem erhöhten Infektionsrisiko einhergehen.

Unter Beteiligung des Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und des Umweltbundesamtes (UBA) hat ein Konsortium europäischer Umwelt- und Gesundheitsbehörden bei der europäischen Chemikalienbehörde (ECHA) einen Bericht zur Abschätzung der gesundheitlichen Gefährdung durch PFAS erarbeitet, welcher Teil eines umfassenden Beschränkungsvorschlags für die gesamte PFAS-Stoffgruppe unter der europäischen Chemikalienregulierung REACH (Verordnung Nr. 1907/2006) ist (ECHA, 2023). Der Bericht umfasst neben einer Würdigung des Gutachtens von EFSA (2020) die Ergebnisse weiterer, aktueller wissenschaftlicher Literatur einschließlich des Jahres 2022. Demnach stützen weitere epidemiologische Studien die Schlussfolgerungen von EFSA zur besonderen gesundheitlichen Relevanz der immuntoxischen Effekte der PFAS. In dem Bericht wird zudem die bekannte Mehrfachexposition des Menschen gegenüber vielen einzelnen PFAS betont, deren toxische Wirkung vielfach dieselben Zielorgane betreffen und somit additive Kombinationswirkungen erwarten lassen. Gesamtfazit ist die begründete Besorgnis einer langfristigen Gefährdung der menschlichen Gesundheit im Falle einer weiter ansteigenden Exposition des Menschen bei fortgesetzter Emission der PFAS (und ihrer Vorläuferverbindungen) in Verbindung mit deren Persistenz, Mobilität und/ oder Bioakkumulationstendenz. Aus dieser Besorgnis wird die Notwendigkeit für eine umfassende Beschränkung der Verwendung der Stoffgruppe abgeleitet, da nur mit einer solchen Maßnahme die Exposition des Menschen minimiert werden kann. Aufgrund dieser Argumentationslinie leitet der Berichtsentwurf auch keinen als sicher eingestuften Schwellenwert für die Exposition des Menschen gegenüber PFAS ab, sondern betont die Notwendigkeit des mit dem Beschränkungsvorschlag verfolgten gefahrenbasierten Regulierungsansatzes („non-threshold approach“).

Ein der „Chemical Strategy for Sustainability“ zugeordnetes Arbeitspapier der EU-Kommission zur PFAS-Problematik (EU Kommission, 2020) nimmt ausdrücklich Bezug auf das Gutachten von EFSA (2020), welches als geeignete Grundlage für die Festsetzung von Höchstgehalten für die vier von EFSA priorisierten PFAS in Lebensmitteln angesehen wird. Zulässige Höchstgehalte für die EFSA4-PFAS (einzeln und in Summe) wurden mit Verordnung (EU) 2023/915 bisher nur für tierische Lebensmitteln festgesetzt, diese gelten in Europa seit Januar 2023. Anzumerken ist hierzu, dass diese Festsetzung nicht auf Grundlage einer toxikologischen bzw. gesundheitlichen Bewertung erfolgte, sondern auf der Grundlage verfügbarer Daten zu PFAS-Gehalten in Lebensmitteln von Lebensmitteln (Lebensmittel-Monitoring). Da für viele Lebensmittel aktuell kein repräsentativer Datensatz zur Belastung mit PFAS vorliegt, hat die EU-Kommission zusätzlich eine Empfehlung (EU) 2022/1431 zur Überwachung von PFAS in Lebensmitteln ausgesprochen. Den Mitgliedstaaten wird damit empfohlen, gemeinsam mit den Lebensmittelunternehmen in den Jahren 2022 bis 2025 Lebensmittel auf das Vorkommen der EFSA4 (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS) sowie weiterer überwiegend langkettiger Perfluorcarbon- und sulfonsäuren sowie einige Ersatzstoffe und Vorläuferverbindungen zu untersuchen. Empfohlen wird zudem eine weitergehende Untersuchung der Ursachen der Kontamination, wenn in der Empfehlung definierte Richtwerte – allerdings nur als Einzelwerte für PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS und auch nur für einige Lebensmittel – überschritten werden.

Die Umsetzung der EU-Trinkwasserrichtlinie 2020/2184 in Deutschland sieht ab 2026 einerseits den Parameter „Summe der PFAS“ (genannt „Summe PFAS-20“) vor. Dieser umfasst alle perfluorierten Carbon- und Sulfonsäuren mit 4 bis 13 Kohlenstoffatomen mit einem Summengrenzwert von 0,0001 mg/L (entspricht 100 ng/L) und wurde nicht auf Grundlage einer toxikologischen bzw. gesundheitlichen Bewertung festgesetzt, sondern nach einem vorsorglichen Ansatz entsprechend dem bereits aus der vorherigen Trinkwasserrichtlinie bekannten Summengrenzwert für Pestizide. Zusätzlich ist nach der deutschen Trinkwasserverordnung (TrinkwV) ab 2028 der Parameter „Summe PFAS-4“ (PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS) im Trinkwasser zu messen, wobei ein Summengrenzwert von 0,00002 mg/L (entspricht 20 ng/L) gilt (Umweltbundesamt, 2024). Dieser zusätzliche Summengrenzwert „Summe PFAS-4“ wurde ausgehend vom EFSA4-TWI toxikologisch abgeleitet, wobei der ursprünglich mittels Modellannahmen rechnerisch ermittelte Wert (2 ng/L) im Zuge einer Abwägung mit Anforderungen zur analytischen Nachweisbarkeit sowie zur aufbereitungstechnischen Machbarkeit um den Faktor 10 höher festgesetzt wurde. Im Kontext dieser neuen Regelungen für PFAS in der deutschen Trinkwasserverordnung (TrinkwV) wurde vom Umweltbundesamt (UBA) die Studie „Literaturrecherche und Auswertung vorhandener toxikologischer Daten als Grundlage zur Ableitung von Trinkwasserleitwerten für PFAS“ beauftragt (Polcher et al., 2023). In dieser Studie wurden potenzielle neuere (2020 bis Mai 2022) toxikologische (orale Exposition) und epidemiologische Daten für die EFSA4 sowie weitere PFAS zusammengetragen. Fazit war im Blick auf die EFSA4, dass kein Aktualisierungsbedarf im Blick auf die von EFSA (2020) vorgenommene Bewertung besteht.

4.1.3 Alternative, von der ad hoc-AG „PFAS-Prüfwerte / Direktpfad“ nicht unterstützte TRD-Optionen

Am 10. April 2024 verkündete die US-amerikanische Umweltbehörde (US EPA) nach mehrjähriger Erarbeitung und Konsultation eine endgültige nationale Regelung für PFAS im Trinkwasser. Mit dieser National Primary Drinking Water Regulation (NPDWR) wurden für einige PFAS rechtlich bindende Trinkwasser-Grenzwerte, sogenannte „Maximum Contaminant Levels“ (MCLs), festgelegt (US Federal Register, 2024). Die MCLs für PFOA und PFOS wurden auf jeweils 4 ppt (ng/L) festgesetzt; maßgeblich für die Setzung dieses Grenzwertes war die aktuelle Leistungsfähigkeit der chemischen Analytik zur Bestimmung beider Substanzen im Trinkwasser. Die MCLs für PFNA, PFHxS und HFPO-DA (GenX) wurden hingegen nicht gleichermaßen „technisch“, sondern auf Grundlage ihrer jeweiligen „Maximum Contaminant Level Goals“ (MCLGs) in Verbindung mit Annahmen zur Exposition (d.h. üblicher körperegewichtbezogener Trinkwasserkonsum und Allokationsfaktor) auf jeweils 10 ppt (ng/L) festgesetzt. Die rechtlich nicht bindenden MCLGs sind das aggregierte Ergebnis der gesundheitlichen Bewertung durch US EPA, in deren Ableitung eine umfassende Bewertung der toxikologischen und human-epidemiologischen Datenlage eingegangen ist; die MCLGs zielen dabei auf einen umfassenden Schutz der menschlichen Gesundheit (*“level at which no known or anticipated adverse effects on the health of persons occur and which allows an adequate margin of safety”*). Die MCLGs für PFOA und PFOS wurden jeweils als „Null“ festgesetzt (US EPA 2024e) – dies spiegelt die fachliche Überzeugung von US EPA wider, dass es keine sichere Konzentration bzw. Exposition gegenüber diesen beiden PFAS ohne ein Risiko gesundheitlicher Auswirkungen, speziell für die kanzerogenen Wirkungen dieser beiden Stoffe (siehe dazu Kap. 3.3.), gibt. Die MCLGs und die MCLs für PFNA, PFHxS und HFPO-DA (GenX) wurden auf jeweils 10 ppt (ng/L) festgesetzt (US EPA 2024c); zusätzlich sollen PFAS-Mischungen aus zwei oder mehr Komponenten der vier PFAS PFHxS, PFNA, HFPO-DA (GenX) und PFBS mit dem General Hazard Index-Ansatz reguliert werden – zur weiteren Diskussion der gesundheitlichen Bewertung von PFAS-Mischungen siehe Kap. 5. Zentrale toxikologisch begründete Eingangsgrößen in der Ableitung der

substanzspezifischen MCLGs sind chronischen Referenzdosen (RfD, chronic reference dose), die definiert sind als: *“A RfD is an estimate (with uncertainty spanning perhaps an order of magnitude) of a daily oral exposure to the human population (including sensitive subgroups) that is likely to be without an appreciable risk of deleterious effects during a lifetime. Uncertainty in the data is accounted for by including uncertainty factors in the RfD to protect public health.”* Die RfD-Werte (hier: orale Aufnahme und nicht-kanzerogene Wirkungen) für vier ebenfalls von EFSA (2020) in seinem Gutachten fokussierten PFAS wurden von US EPA wie folgt abgeleitet:

- ▶ Der RfD von PFOA wurde mit 0,03 ng je kg Körpergewicht und Tag festgelegt (US EPA, 2024b). Abgeleitet wurde dieser Wert aus epidemiologischen Studien in denen Effekte auf die Immunantwort (verringerte Antikörpertiter nach Standardimpfungen bei Kindern), auf den Cholesterinspiegel (erhöhter Gesamtcholesterinspiegel) sowie auf das Geburtsgewicht (Verringerung) festgestellt wurden. Die als advers eingestuft Effekte wurden bei vergleichbaren PFOA-Belastungen beobachtet, wobei für die RfD-Ableitung zusätzlich in allen drei Fällen ein Intraspezies-Unsicherheitsfaktors von 10 berücksichtigt wurde. Alle genannten kritischen Effekte wurden im Gutachten von EFSA (2020) ebenfalls adressiert (siehe Kap. 3.2.) und es waren – auch, wenn die Datenbasis in EFSA (2020) etwas älter ist – die von US EPA zentral herangezogenen Studien („all medium or high confidence epidemiological studies“) im EFSA-Gutachten weitgehend berücksichtigt. Dies gilt insbesondere auch für die Studie von Budtz-Jørgensen and Grandjean (2018), die von US EPA als kritische epidemiologische Studie für die Effekte auf die Immunantwort nach Impfungen bei Kindern herangezogen wurde (für die vertiefte Diskussion dazu siehe weiter unten). US EPA erklärt zu diesem RfD-Wert, dass (i) dieser sämtliche weiteren bekannten, nicht-kanzerogenen Effekte von PFOA abdeckt, (ii) für sowohl kurz- als auch langfristige Risikoabschätzungen geeignet ist und (iii) dieser durch die Ergebnisse weiterer epidemiologischer Studien und Tierversuche gestützt werde.
- ▶ Der RfD von PFOS wurde mit 0,1 ng je kg Körpergewicht und Tag festgelegt (US EPA, 2024a). Dieser Wert wurde überwiegend aus den ebenfalls in der Bewertung von PFOA herangezogenen epidemiologischen Studien abgeleitet, in denen Effekte auf die Immunantwort (verringerte Antikörpertiter nach Standardimpfungen bei Kindern) auf den Cholesterinspiegel (erhöhter Gesamtcholesterinspiegel) sowie auf das Geburtsgewicht (Verringerung) festgestellt wurden. Auch wenn die beobachteten Effekte für relativ vergleichbare PFOS-Belastungen beschrieben werden, wurden von US EPA die Effekte auf den Cholesterinspiegel und auf das Geburtsgewicht als für PFOS zentral kritische Effekte eingestuft. Für die RfD-Ableitung wurden von US EPA hierbei zusätzlich für sämtliche Effekte ein Intraspezies-Unsicherheitsfaktors von 10 berücksichtigt. Auch zum RfD-Wert von PFOS erklärt US EPA, dass (i) dieser sämtliche weiteren bekannten, nicht-kanzerogenen Effekte von PFOS abdeckt, (ii) für sowohl kurz- als auch langfristige Risikoabschätzungen geeignet ist und (iii) dieser durch die Ergebnisse weiterer epidemiologischer Studien und Tierversuche gestützt werde. Für PFOS gilt ebenfalls die vorab bereits für PFOA diskutierte große Überschneidung der berücksichtigten Datenlage zwischen den Gutachten von US EPA (2024a) und EFSA (2020).
- ▶ Zum Zeitpunkt der Festsetzung des MCLGs für PFNA (s.o.) lag für diese Substanz noch kein RfD-Wert vor (US EPA 2024c). Stattdessen wurde von US EPA ein RfV-Wert (chronic toxicity reference value) als toxikologisch begründete Eingangsgröße herangezogen. Dieser beträgt 3 ng je kg Körpergewicht und Tag und stützt sich auf den von ATSDR (2021) für PFNA abgeleiteten „minimum risk level“ (MRL) für nicht-kanzerogene Effekte und den oralen Aufnahmepfad bei mittlerer Expositionsdauer („intermediate duration“, d.h. 15 bis 364

Tage). Der zugrundeliegende kritische Effekt (u.a. reduziertes Körpergewicht und verschiedene weitere Entwicklungsverzögerungen) wurde im Tierversuch (Entwicklungsstudie, Maus) bei den Nachkommen infolge Exposition der Muttertiere beobachtet. Von ATSDR wurde in der MRL-Ableitung ein Gesamtextrapolationsfaktor von 30 berücksichtigt (zusammengesetzt aus: Faktor 3 für Interspezies-Extrapolation, Faktor 10 für Intraspezies-Extrapolation) sowie zusätzlich ein „modifizierender Faktor“ von 10 für die beschränkte Datenbasis. Die von ATSDR in der MRL-Ableitung für PFNA als entscheidend herangezogene Studie ist ebenfalls im Gutachten von EFSA (2020) berücksichtigt.

- ▶ Auch für PFHxS lag zum Zeitpunkt der Festsetzung des MCLGs für diese Substanz noch kein RfD-Wert vor (US EPA 2024c). Stattdessen wurde von US EPA ebenfalls ein RfV-Wert (chronic toxicity reference value) als toxikologisch begründete Eingangsgröße herangezogen. Dieser beträgt 2 ng je kg Körpergewicht und Tag und stützt sich auf den von ATSDR (2021) für PFHxS abgeleiteten „minimum risk level“ (MRL) für nicht-kanzerogene Effekte und den oralen Aufnahmepfad bei mittlerer Expositionsdauer („intermediate duration“, d.h. 15 bis 364 Tage). Der zugrundeliegende kritische Effekt (Hypertrophie/-plasie Schilddrüsenfollikel) wurde im Tierversuch (Reproduktions- und Entwicklungsstudie, Ratte) bei den männlichen Elterntieren beobachtet. Von ATSDR wurde in der MRL-Ableitung (20 ng je kg Körpergewicht und Tag) ein Gesamtextrapolationsfaktor von 30 berücksichtigt (zusammengesetzt aus: Faktor 3 für Interspezies-Extrapolation, Faktor 10 für Intraspezies-Extrapolation) sowie zusätzlich ein „modifizierender Faktor“ von 10 für die beschränkte Datenbasis. US EPA hat in der Ableitung des RfV-Wertes einen zusätzlichen Faktor von 10 für die Extrapolation subchronisch zu chronisch eingestellt. Die von ATSDR in der MRL-Ableitung für PFHxS als entscheidend herangezogene Studie ist ebenfalls im Gutachten von EFSA (2020) berücksichtigt.

Die vorab skizzierte Ableitung und Festsetzung von Trinkwasser-Grenzwerten für die hier fokussierten vier PFAS durch US EPA unterscheidet sich nur unwesentlichen in der zugrunde gelegten toxikologischen und epidemiologischen Datenbasis vom Gutachten von EFSA (2020). Unter Berücksichtigung der Anforderungen in den „Ableitungsmaßstäben“ (BMU, 1999) liegen mit diesen RfD- bzw. RfV-Werten prinzipiell geeignete TRD-Optionen für die Ableitung von Prüfwerten für PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS vor. Allerdings unterscheidet sich der grundlegende Bewertungsansatz der beiden Institutionen gravierend: Während US EPA maßgeblich auf eine Einzelstoffbewertung von PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS abstellt und nur zusätzlich (für aber auch nur zwei – PFNA und PFHxS – dieser vier PFAS, plus zwei andere PFAS (HFPO-DA (GenX) und PFBS)) eine Bewertung von PFAS-Mischungen (mittels Hazard Index-Ansatz) vorschreibt, leitet EFSA einen für alle diese vier PFAS gemeinsam geltenden Summenwert, den EFSA4-TDI-Wert (siehe Kap. 4.1.1), ab. Die Verwendung der jeweiligen RfD- bzw. RfV-Werte als TRD-Option für die vier Einzelstoffe würde folglich in einem zweiten Schritt der Prüfwert-Ableitung weitere Überlegungen zum Umgang mit Gemischen von (mindestens) diesen vier PFAS erfordern (dazu siehe auch Kap. 5.). Neben dieser regulatorisch-konzeptionell unterschiedlichen Vorgehensweise gibt es einen maßgeblichen Unterschied in der Auswertung epidemiologischer Studien zwischen US EPA und EFSA, welcher auch zu den abweichenden Ergebnissen beider Institutionen führt – beispielhaft aufgezeigt wird dies im Folgenden an der Studie von Budtz-Jørgensen and Grandjean (2018) bzw. Grandjean et al. (2012), die von US EPA als kritische epidemiologische Studie für die Effekte von PFOA auf die Immunantwort nach Impfungen bei Kindern herangezogen wurde. Grandjean et al. (2012) ist die Studie, in welcher die empirischen Ergebnisse erstmalig veröffentlicht wurden und welche ebenfalls im EFSA Gutachten (EFSA, 2020) ausgewertet wurde; in Budtz-Jørgensen and Grandjean (2018) werden dieselben Daten neu bzw. weitergehend ausgewertet und diskutiert. Wie in 4.1.1 bereits

ausgeführt, wurde diese epidemiologische Studie auf den Färöer-Inseln durchgeführt, wobei Effekte auf den Diphtherie-Antikörpertiter nach Impfung bei Kleinkindern im Alter von 5 bzw. 7 Jahren bei ansteigender PFAS-Konzentration im Blutserum beobachtet wurden. Die mittlere Zusammensetzung des EFSA4-Gemisches im Blutserum der Kinder betrug dabei 74,6% PFOS/ 18,1% PFOA/ 2,8% PFHxS und 4,5% PFNA, d.h. das PFAS-Gemisch im Blut der Kinder war deutlich von PFOS dominiert, gefolgt von PFOA. Die statistischen Auswertungen in Grandjean et al. (2012) (u.a. Korrelations- und Regressionsanalysen, multivariate Strukturgleichungsmodelle) und Budtz-Jørgensen and Grandjean (2018) (Benchmark-Dose-Modellierungen) fokussieren – trotz (teilweise) Berücksichtigung der zugleich vorliegenden weiteren PFAS als Ko-Variablen – in ihrem Fazit auf die errechneten statistischen Signifikanzen der Einzelstoffe (hier: PFOA). Dieser Logik folgt US EPA in seiner RfD-Ableitung für PFOA (US EPA, 2024b). Dies bedeutet in der Konsequenz, dass US-EPA die in der epidemiologischen Studie beobachteten immuntoxischen Effekte – statistisch begründet – ausschließlich PFOA zuschreibt, obwohl die Exposition erwiesenermaßen gegenüber einem PFAS-Gemisch bestand, wobei PFOS klar die Gemisch-Zusammensetzung dominierte (s.o.). Diese Interpretation ist vor dem Hintergrund des toxikologischen Profils der EFSA4 (siehe Kap. 3.2.2 und Kap. 3.2.3) biologisch nicht plausibel. Denn es liegen klare Evidenzen aus Tierversuchen sowie epidemiologischen Studien für vergleichbare immuntoxische Effekte aller vier PFAS vor (EFSA 2020; ATSDR 2021; ECHA 2023; US EPA, 2024b; US EPA, 2024a). Vor diesem Hintergrund ist die Annahme, dass alle vier PFAS gleichermaßen zu den in Grandjean et al. (2012) beschriebenen Effekten auf die Immunantwort beigetragen haben, biologisch plausibler – und dementsprechend ist EFSA in der Auswertung der kritischen Studie von Abraham et al. (2020) und Ableitung des EFSA4-TDI-Wertes vorgegangen (siehe Kap. 4.1.1). Die vorab skizzierte Ableitung des PFOA-RfD-Wertes mit alleiniger Zuschreibung der beobachteten Wirkung auf die PFOA-Gehalte führt (unter anderem) aufgrund des geringen Anteils von PFOA im Gemisch (< 20%) zu einer Überschätzung der PFOA-Wirkung und damit zu dem im Vergleich zum EFSA4-TDI-Wert (0,63 ng je kg Körpergewicht und Tag) sehr niedrigen PFOA-RfD-Wert von 0,03 ng je kg Körpergewicht und Tag. Dass sich bei gleichzeitiger Berücksichtigung aller vier PFAS in der (statistischen) Auswertung ein anderes Bild ergibt (d.h. der EFSA4-TDI-Wert von den Ergebnissen von Grandjean et al. (2012) gestützt wird), ist in 4.1.1 bereits beschrieben worden. Erwähnenswert ist hier zudem, dass Budtz-Jørgensen and Grandjean (2018) in ihrer Veröffentlichung ähnlich argumentieren: *„An important weakness of epidemiological studies is the mixed exposures. Among the PFASs studied so far, PFOS and PFOA generally occur in serum in the largest concentrations [7], and their immunotoxic effects are well documented [4], although their adverse outcome pathways may differ [28]. In our past studies, we have utilized structural equation models to assess the total impact of the [mixed] PFAS exposures, in part to take into account the imprecision of the exposure measurements for individual PFASs [15 = Grandjean et al (2012), 27]. Joint effects of the major PFASs seemed stronger than those that could be ascribed to single compounds, and more than one PFAS therefore may contribute to the lowering of antibody responses. Given the strong experimental support for immunotoxicity of both PFOS and PFOA [4], the BMD analyses for each of the two would seem appropriate, as would mutual adjustments, as presented in the present study.“* Und weiter: *“While the adjustments increased both the variance and the BMD values, they affected the BMDL values only to a negligible extent. Thus, when two toxicants appear to affect an outcome and none of them is known a priori to be solely responsible, the exposures should both be considered responsible. The present BMD calculations suggest that all five major PFASs should attract regulatory attention, at least until additional evidence shows otherwise.“*

Allerdings präsentierten Budtz-Jørgensen & Grandjean (2023) während der laufenden PFOA-Bewertung durch US EPA eine neue Publikation. Diese umfasst eine Abhandlung über Statistiken zur BMD-Modellierung epidemiologischer Daten inklusive Vorschlägen für neue Verfahren und

dem Verweis darauf, dass keine international abgestimmten Richtlinien dafür existieren sowie Neuberechnungen mit Daten aus den Studien von Abraham et al. (2020) und Grandjean et al. (2012). Die Autoren bestätigen einerseits die in EFSA (2020) vorgenommenen BMD-Modellierungen, stützen aber gleichzeitig in ihrem Fazit die oben skizzierte Vorgehensweise von US EPA in der RfD-Ableitung für PFOA. Dies ist insofern widersprüchlich, als die Autoren auch mit den neu vorgelegten statistischen Auswertungen PFOA nicht alleinig die beobachtete immuntoxische Wirkung zuordnen können:

- a) *„In the Faroese data, we evaluated the appropriateness of the EFSA index by testing the hypothesis of equal PFAS potency ($H_0: \beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4$). The evidence against this hypothesis was not strong for diphtheria, but the likelihood ratio test was borderline significant for tetanus ($p = 0.069$).“*
- b) *“More complex models allowing for different weights showed that PFOA was generally an important predictor, while PFHxS and PFNA had smaller weights.“*
- c) *“In our modeling approaches (...) It allowed consideration of the relative potency of the individual PFAS, as indicated by effects on antibody concentrations. Perhaps not surprisingly, PFOS and PFOA obtained the greatest weight, although their higher serum concentrations provided better exposure precision that may have supported a greater weight.“*
- d) *“Our results suggest that more attention need to be placed also on this aspect of Benchmark calculations for combined exposures. (...)“*

US EPA selbst bekräftigt in seiner PFOA-Bewertung (US EPA, 2024b) die im letzten Anstrich genannte Unsicherheit aufgrund einer potenziellen Beeinflussung durch gleichzeitig auftretende PFAS: *“Mixture analysis is an emerging research area (...) and there is no scientific consensus yet on the best approach for estimating independent effects of PFOA within complex PFAS mixtures.“*

In der Gesamtschau wird der RfD-Wert von PFOA von der Ad hoc-AG „PFAS-Prüfwerte / Direktpfad“ als fachlich weniger robust und somit weniger geeignet für die Prüfwert-Ableitung als der EFSA4-TDI-Wert eingestuft; dieses Fazit gilt vergleichbar für den RfD-Wert von PFOS. Da damit bereits für diese beiden maßgeblichen PFAS keine geeigneten TRD-Optionen vorliegen, sind auch die RfV-Werte von PFNA und PFHxS keine zielführenden TRD-Optionen. Diese haben zudem den Nachteil, dass sie nicht aus den grundsätzlich als vorzugswürdig anzusehenden epidemiologischen Studien, sondern aus Tierversuchen abgeleitet wurden. Weitere Argumente, die zu einer Favorisierung des EFSA4-TDI-Wertes als TRD-Option gegenüber der Bewertung von US EPA führen sind:

- ▶ Die dem EFSA4-TDI-Wert zugrunde liegende Studie von Abraham et al. (2020) wurde in Deutschland durchgeführt und passt damit besser zur/m expositionsbedingenden Lebensumwelt/-stil in Zentraleuropa bzw. Deutschland als die Färörers-Studie (Grandjean et al., 2012) – dies ist ersichtlich am hohen Anteil von PFOS in der Färörers-Studie dessen Ursache offensichtlich höherer Fischkonsum ist.
- ▶ Die BMD-Modellierung von EFSA (2020) folgt (zumindest vorläufigen) EFSA-eigenen Statistik-Richtlinien, international gibt es noch keine abgestimmten Richtlinien.
- ▶ Bei Prüfwert-Ableitung auf Grundlage des EFSA4-TDI-Wertes ist kein zusätzlicher Extrapolationsfaktor erforderlich, wohingegen US-EPA in der RfD-Ableitung für PFOA und PFOS einen Intraspezies-Extrapolationsfaktor von 10 berücksichtigt.

Im Unterkapitel 4.1.2 wurde bereits auf die „Literaturrecherche und Auswertung vorhandener toxikologischer Daten als Grundlage zur Ableitung von Trinkwasserleitwerten für PFAS“

(Polcher et al., 2023) hingewiesen. In dieser Studie wurden potenzielle neuere (2020 bis Mai 2022) toxikologische (orale Exposition) und epidemiologische Daten für die im Parameter „Summe der PFAS“ der europäischen Trinkwasserverordnung eingeschlossenen 20 PFAS recherchiert und auf dieser Grundlage TDI-Werte für einige weitere PFAS vom Umweltbundesamt veröffentlicht (Umweltbundesamt, 2024). Es handelt sich bei den 20 PFAS um die perfluorierten Carbon- und Sulfonsäuren mit einer Kettenlänge von 4 bis 13 Kohlenstoffatomen; Substitutionsstoffe, ultra-kurzkettige PFAS und weitere PFAS sind nicht im Parameter „Summe der PFAS“ eingeschlossen. Für sieben dieser Einzelstoffe (PFPeA, PFPeS, PFHpS, PFDA, PFUnDS, PFDoDS und PFTrDS) konnte in Ermangelung einer belastbaren Datenbasis kein toxikologisch begründeter TDI-Wert abgeleitet werden. Demgegenüber konnten für PFHpA (TDI: 80 ng je kg Körpergewicht und Tag), PFDA (TDI: 10 ng je kg Körpergewicht und Tag), PFUnDA (TDI: 8 ng je kg Körpergewicht und Tag), PFDoDA (TDI: 8 ng je kg Körpergewicht und Tag), PFTrDA (TDI: 480 ng je kg Körpergewicht und Tag) hinreichend belastbare Daten für eine TDI-Ableitung zusammengetragen werden. Die im Jahr 2016 bereits für PFBA (TDI: 3000 ng je kg Körpergewicht und Tag), PFHxA (TDI: 1840 ng je kg Körpergewicht und Tag) und PFBS (TDI: 1640 ng je kg Körpergewicht und Tag) abgeleiteten TDI-Werte wurden mit der Empfehlung aus 2023 hingegen bestätigt. Einen Sonderfall nimmt das ebenfalls im Parameterumfang der „Summe der PFAS“ enthaltene PFNS ein, zu welchem ein Analogieschluss (*read-across*) zu den nächsten strukturverwandten Substanzen (PFOS und PFNA), und damit die Anwendbarkeit des EFSA4-TDI-Wertes auch für PFNS empfohlen wird. Deutlich erkennbar ist: Sämtliche vorab zitierten, neu verfügbar gemachten TDI-Werte für die weiteren PFAS liegen (zumeist) deutlich über den von US EPA veröffentlichten RfD- bzw. RfV-Werten für PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS (siehe weiter oben) sowie über dem Summen-TDI-Wert für die EFSA4 von 0,63 ng je kg Körpergewicht und Tag. Nicht abschließend beantwortbar ist angesichts der heterogenen Datenlage, ob und inwiefern diese großen quantitativen Unterschiede in den gesundheitlich tolerablen Tagesdosen toxikologisch plausibel sind. Neben tatsächlichen Unterschieden in Toxikokinetik und -dynamik zwischen den Einzelstoffen mag hier besonders der Unterschied im Erkenntnisstand zwischen den umfassender untersuchten vier PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS) zu den weniger umfassend untersuchten Einzelstoffen von Relevanz sein. So wurden sämtliche TDI-Werte für die weiteren PFAS aus Tierversuchen abgeleitet, während für PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS neben den Daten aus Tierversuchen auch/ mehr Daten aus epidemiologischen Studien verfügbar sind. In der Gesamtschau wird die Ableitung einzelner Prüfwerte auf Grundlage der vorab skizzierten weiteren TRD-Optionen für (nur) einige weitere PFAS (zusätzlich zu/ neben dem EFSA4-TDI-Wert) zwar als grundsätzlich möglich, im Blick auf die Konsistenz der Bewertung sowie die Umsetzung in der Praxis als nicht zielführend eingestuft.

4.2 Inhalative Exposition

In seinem Gutachten betont EFSA (2020), dass der Dampfdruck von perfluorierten Carbon- und Sulfonsäuren in dissoziierter Form niedrig ist. Da unter Umweltbedingungen üblicherweise die dissoziierten Moleküle vorliegen, ist die Wahrscheinlichkeit einer inhalativen Exposition geringer als für neutral vorliegenden Formen. Weiterhin weist EFSA drauf hin, dass die Innenraumluft als die in erster Linie relevante Quelle für inhalative Exposition gegenüber PFAS anzusehen ist. So ist aus der Literatur bekannt, dass sehr unterschiedliche Konzentrationen von PFAS in Innenraumluft zwischen Haushalten beobachtet wurden, diese aber generell höher sind als für die Außenluft bekannt. Da der Fokus des Gutachtens von EFSA (2020) zudem auf dem oralen Aufnahmepfad (Nahrung) liegt, wird für den inhalativen Aufnahmepfad auch kein als TRD-Option geeigneter gesundheitsbasierter Leitwert identifiziert.

Laut Gutachten von ATSDR (2021) wurden keine Studien zur Absorption von PFAS beim Menschen nach inhalativer Exposition identifiziert. Allerdings verweisen erhöhte PFAS-Gehalte im Serum von Arbeitern in fluorchemischen Produktionsstätten auf die grundsätzliche Relevanz des inhalativen Pfades, wobei eine Exposition als PFAS-Aerosole bzw. gebunden an Staub vermutet wird. Zudem belegen Studien in Nagern die Absorption von PFOA nach inhalativer Exposition; ebenfalls aus dem Tierexperiment gibt es indirekte Belege der Absorption infolge inhalativer Exposition gegenüber Stäuben von Ammonium-PFNA. Vor dem Hintergrund dieser begrenzten Datenlage schlägt ATSDR (2021) keine als TRD-Optionen geeigneten Referenzwerte für PFAS für den inhalativen Aufnahmepfad vor.

US EPA stellt für PFOA (US EPA, 2024b) und PFOS (US EPA, 2024a) lediglich fest, dass einige wenige Studien auch eine inhalative Aufnahme beschreiben. Angesichts dieser Datenlage schlägt US EPA ebenfalls keine als TRD-Optionen geeigneten Referenzwerte für PFOA und PFOS für diesen Aufnahmepfad vor.

Im Fazit ist festzustellen, dass die Informationslage zum inhalativen Expositionspfad sehr begrenzt ist, insbesondere liegen keine/ kaum Studien am Menschen vor. Eine inhalative Aufnahme von PFAS erfolgt aber offensichtlich, wobei an Staub gebundene PFAS möglicherweise besonders relevant sind.

4.3 Dermale Exposition

EFSA (2020) stellt in seinem Gutachten fest, dass der Kenntnisstand zur dermalen Aufnahme von PFAS generell sehr begrenzt ist. Nach EFSA (2020) kann für die üblicherweise in der Umwelt vorliegenden ionisierten Formen eine geringe dermale Aufnahme angenommen werden – diese Aussage wird mittels Analogieschluss zwischen den chemischen Strukturen (read-across) von PFOA bzw. PFOS auf alle PFCA und PFSA übertragen. Da der Fokus des Gutachtens von EFSA (2020) zudem auf dem oralen Aufnahmepfad (Nahrung) liegt, wird für den dermalen Aufnahmepfad auch kein als TRD-Option geeigneter gesundheitsbasierter Leitwert identifiziert.

ATSDR (2021) stellt in seinem Gutachten heraus, dass für die zwölf betrachteten PFAS keine Informationen zu exakten Aufnahmemengen bzw. -raten bei dermalen Exposition vorliegen. In-vitro Studien mit PFOA an isolierter Epidermis von Nagern und Menschen deuten nach ATSDR (2021) auf eine geringere Durchlässigkeit beim Menschen hin; zudem wird die in-vitro Hautdurchlässigkeit von ionisiertem PFOA geringer eingestuft als in nicht ionisierter Form. Im Fazit sieht ATSDR (2021) nur „minimal concern“ für eine dermale Absorption von PFOA und PFOS (für die anderen PFAS fehlen aussagekräftige Daten) und schlägt insofern auch keine als TRD-Optionen geeigneten Referenzwerte für PFAS für diesen Aufnahmepfad vor.

US EPA stellt – auch unter Verweis auf ATSDR (2021) bzw. die darin referenzierten Studien – für PFOA fest, dass einige wenige Studien auch eine dermale Aufnahme von PFOA zeigen, (US EPA, 2024b), während für PFOS der dermale Aufnahmepfad gar nicht näher diskutiert wird (US EPA, 2024a). Angesichts dieser Datenlage schlägt US EPA ebenfalls keine als TRD-Optionen geeigneten Referenzwerte für PFOA und PFOS bzw. PFAS für diesen Aufnahmepfad vor.

Die Publikation von Ragnarsdottir et al. (2022) bestätigt die vorab skizzierten Schlussfolgerungen von EFSA, ATSDR und US EPA auf Grundlage einer Sichtung der öffentlich verfügbaren Literatur mit ihrer Feststellung *„few studies have evaluated dermal uptake as a possible route for human exposure and little is known about the dermal absorption potential of different PFAS“* und der Betonung des Forschungsbedarfs zur besseren Einschätzung der dermalen Aufnahme von PFAS. Ragnarsdottir et al. (2024) liefern hierzu selbst eine empirische in vitro Studie durchgeführt mit echter Haut (*„in vitro 3D human skin equivalent models“*). Die Experimente wurden dabei mit dem Ziel angelegt, die Hautaufnahme der ausgewählten PFAS zu maximieren

(Verwendung von Methanol als Transporter, sehr hohe einmalige applizierte Dosis). Da die Exposition im Experiment gegenüber den reinen Testsubstanzen (mit Methanol, welches dann offensichtlich verdampfte) geschah, ist auch die Übertragbarkeit auf eine dermale Exposition gegenüber PFAS-kontaminiertem Boden fraglich. Die Ergebnisse aus diesen Experimenten sind insbesondere für die hier fokussierten langkettigen PFAS (d.h. gleich- oder längerkettig als PFOA, PFNA, PFOS, PFHxS) zudem eher weniger besorgniserregend („*Substantial dermal absorption (>5% of exposure dose) was seen for C ≤ 8 PFCA and C ≤ 7 PFSA.*“ und „*Absorbed fractions then decreased for both PFCA and PFSA with increasing carbon chain length.*“) Für PFOA wurde in diesem in-vitro-Experiment für PFOA eine Aufnahme der applizierten Dosis von 13,5 % (nach 36 h) beobachtet. Dieser in-vitro dermalen PFOA-Aufnahme sind die Ergebnisse aus der empirischen Studie am Menschen nach Applikation von mit PFOA dotierter Sonnencreme (Konzentration in der Sonnencreme 3,7 µg pro g) von Abraham and Monien (2022) als realistischeres Expositionsszenario entgegenzustellen; dort wurde eine Aufnahme von 1,6% der applizierten Dosis nach 22 Tagen beobachtet.

Insgesamt unterstreichen die wenigen vorliegenden Informationen, dass für ein besseres Verständnis der Relevanz des dermalen Aufnahmepfades für die Exposition des Menschen gegenüber PFAS weitere Studien erforderlich sind. Die aus den o.g. in-vitro Studien oder im Tierversuch (z.B. Shane et al., 2020a und 2020b) gewonnenen Erkenntnisse zur dermalen Aufnahme von PFAS eignen sich nicht für die Ableitung geeigneter TRD-Optionen für den Menschen.

5 Eignung des EFSA4-TDI-Wertes für die Bewertung der nicht-kancerogenen Wirkungen von PFAS-Gemischen – toxikologische Begründung für die Anwendung auf weitere PFAS

5.1 Ausgangslage gemäß EFSA-TDI-Wert und HI-Ansatz gemäß US EPA

Der in 4.1.1. als grundsätzlich geeignete TRD-Option für die Ableitung von Prüfwerten eingestufte EFSA4-TDI-Wert (0,63 ng je kg Körpergewicht und Tag) ist direkt anwendbar auf die vier im TDI-Wert betrachteten PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS) und ihre Gemische – und zwar, aufgrund der Annahme äquivalenter toxischer Potenz in variabler Gemisch-Zusammensetzung (d.h. theoretisch gilt der EFSA4-TDI auch für die jeweils alleinige Belastung mit PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS). EFSA (2020) betont in seinem Gutachten die grundsätzliche Erfordernis einer Bewertung von PFAS als Gemische („...it was considered that similarities in chemical properties and effects warrant a mixture approach for a number of PFASs. The CONTAM Panel decided to focus on four PFASs (PFOA, PFNA, PFHxS and PFOS) but acknowledges that more data are needed on other PFASs in the future.“) und wählt dafür einen „pragmatischen“ Ansatz: *“As a pragmatic approach, the CONTAM Panel decided to restrict the mixture approach to the four most abundant PFASs in human serum and in the absence of more specific information, to assume equal potencies by default for these four PFASs on immune outcomes. Although scientifically less correct, this was done on a weight base rather than a molar base, to allow easier comparison with the exposure assessment.”* So sind die den beobachteten Effekten zugrundeliegenden Wirkmechanismen für keinen der Einzelstoffe abschließend aufgeklärt, womit ähnliche Wirkmechanismen der vier PFAS für die beobachteten ähnlichen toxischen Effekte derzeit nur plausibel angenommen werden können. Zudem geht EFSA mit der Umsetzung als Summen-TDI-Wert (implizit) von einem Konzentrations- bzw. Dosis-additiven Mischungseffekt der vier berücksichtigten PFAS aus. Angesichts der üblicherweise multiplen Belastung PFAS-kontaminierter Standorte mit weiteren, über diese vier PFAS hinausgehenden PFAS (siehe Kap. 2.4) ist die Frage zu adressieren, ob der EFSA4-TDI auch für die Ableitung von Prüfwerten zur Bewertung weiterer PFAS bzw. die Bewertung entsprechend komplexerer PFAS-Gemische herangezogen werden kann.

Das Gutachten von ATSDR (2021) befasst sich nicht vertieft mit Fragen der multiplen Exposition gegenüber mehreren PFAS, resultierender Mischungstoxizität und deren gesundheitlichen Bewertung. So formuliert ATSDR (2021) nur sehr allgemein folgenden Hinweis: *“A common limitation of the epidemiological data is co-exposure to multiple perfluoroalkyls. There are limited data on possible interactions between perfluoroalkyls and possible effects on toxicity and toxicokinetics. Animal studies examining the possible interactions between perfluoroalkyls would be useful for interpreting the epidemiological study results; this is especially important since humans are typically exposed to multiple perfluoroalkyls and many of them are likely to have similar mechanisms of action.”*

Wie in 4.1.3 dargelegt, verfolgt US EPA bereits im Blick auf die vier von EFSA im Summen-TDI-Wert berücksichtigten PFAS einen grundsätzlich anderen Ansatz: aufbauend auf der Einzelstoffbewertung von PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS wird zusätzlich auf eine Bewertung von PFAS-Mischungen mittels „General Hazard Index-Ansatz“ abgestellt, ausführliche fachliche Erläuterungen zum vorgeschlagenen HI-Ansatz finden sich im „PFAS Mixtures Framework“ von US EPA (2024d) – dieses wurde auf der Grundlage bereits existierender generischer Richtlinien von US EPA zur toxikologischen Bewertung von Chemikaliengemischen erstellt. Dieser HI-Ansatz

wird allerdings nur für PFNA, PFHxS, HFPO-DA (GenX) und PFBS vorgesehen (US EPA 2024c), d.h. PFOA und PFOS sind ausdrücklich nicht in die Gemisch-Bewertung eingeschlossen. Dies ist nicht abschließend nachvollziehbar, da PFOA und PFOS bekanntermaßen in erheblichem Umfang zur gesamten PFAS-Exposition des Menschen (in diesem Fall der US Bewertung: über das Trinkwasser) beitragen, womit die generelle Nicht-Berücksichtigung der beiden Substanzen eine Unterschätzung des PFAS-Mischungsrisikos bedeutet. Beim HI-Ansatz werden die Risikoquotienten (HI) der betrachteten Einzelstoffe (d.h. der jeweilige Quotient aus Expositions- und „Maximum Contaminant Level Goal“ bzw. „Maximum Contaminant Levels“) summiert; ein Gemisch-Risiko liegt vor, wenn die Summe der Risikoquotienten den Wert 1 überschreitet (Hinweis: Dieser Ansatz wird auch im „Leitfaden zur PFAS-Bewertung“ (BMUV, 2022) unter dem Namen „Quotientensumme“ für die Bewertung von PFAS-Gemischen im Grundwasser empfohlen.) US EPA hebt in seinem „PFAS Mixtures Framework“ (US EPA, 2024d) die Vorteile des HI-Ansatzes hervor, insbesondere die geringeren Datenanforderungen für eine Gemisch-Bewertung. So plädiert US EPA mit Blick auf die für die meisten PFAS nach wie vor begrenzte Datenlage zu den zugrundeliegenden Wirkmechanismen dafür, auf die Ähnlichkeit in den Zielorganen bzw. in den toxikologischen Effekten (Endpunkten) abzustellen, um eine Bewertung von PFAS-Mischungen unter der Annahme von Konzentrations- bzw. Dosis-Additivität hinreichend plausibel zu begründen: *„In summary, PFAS data reported in the literature support an assumption of similarity in toxicity profiles for several health effect domains (...). Importantly, study results reported in this section across multiple chemical classes, biological effects, and study designs clearly support a dose-additive mixture assessment approach. Most notably, recent efforts to characterize in vivo mixture effects from combined exposure to multiple PFAS provide key supportive evidence that co-exposure produces dose-additive effects on several endpoints within the range of “same/similar” endpoints shared across the spectrum of PFAS effects.“* Zu dem von US EPA vorgesehenen HI-Ansatz ist festzustellen, dass es sich um eine fachlich tragfähige, grundsätzlich geeignete Option für die Berücksichtigung mehrerer PFAS im Rahmen einer Gruppenbetrachtung/ Gemisch-Bewertung handelt. Voraussetzung für die Anwendung des HI-Ansatzes ist allerdings das Vorliegen entsprechender gesundheitlicher Referenz-/Grenz-/Prüfwerte für jede Einzelsubstanz (d.h. für jede zu berücksichtigende Substanz bereits vorliegende Einzelstoff-Bewertungen), womit die Anwendung dieses Ansatzes auf die relativ wenigen bereits als Einzelstoff bewerteten PFAS einschränkt ist bzw. zunächst einen hohen Aufwand für die Bewertung vieler einzelner PFAS bedeuten würde, die anschließend mittels HI-Ansatz als Gruppe/ Gemisch bewertet werden können. Im Fazit ist der HI-Ansatz für die Ableitung von Prüfwerten zur Bewertung möglichst vieler weiterer PFAS bzw. die Bewertung entsprechend komplexerer PFAS-Gemische aufgrund des erforderlichen Aufwands (für x-fache Einzelstoffbewertungen) nicht zielführend. In seinem „PFAS Mixtures Framework“ (US EPA, 2024d) schlägt US EPA – im Falle der Verfügbarwerdung einer für PFAS geeigneten Datenlage – auf einer nächst höheren Bewertungsstufe grundsätzlich auch den RPF-Ansatz (Relative Potency Factors) für die Gemisch-Bewertung vor; dieser wird im folgenden Abschnitt vertieft besprochen.

5.2 Relative Potency Factor (RPF)-Ansatz in Kombination mit EFSA4-TDI-Wert

Im europäischen Rechtsetzungsverfahren befindet sich seit 2022 der Vorschlag COM(2022) 540 der EU-Kommission (EU Kommission, 2022) für aktualisierte Qualitätsstandards namens “PFAS sum of 24” – und zwar jeweils für Grundwasser zum Konsum als Trinkwasser für den Menschen und für Oberflächengewässer-Biota (Fisch zum menschlichen Verzehr): GW-QS (human health, drinking water) = 0,0044 µg/L und EQS Biota = 0,077 µg/kg. Es handelt sich hierbei um Summenwerte für 24 zu berücksichtigende PFAS, wobei die gemessenen Konzentrationen der

einzelnen PFAS als Summe ihrer jeweiligen PFOA-Toxizitätsäquivalente berücksichtigt werden sollen (JRC, 2021). Das bedeutet, dass die ermittelten Wasserkonzentrationen/ Biota-Gehalte der 24 einzelnen PFAS zunächst jeweils auf die entsprechende Konzentrationen/ Gehalte der Leitsubstanz PFOA umgerechnet und diese anschließend aufsummiert werden. Der RPF-Ansatz entspricht konzeptionell den gemäß Anlage 2 der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) für den Wirkungspfad Boden - Mensch für die Summe der Dioxine (polychlorierte Dibenzopara-dioxine (PCDD) und polychlorierte Dibenzofurane (PCDF)) und dioxinähnlichen polychlorierten Biphenyle (dl-PCB) definierten Maßnahmenwerten; diese sind ausgedrückt als Summe der Toxizitätsäquivalente der Leitsubstanz 2,3,7,8-TCDD, wobei die in internationaler Abstimmung erarbeiteten WHO-Toxizitätsäquivalenzfaktoren (WHO-TEF) für die Berechnung maßgeblich sind.

Zur Berechnung der PFOA-Toxizitätsäquivalente im Vorschlag der EU-Kommission werden RPF-Werte (Relative Potency Factors) basierend auf Lebertoxizität der 24 PFAS herangezogen, welche überwiegend Veröffentlichungen von RIVM (Bil et al., 2021; RIVM, 2022) entstammen. Die RPF-Werte wurden von Bil et al (2021) aus in Laborstudien an Ratten (männliche Tiere, 42-90 Tage, orale Exposition) ermittelten Daten zur Lebertoxizität (relatives Lebergewicht) ermittelt, in einem zweiten Schritt leitete RIVM mittels Analogieschluss zwischen den chemischen Strukturen (read-across) für weitere berücksichtigte PFAS RPF-Werte ab (siehe Tabelle 2). Zusätzlich wurden für einige Vorläufersubstanzen, die bekanntermaßen zu langkettigen PFAS transformiert werden, die entsprechenden RPF-Werte der Endprodukte zugeordnet RIVM (2022). Die resultierende Summe der PFOA-Toxizitätsäquivalente wird mit den oben genannten, auf Grundlage des EFSA4-TDI-Wertes abgeleiteten Qualitätsstandards verglichen – bei diesem Vorgehen wird insofern angenommen, dass der EFSA4-TDI-Wert einem PFOA-TDI-Wert entspricht (was aufgrund der Annahme „äquivalente Potenz der EFSA4“ in EFSA (2020) eine plausible Annahme darstellt). Die dem RPF-Ansatz zugrunde liegenden Annahmen bzw. Voraussetzungen für die Gemisch-Komponenten sind dabei (i) keine toxikokinetischen oder toxikodynamischen Interaktionen, (ii) additive Wirkung auf denselben Effekt bei unterschiedlicher Wirkstärke (Potenz) und (iii) vergleichbarer (paralleler) Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurven.

Der von JRC (2021) erarbeitete Vorschlag zur Umsetzung des RPF-Ansatzes wurde von einer Stellungnahme des wissenschaftlichen Beratungsgremium SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks) fachlich unterstützt (SCHEER, 2022) – sowohl in der Frage der Eignung des EFSA4-TDI- bzw. TWI-Wertes in der Ableitung der Qualitätsziele, als auch hinsichtlich der Anwendung des RPF-Ansatzes mit der Leitsubstanz PFOA. Hervorzuheben ist an dieser Stelle, dass SCHEER (2022) in seiner unterstützenden Argumentation den Vorsorgegedanken stärker gewichtet, als fachliche Erwägungen: *“The SCHEER endorses the approach taken in the EQS dossier and considers that although additional evidence is still missing to conclude that the RPF approach can be applied to immune effects, the fact that differences in potency were observed for PFAS for other endpoints like liver toxicity, organ weights, hormone levels, clinical chemistry, white blood cell parameters and pathology endpoints (RIVM, 2021), corroborates that the RPF approach may also be used for immune effects. Ultimately, using the RPF approach that relies on liver toxicity effects, where PFOA is the sole index compound (Bil et al., 2021), makes it possible to measure PFAS quantities, resulting in the sum of PFOA equivalents in a mixture, therefore including 24 PFAS. Recently, Rietjens et al. (2021) commented that “the RPF values proposed by Bil et al. (2021) are in themselves not robust enough for direct application in risk assessment”. Bil et al. (2022) in a response to this critique, replied that “it is important to take into account combined exposure to PFAS as much as possible at this very moment”, a view that is endorsed by the SCHEER.”*

Die von SCHEER (2022) angesprochenen fachlichen Unsicherheiten zur Anwendbarkeit des RPF-Ansatzes werden auch von weiteren Stimmen aus der Wissenschaft aufgerufen. So diskutieren Cousins et al. (2020) mögliche Ansätze zur Bewertung von PFAS-Gemischen inklusive ihrer jeweiligen Vor- und Nachteile. Zum RPF-Ansatz von RIVM betonen die Autor*innen ebenfalls dessen wissenschaftliche Unsicherheiten bzw. Ungenauigkeiten, wie (i) die Nicht-Berücksichtigung etwaiger synergistischer Kombinationswirkungen, (ii) die Berechnung der RPF-Werte auf Grundlage der externen Exposition von Versuchstieren trotz bekannter Unterschiede in der Bioakkumulation zwischen PFAS, (iii) ob/ wie ggfs. der Prozess der Biotransformation zu berücksichtigen wäre, sowie (iv) die Begrenztheit des Ansatzes auf diejenigen Einzelstoffe, für die eine belast- und vergleichbare Datenbasis für die RPF-Ableitung vorliegt.

Mit einer weiteren Publikation bemühen sich Bil et al. (2023) um einen Antwortbeitrag zu den aufgeworfenen fachlichen Fragen, speziell zur Übertragbarkeit der RPF-Werte basierend auf Lebertoxizität auf die als besonders kritisch in der gesundheitlichen Bewertung eingestuften Immuntoxizität. Die Autor*innen haben zu diesem Zweck RPF-Werte aus den Ergebnissen an Rattenstudien (28 Tage wiederholte Dosierung) für u.a. relatives Thymusgewicht als immuntoxischen Effekt und parallel RPF-Werte zur Lebertoxizität (relative Lebergewicht) ermittelt. In dieser Publikation sind die RPF-Werte allerdings auf die interne Dosis (Serumgehalte) der Versuchstiere bezogen, womit der Einfluss der unterschiedlichen Bioakkumulationstendenz zwischen lang- und kurzkettigen PFAS das Ergebnis weniger beeinflusst. Beispielhaft sind die Ergebnisse für vier der untersuchten Prüfsubstanzen wie folgt, wobei der RPF-Wert von PFOA jeweils als 1 gesetzt ist (Angaben in Klammern jeweils zu: relatives Thymusgewicht interne Dosis / relatives Lebergewicht interne Dosis / relatives Lebergewicht externe Dosis aus der Originalpublikation von Bil et al. (2021)): PFHxA (7 / 6 / 0.01), PFNA (7 / 4 / 10), PFHxS (0,7 / 0,6 / 0,6) und PFOS (4 / 5 / 2). Diese Ergebnisse lassen erkennen, dass – die Übertragbarkeit der RPF-Werte zwischen diesen Effekten innerhalb der Rattenstudie möglich erscheint. Weiterhin offen bleibt aber die Frage nach der Übertragbarkeit auf die beim Menschen beobachteten, anderen kritischen immuntoxischen Effekte (reduzierte Impfantwort). In ihrem Fazit schreiben Bil et al. (2023) zudem: „*The internal RPFs for PFAS based on decreased rat lymphoid organ weights are similar to those previously established for increased rat liver weight, strengthening the confidence in the overall applicability of these RPFs.*“ Diese sehr generalisierte Aussage muss mit Blick auf die oben zitierten Ergebnisse für zumindest die kurzkettigen PFAS (in der Studie wurde als einzig kurzkettiges PFHxA untersucht) in Frage gestellt werden; so beträgt der Unterschied zwischen externen und internen RPF-Wert für Lebertoxizität 600. Insofern ist die Frage nach der Aussagekraft der aus der von Bil et al. (2021) auf Grundlage externer Dosis ermittelten RPF-Werten nach wie vor offen. Die Schlussfolgerung von Bil et al. (2023) aus ihren neuen Ergebnissen ist vor diesem Hintergrund zumindest fragwürdig: „*Furthermore, this finding may justify the use of the larger set of external liver weight RPFs (of 23 substances) in combination with the EFSA TWI in risk assessment of external intake mixtures.*“

Die bereits in 4.1.2. und 4.1.3 vorgestellte „Literaturrecherche und Auswertung vorhandener toxikologischer Daten als Grundlage zur Ableitung von Trinkwasserleitwerten für PFAS“ (Polcher et al, 2023) befasst sich auch mit der Gruppierung und Bewertung von PFAS nach dem Konzept der relativen Potenzfaktoren. Hierzu wurde eine Zusammenschau von sechs Datenquellen zu RPF-Ableitungen für PFAS zusammengetragen (einschließlich der bereits vorab diskutierten Arbeiten von RIVM); die Grundlagen für die RPF-Ableitungen unterschieden sich hierbei (zwei Studien relatives Lebergewicht orale Exposition/ zwei Studien relatives Lebergewicht interne Exposition / eine Studie freie Thyroxin (fT4)-Serum-Konzentration interne Exposition / eine Studie Thyroid-Hormon-Transport in vitro-Test). Am Beispiel der Ergebnisse für PFNA wird die große Spannweite der ermittelten RPF-Werte deutlich; so betragen die niedrigsten RPF-Werte 0,32 (Thyroid-Hormon-Transport in vitro-Test) bzw. 1

(relatives Lebergewicht interne Exposition) und der höchsten RPF-Wert 10 (relatives Lebergewicht orale Exposition). Die aus diesen Unterschieden resultierende Unsicherheit werden im Gutachten zwar anerkannt, das Gesamtfazit lautet aber dennoch: *“The contractor agrees with the SCHEER committee's conclusion and supports the approach for developing PFAS drinking water standards for PFAS grouping. However, based on the current state of the art of toxicological data for PFAS under this project's scope, new grouping of PFAS does not seem feasible. Thus, the recommendation is to use the RPFs established by Bil et al. 2021 until new RPF data sets may become available.”*

Ein weiteres aktuelles Gutachten (Corsini et al. 2024) im Auftrag von EFSA widmete sich den Unterschieden in der immuntoxischen Potenz der vier im EFSA4-TWI-Wert berücksichtigten PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS) in in-vitro-Testsystemen. Das Fazit der Studie lautet hierzu: *“In vitro studies encompassed the use of a wide concentration range (0.001-10 µg/mL) to mirror levels observed in the general population and highly exposed individuals. The approach used confirmed PFAS immunosuppressive effects, their relevance to the human exposure, and difference in terms of potency among the four tested PFAS. Considering all parameters investigated and ranking results based on potency at the lowest concentration showing statistical significance, PFOA and PFOS were similarly potent and more potent than PFNA and PFHxS, which exhibited similar potency to each other.”* Diese in vitro-Testergebnisse stehen im Widerspruch zu der Hypothese einer – in Bezug auf die immuntoxischen Effekte beim Menschen – vergleichbaren toxischen Wirkstärke (Potenz) dieser vier PFAS, wie von EFSA (2020) in der TWI-Ableitung angenommen (siehe Kap. 4.11). Allerdings ist hier einerseits zu berücksichtigen, dass die Aussagekraft dieser in vitro gewonnenen Ergebnisse auf die in den epidemiologischen Studien am Menschen als kritische betrachteten immuntoxischen Effekte (reduzierte Impfantwort) unklar ist. Zudem fällt in dem zitierten Ergebnis auf, dass die Unterschiede in den ermittelten Wirkstärken nicht konsistent zu den RPF-Werten für das relative Lebergewicht aus den Rattenstudien (orale Exposition) sind; denn, aus diesen RPF-Werten nach Bil et al. (2021) ergibt sich die Reihung PFHxS (0,6) < PFOA (1) < PFOS (2) < PFNA (10).

In der Gesamtschau wird die Kombination des RPF-Ansatzes nach RIVM (2022) in Verbindung mit dem EFSA4-TWI bzw. TDI-Wert aus EFSA (2020) als fachlich (noch) nicht hinreichend robust für eine Umsetzung in der Prüfwert-Ableitung für PFAS eingestuft. Diese Position begründet sich aus den mit dieser Kombination einhergehenden erheblichen mehrfachen Extrapolationsunsicherheiten:

- ▶ Extrapolation zwischen Spezies (RPF: Ratte / EFSA4-TDI: Mensch)
- ▶ Extrapolation zwischen Expositionswegen (RPF Ratte: oral / EFSA4-TDI: interne Dosis)
- ▶ Extrapolation zwischen Expositionszeiten (RPF Ratte: 42-90 Tage / EFSA4-TDI: langfristig)
- ▶ Extrapolation zwischen Effekten (RPF Ratte: Lebertoxizität / EFSA4-TDI: Immuntoxizität)

Nicht konsistent wäre zudem die Einberechnung der EFSA4 (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS) in eine auf PFOA-gewichtete Summe unter Verwendung ihrer teilweise deutlich unterschiedlichen RPF-Werte (z.B. RPF für PFNA ist 10), während von EFSA (2020) in der TWI-Ableitung die Hypothese – wie bereits mehrfach ausgeführt – “Äquipotenz“ (d.h. RPF-Wert aller vier PFAS ist jeweils 1) lautete.

5.3 Nicht-toxizitätsgewichtete Bewertung von PFAS-Gemischen auf Grundlage des EFSA4-TDI-Wertes

Eine geeignete Alternative zu dem in 5.2 diskutierten toxizitätsgewichteten RPF-Ansatz ist eine nicht-toxizitätsgewichtete summarische Bewertung von PFAS-Gemischen in Form eines Summengrenzwertes. Dieser Bewertungsansatz wird von Cousins et al. (2020) in ihrer Beschreibung als „simple additive toxicity approach“ bezeichnet. Die Autor*innen verweisen auf zahlreiche, weltweit existierende Anwendungsbeispiele bei Trinkwassergrenzwerten und betonen den Vorteil der einfachen regulatorischen Umsetzbarkeit zur Bewertung von (PFAS-)Gemischen, weisen aber zugleich auf die – zum RPF-Ansatz vergleichbaren (siehe Kap. 5.2) – grundsätzlichen wissenschaftlichen Unsicherheiten bzw. Ungenauigkeiten hin. Auch die in 4.1.2 beschriebene Umsetzung der EU-Trinkwasserrichtlinie 2020/2184 in Deutschland sieht zwei Summenparameter („Summe PFAS-20“ und „Summe PFAS-4“) vor. Und ebenfalls in der deutschen BBodSchV (2021) finden sich Beispiele für solche Summengrenzwerte bei den Prüfwerten für Pfad Boden - Grundwasser (Summe der alkylierten Benzole, Summe der Kohlenwasserstoffe, etc.). Konzeptionell wird hierbei für eine definierte Auswahl an Einzelstoffen ein Summengrenzwert festgelegt, d.h. die Summe der Konzentrationen der Einzelstoffe darf den definierten Grenzwert nicht übersteigen. Toxikologisch explizit oder (regulatorisch-pragmatisch vereinfachend) implizit wird bei diesem Ansatz eine vergleichbare Toxizität der betrachteten Einzelstoffe und eine additive Kombinationswirkung angenommen. Inwiefern diese Annahmen für die betrachtete Stoffgruppe als (über-)konservativ (und damit vorsorgeorientiert) oder als angemessen bzw. ggfs. sogar als unangemessen (d.h. die tatsächliche Gemisch-Wirkung unterschätzend) einzustufen ist, kann nur auf einer hinreichend breiten, vergleichbaren Datenlage zu den Einzelstoffen und zumindest beispielhaften Gemischen beantwortet werden – diese Situation liegt für die hier betrachteten PFAS (noch) nicht vor.

Wie in 5.1 bereits aufgezeigt, bedeutet eine Nutzung des EFSA4-TDI-Wertes als TRD-Option für die Ableitung von Prüfwerten bereits die Etablierung eines Summen-Prüfwertes für die EFSA4 (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS) und ihre Gemische. Unter der berechtigten Annahme additiver Kombinationswirkungen bei den als kritisch eingestuften Effekten (Lebertoxizität, Immuntoxizität) der hier betrachteten (insbesondere) langkettigen PFCA und PFSA (siehe dazu die Begründungen in Kap. 5.1) können insofern für die Etablierung eines Summen-Prüfwertes, der mehr Einzelstoffe als die EFSA4 berücksichtigt, weitere Einzelstoffe eingeschlossen werden. Und zwar diejenigen langkettigen PFCA und PFSA für die ein zu den EFSA4 zumindest vergleichbares toxikologisches Profil (betreffend: Verweilzeiten im menschlichen Körper, toxische Wirkungen und relative Toxizität) als plausibel anzunehmen ist. Da für die in der Ableitung des EFSA4-TWI bzw. TDI-Wertes kritischen immuntoxischen Effekte (reduzierte Impfantwort, beobachtet in epidemiologischen Studien) keine vergleichbare Datenbasis zur Einschätzung der relativen Toxizität verfügbar ist, müssen hierzu – wie auch beim RPF-Ansatz (siehe Kap. 5.2) – Analogieschlüsse und Extrapolationen zur Auswahl der zusätzlich einzuschließenden PFAS herangezogen werden:

- a) So wird angenommen, dass neben den EFSA4 weitere insbesondere langkettige PFCA und PFSA zu den immuntoxischen Effekten beim Menschen beitragen; diese Annahme ist insbesondere für weitere langkettige PFCA (PFDA, PFUnDA, PFDoDA) berechtigt, für die ebenfalls Evidenzen für immuntoxische Wirkungen beim Menschen vorliegen (ATSDR, 2021; ECHA, 2023).
- b) Weiterhin wird im Sinne einer pragmatischen Hilfsannahme postuliert, dass die Lebertoxizität ein auch für die immuntoxischen Wirkungen grundsätzlich geeigneter Indikator ist. Diese Annahme wird gestützt durch die bereits in 5.2 besprochene Studie von Bil et al.

(2023): die hier für immuntoxische Effekte im Tierversuch (Ratte) ermittelten RPF-Werte (jeweils auf Basis interner Dosis) der untersuchten langkettigen PFAS lagen relativ nah bei den jeweiligen RPF-Werten ermittelt für Lebertoxizität.

- c) In der Konsequenz können die RPF-Werte zur Lebertoxizität im Tierversuch (Bil et al. 2021; RIVM 2022) näherungsweise zur Identifizierung derjenigen PFAS mit vergleichbarer Toxizität herangezogen werden. Maßgeblich ist hierbei die Schlussfolgerung von Bil et al. (2021): „*In general, it is concluded that perfluoroalkyl carboxylic and sulfonic acids with 7 to 12 perfluorinated carbon atoms are equally potent to, or more potent than PFOA. Shorter- and longer-chain perfluoroalkyl carboxylic and sulfonic acids are less potent.*“ Aufgrund der in 5.2 für die RPF-Werte diskutierten Extrapolationsunsicherheiten (hier insbesondere die Extrapolation Ratte/ Mensch) erfolgt bei der nicht-toxizitätsgewichteten Bewertung nur eine im Zitat vorab ausgedrückte, halb-quantitative Berücksichtigung der Ergebnisse aus den Tierversuchen; d.h. analog zur Ableitung des EFSA4-TDI-Wertes wird für alle zusätzlich ausgewählten Einzelstoffe eine vergleichbare Toxizität (d.h. RPF jeweils 1) angenommen.

Vor diesem Hintergrund lassen sich auf Grundlage der verfügbaren Datenlage die folgenden 24 überwiegend langkettigen PFCA und PFSA inklusive ihrer bekannten Vorläufer-Verbindungen (Precursor) unter Nutzung des EFSA4-TDI-Wertes als TRD-Option toxikologisch plausibel in der Etablierung eines Summen-Prüfwertes einbeziehen:

- ▶ 8 PFCA (PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA)
- ▶ 9 PFSA (PFPeS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDoDS, PFTrDS) – dazu der Hinweis zu den (etwas) beiden mit kürzerer Kettenlänge: PFHxS eingeschlossen, da zu den EFSA4 gehörend; PFPeS eingeschlossen, da RPF-Wert wie PFHxS
- ▶ 7 Sonstige (6:2 FTS, 8:2 FTS, PFOSA, N-EtFOSA, N-EtFOSAA, N-MeFOSA, N-MeFOSAA) –diese werden bekanntermaßen zu langkettigen ($\geq C7$) PFAS transformiert und haben von RIVM (2022) die entsprechenden RPF-Werte der Endprodukte zugeordnet bekommen

Die zwei PFAS (PFHpA und PFPeS), die formal nicht die Definition „langkettig“ erfüllen, wurden toxikologisch als dennoch hinreichend ähnlich zu den EFSA4-PFAS eingestuft und daher zusätzlich in die 24 o.g. PFAS eingeschlossen. Die mit der vorab skizzierten Anlehnung an die RPF-Werte toxikodynamisch begründete Ähnlichkeit der 24 PFAS erfährt aus der bekannten Datenlage zu den Verweilzeiten von PFAS und Vorläuferverbindungen in Ratte und Menschen grundsätzliche Unterstützung (EFSA, 2020; ECHA 2023; siehe Kap. 3.2.1). So haben insbesondere die langkettigen PFAS lange Verweilzeiten im menschlichen Körper, was (auch) das höhere Schadenspotenzial im Vergleich zu den kurzkettigen PFAS bedingt. Die Ergebnisse einer Studie von Abraham et al. (2024) im (Selbst-)Versuch am Menschen stützt diese Schlussfolgerung: *“Half-lives were found to vary extremely, from 0.5 days (MPFPeA) and 1.5 days (MPFHxA) to 51 days (PFBS) and 152 days (MPFHpA) in case of the short-chain and “alternative” compounds. For the long-chain compounds, half-lives in the range of several years were confirmed for MPFOA, MPFNA, MPFHxS and MPFOS, but with even higher chain-lengths of the carboxylic acids, the half-lives were found to decrease, with the shortest half-life for MPFDoA (295 days).”*

Weitere, an dieser Stelle bereits zu erwähnende (nicht direkt toxikologische) Argumente für bzw. Anforderungen an die Auswahl der PFAS zur Etablierung eines Summen-Prüfwertes sind:

- ▶ Rechtliche Konsistenz zu bereits bzw. zukünftig in Deutschland rechtskräftigen Regulierungen von PFAS zum Schutz der menschlichen Gesundheit; so sind in den 24 PFAS 16 der 20 Einzelstoffe der EU-Trinkwasser-Richtlinie (2020/ 2184) eingeschlossen.

- ▶ Schadensfallrelevanz, d.h. regelmäßiges Auftreten bei (verschiedenen Typen von) PFAS-Schadensfällen, auch, da es sich um stabile Abbauprodukte von (polyfluorierten) Vorläuferverbindungen handelt; diese Situation ist für die 24 PFAS gegeben (siehe Kap. 2.4).
- ▶ Praktikabilität, d.h. insbesondere Messbarkeit durch Routine-Analytik in Bodenmaterial bei hinreichend niedriger Bestimmungsgrenze; für die 24 PFAS ist diese Anforderung mit DIN 38414-14 bei angepasstem Analyten-Umfang sowie Bestimmungsgrenze (BG) gemäß aktuellem Stand der Technik in Routinelaboren (BG 0,1 µg/kg Trockenmasse) erfüllbar.

Einen Übersicht über die „Kandidatenliste“ der 24 PFAS gemäß der vorangegangenen Ausführungen liefert Tabelle 2.

Hervorzuheben ist hier, dass einige kurzkettige, d.h. PFCA mit weniger als sieben perfluorierten Kohlenstoffatomen bzw. PFSA mit weniger als sechs perfluorierten Kohlenstoffatomen, ebenso wie sehr langkettige PFCA und PFSA nicht in der Kandidatenliste Berücksichtigung finden. Dies gilt auch für die in der EU-Trinkwasser-Richtlinie (2020/ 2184) berücksichtigten PFBA, PFPeA, PFHxA, PFBS, die Kohlenstoffketten mit weniger als 7 Kohlenstoffatomen aufweisen (und für die von Bil et al. 2021 bzw. RIVM, 2022 RPF-Werte kleiner 0.05 ermittelt wurden) sowie für TFA, PFPrA und PFPrS mit ihren noch kürzeren Kohlenstoffketten. Auch PFHxDA, PFODA mit sehr langen Kohlenstoffketten (RPF-Werte jeweils 0.02) sind nicht Teil der Kandidatenliste. Diese Nicht-Berücksichtigungen begründen sich aus dem abweichenden toxikologischen Profil. Während – wie weiter oben ausgeführt – für alle langkettigen PFAS (7 bis 14 Kohlenstoffatome) aufgrund der aktuellen Datenlage plausibel angenommen werden kann, dass diese ein (zumindest) vergleichbares toxikologisches Profil wie die im EFSA-TDI-Wert berücksichtigten PFAS (PFHxS, PFOS, PFOA und PFNA) aufweisen, gilt dies nicht gleichermaßen für die genannten PFAS mit kürzeren bzw. längeren Kettenlängen. Deren zusätzliche, nicht-toxizitätsgewichtete Berücksichtigung wäre daher nach aktuellem Kenntnisstand fachlich nicht adäquat bzw. würde eine deutlich überkonservative Anrechnung bedeuten.

Abschließend ist darauf hinzuweisen, dass aus PFAS-Schadensfällen die Kontamination mit weiteren PFAS, insbesondere (polyfluorierten) Vorläuferverbindungen (Precursor) und PFOA-Ersatzstoffen etc. bekannt ist (siehe Kap. 2.4), die in Ermangelung hinreichender toxikologischer Daten aber (noch) nicht in der Kandidatenliste berücksichtigt werden können. Die Unsicherheit bezüglich des toxikologischen Profils (im Vergleich mit den EFSA4) sowie die Unsicherheit über die Geschwindigkeit von Transformationsprozesse unter variablen Umweltbedingungen (Precursoren) sind hier die zentralen Argumente.

Tabelle 2: Kandidatenliste von 24 PFAS für die Ableitung eines Summen-Prüfwertes auf Grundlage des EFSA4-TDI-Wertes

	RPF ¹	Immuntox Mensch ²	Trinkwasser-RL (EU) ³	Vorschlag für EQS ⁴	Lebensmittel-monitoring ⁵	PFAS-Leitfaden ⁶	Relevanz Schadensfälle ⁷	Routine-Analytik (Feststoff) ⁸
8 PFCA								
PFHpA (C7)	1		+	+	+	GOW	+	+
PFOA (C8)	1	+	+	+	+	PW	+	+
PFNA (C9)	10	+	+	+	+	PW	+	+
PFDA (C10)	10	+	+	+	+	GOW	+	+
PFUnDA (C11)	4	+	+	+	+		+	+
PFDoDA (C12)	3	+	+	+	+		+	+
PFTTrDA (C13)	3		+	+	+		+	+
PFTeDA (C14)	0,3			+	+		+	+
9 PFSA								
PFPeS (C5)	0,6		+	+	+		+	+
PFHxS (C6)	0,6	+	+	+	+	PW	+	+
PFHpS (C7)	2		+	+	+	GOW	+	+
PFOS (C8)	2	+	+	+	+	PW	+	+
PFNS (C9)	-/-		+		+		+	+
PFDS (C10)	10		+	+	+		+	+
PFUnDS (C11)	-/-		+		+		+	+
PFDoDS (C12)	-/-		+		+		+	+

	RPF ¹	Immuntox Mensch ²	Trinkwasser-RL (EU) ³	Vorschlag für EQS ⁴	Lebensmittel-monitoring ⁵	PFAS-Leitfaden ⁶	Relevanz Schadensfälle ⁷	Routine-Analytik (Feststoff) ⁸
PFTTrDS (C13)	-/-		+		+		+	+
7 Sonstige								
6:2 FTS (H4PFOS)	1 (PFHpA)				+	GOW	+	+
8:2 FTS (H4PFDS)	10 (PFNA)				+		+	+
PFOSA	2 (PFOS)				+	GOW	+	+
N-MeFOSA	2 (PFOS)						+	+
N-MeFOSAA	-/-						+	+
N-EtFOSA	2 (PFOS)						+	+
N-EtFOSAA	-/-						+	+

¹Relative Potency Factor (RPF) nach RIVM (2022); ²Evidenz Immuntoxizität Mensch nach ATSDR (2020); ³berücksichtigt in Parameterumfang (PFAS-20) der EU-Richtlinie 2020/2184; ⁴gemäß COM(2022) 540; ⁵gemäß EMPFEHLUNG (EU) 2022/1431; ⁶BMU (2022), PW = Prüfwert, GOW = Gesundheitlicher Orientierungswert; ⁷Einschätzung Ad hoc-AG PFAS Direktpfad; ⁸in Anlehnung an DIN 38414-14

Quelle: eigene Darstellung (Ad hoc-AG „PFAS-Prüfwerte / Direktpfad“)

6 Berücksichtigung der kanzerogenen Wirkungen von PFOA (oralen Aufnahmepfad)

Im Folgenden liegt der Fokus ausschließlich auf der quantitativen Krebsrisikoabschätzung für PFOA, da sowohl die Evidenz für kanzerogene Wirkungen von PFOS gemäß IARC (Zahm et al., 2023 und IARC, 2025) weniger hoch ist (siehe Kap. 3.3.2) und zudem die beobachteten kanzerogenen Wirkungen von PFOS gemäß Bewertung von US EPA (2024a) erst bei höheren PFOS-Belastungen auftraten als die nicht-kanzerogenen Wirkungen. In der Gesamtschau werden daher die kanzerogenen Wirkungen von PFOS als nachrangig gegenüber den nicht-kanzerogenen Wirkungen eingestuft.

6.1 Quantitative Krebsrisikoabschätzung

Wie in 3.3.1 bereits dargelegt, wurde von den 33 näher betrachteten epidemiologischen und tierexperimentellen Studien die Studie von Shearer et al. (2021) von US EPA (2024b) als Schlüsselstudie für die quantitative Abschätzung der von PFOA ausgehenden Krebsrisiken herangezogen. Shearer et al. (2021) dokumentiert die Ergebnisse einer randomisierten Fall-Kontroll-Studie, bei der etwa 150.000 Erwachsene im Alter von 55 bis 74 Jahren aus Studienzentren in 10 US-amerikanischen Städten zwischen 1993 und 2001 rekrutiert und Blutabnahmen durchgeführt wurden. Unter den Studienteilnehmern mit verfügbaren Serumproben wurden 324 Fälle von Nierenzellkarzinomen (renal cell cancer, RCC) identifiziert; zu diesen Fällen wurden Kontrollpersonen im Verhältnis 1:1 individuell hinsichtlich des Alters bei der Aufnahme, Geschlecht, Ethnie, Studienzentrum und Studienjahr der Blutentnahme identifiziert. Alle Kontrollpersonen waren zum Zeitpunkt der Diagnose des entsprechenden Falles am Leben und frei von RCC. Der mittlere PFOA-Serumspiegel bei den Kontrollen betrug 5,0 ng/mL, und wurde von US EPA als relevant für die allgemeine US-Bevölkerung eingestuft. In den Analysen von Shearer et al. (2021) wurden zahlreiche potenziell das Ergebnis beeinflussende Faktoren berücksichtigt (u.a. Alter, Geschlecht, Ethnie, Body-Mass-Index, Rauchen, Bluthochdruck, eingeschränkte Nierenfunktion, Kalender- und Studienjahr der Blutentnahme, Studienzentrum). In der Originalpublikation beschreiben Shearer et al. (2021) als wesentliches Ergebnis einen positiven Zusammenhang der Wahrscheinlichkeit für RCC bei Verdopplung des PFOA-Blutserumgehaltes (Quotenverhältnis / Odds Ratio, OR = 1,71, 95% Konfidenzintervall: 1,23;2,37), ein mehr als zweifach erhöhtes RCC-Risiko im höchsten gegenüber dem niedrigsten Quartil (OR = 2,63, 95% Konfidenzintervall: 1,33; 5,2) sowie einen statistisch signifikant steigenden Trend mit zunehmendem PFOA-Blutserumgehalt über die Quartile hinweg ($p = 0,007$). Die für PFOA beobachtete Assoziation hatte Bestand auch bei Berücksichtigung der Gehalte von weiteren, gleichzeitig im Blut gemessenen PFAS (u.a. PFOS, PFHxS und PFNA) in der statistischen Analyse, wohingegen die Assoziationen für die anderen betrachteten PFAS in wechselseitig bereinigten Analysen abgeschwächt wurden. In der Gesamtschau mit weiteren, zusätzlich berücksichtigten Studien sieht US EPA überzeugende Belege für einen Zusammenhang zwischen Nierenkrebs und PFOA-Serumkonzentrationen in epidemiologischen Studien sowohl in der Allgemeinbevölkerung als auch bei Bewohnern von Gemeinden mit hoher PFOA-Exposition. US EPA räumt aber ein, dass es bisher nur wenig mechanistische Informationen aus epidemiologischen Studien zur Erklärung der beobachteten Assoziation zwischen PFOA-Exposition und Nierenkrebs-Inzidenz gäbe. Auch ist unklar, inwiefern die Ergebnisse zu kanzerogenen Wirkungen aus verfügbaren Tierversuchen auf den Menschen übertragbar sind – diese Ergebnisse haben nach US EPA lediglich „supportive evidence“.

Da die vorliegenden Ergebnisse zu Nierenkrebs bei Erwachsenen am konsistentesten eingestuft werden, hat US EPA für die quantitative Krebsrisikoabschätzung den Endpunkt Nierenkrebs

gewählt. Ferner stellt US EPA fest, daß die Standardannahme eines linearen Extrapolationsansatzes für die quantitative Krebsrisikoabschätzung gerechtfertigt ist („a linear default extrapolation approach is appropriate as there is no evidence demonstrating a threshold level of exposure below which there is no appreciable cancer risk (...) and therefore, there is no known threshold for carcinogenicity.“ (US EPA (2024e)). Hiervon ausgehend wurde von US EPA mit den Daten aus der Studie von Shearer et al. (2021) nach US EPA-Richtlinien ein „cancer slope factor“ (CSF) für die orale Aufnahme von PFOA ermittelt, der definiert ist als „a plausible upper bound lifetime cancer risk from chronic ingestion of a chemical per unit of mass consumed per unit body weight per day (mg/kg-day)“. Mit den Daten aus Shearer et al. (2021) wurde folglich zur Abschätzung der Dosis-Wirkungsbeziehung eine lineare Regression zwischen PFOA-Exposition und relativem Krebsrisiko sowie einem „generalized least-squares for trend (glt)“-Modell berechnet. Der CSF wurde zunächst als das zusätzliche Krebsrisiko errechnet, das mit jedem ng/mL Anstieg von PFOA im Serum einhergeht. Dieser Serum-basierte CSF wurde in einem zweiten Schritt von US EPA in einen CSF für externe Dosis (CSF_{intake}) umgerechnet, welcher den Anstieg des Krebsrisikos pro Steigerung der Dosis um 1 ng PFOA je kg Körpergewicht und Tag beschreibt. Der resultierende CSF_{intake} für PFOA beträgt 0,0293 pro ng pro kg Körpergewicht pro Tag.

Für die Verwendung in der Ableitung von Prüfwerten muss der CSF_{intake} in ein gemäß Ableitungsmaßstäben (BMU, 1999) zusätzliches akzeptable Krebsrisiko (ZR_{akz}) umgerechnet werden, welches 10⁻⁵ beträgt. Dies geschieht mit folgender Umrechnung: akzeptabel ist ein Risiko von 0,00001 (10⁻⁵), d.h. der CSF_{intake} (0,0293) ist Faktor 2930 zu hoch; folglich muss 1 ng PFOA je kg Körpergewicht und Tag durch 2930 dividiert werden, womit sich als ZR_{akz} 0,00034 ng PFOA je kg Körpergewicht und Tag errechnet. Zudem ist für die Verwendung dieses ZR_{akz} in der Ableitung von Prüfwerten zu klären, ob es Hinweise auf eine besondere Empfindlichkeit von Kindern für die kanzerogenen Wirkungen von PFOA gibt. Laut US EPA lassen sich hierfür in den verfügbaren Studien keine Hinweise finden; auch waren die meisten Studien zur Mutagenität von PFOA negativ, so dass US EPA es für unwahrscheinlich einstuft, dass eine mutagener Wirkmechanismus für die kanzerogenen Wirkungen von PFOA ursächlich ist – womit US EPA auch keine altersabhängigen Anpassungsfaktoren in seiner Bewertung berücksichtigt (US EPA, 2024b).

Die Entscheidung von US EPA, seine quantitative Krebsrisikoabschätzung auf Grundlage der Studie von Shearer et al. (2021) durchzuführen, erfährt durch das Gutachten zur Neueinstufung des kanzerogenen Potenzials von PFOA Unterstützung (IARC, 2025). Die IARC-Arbeitsgruppe hatte sämtliche vorliegenden epidemiologischen Studien zu Nierenkrebs von PFOA analysiert, hebt dabei die Studie von Shearer et al. (2021) aber besonders hervor: *“The Working Group noted that this general population study was distinguished from other case-control studies by having PFOA analyses adjusted for other PFAS compounds, by benefiting from blood samples collected on average 8.8 years before diagnosis, and by adjustment for several potential confounders, which added strongly to the reliability of the results.”* Und weiter: *“Overall, this study within a general population added substantially to the evaluation of risk of kidney cancer after exposure to PFOA and PFOS.”*

6.2 Überprüfung der Qualitätskriterien

Für die Verwendung des in 6.1 beschriebenen zusätzlichen akzeptablen Krebsrisikos (ZR_{akz}) in der Ableitung von Prüfwerten fordern die Ableitungsmaßstäbe (BMU, 1999) eine Einstufung der Qualität der zugrundeliegenden Datenbasis („Qualitätskriterien für unit risk-Schätzungen“). Der dem ZR_{akz} zugrundeliegende, von US EPA für PFOA ermittelten CSF_{intake} wird in die Kategorie UR+ („unit risk geeignet“) eingestuft. Diese Kategorie besagt: *„Prinzipiell erscheint die lineari-*

sierte Abschätzung des zusätzlichen Krebsrisikos im Niedrigrisikobereich (0 bis 10 % Zusatzrisiko) als Grundlage für weitere Risikobetrachtungen geeignet. Kenntnisse zum Wirkmechanismus sprechen nicht gegen die gewählte Extrapolationsmethodik.“ Diese Einstufung begründet sich aus der in der Gesamtschau fachlich nachvollziehbaren Datenbasis, Begründung sowie Berechnung des von US EPA für PFOA ermittelten CSF_{intake} (US EPA (2024b)). Vergleichbar fachlich robuste, alternative quantitative Abschätzungen des PFOA-Krebsrisikos von international anerkannten unabhängigen Institutionen konnten zudem nicht identifiziert werden.

Zu beantworten sind in diesem Zusammenhang allerdings zusätzlich zwei Fragen zur Übertragbarkeit des CSF_{intake} für die Situation in Deutschland/ Mitteleuropa:

- ▶ Ist die „US-typische PFOA-Belastung“ der Proband*innen in der kritischen Studie von Shearer et al. (2021) repräsentativ auch für Deutschland/ Mitteleuropa? In der Studie von Shearer et al. (2021) betrug das arithmetische Mittel des PFOA-Blutserumgehalts in der Kontrollgruppe (N=324 Kontrollen, 55 bis >70 Jahre, Probenahme Blutserum 1993 – 2002) 4,3 µg/L (eigene Berechnung aus Terzilen 1993 – 2002 im Supplementary Material der Studie). Für Deutschland liefert die Stellungnahme des BfR (2021) mit den darin zitierten Studien entsprechende Zahlen zu den PFOA-Gehalte im Blut in Kohorten aus Deutschland: 1,7 µg/L (Median, N=20, Jahre 2017 + 2019, 20-29jährige Student*innen, Münster) und 1,1 µg/L (Median, N=158, Jahr 2016, Erwachsene etwa 38jährig, München) sowie 1,6 µg/L (Median, N=72, Jahr 2017, Erwachsene etwa 40jährig, Berlin). Zusätzlich liegen aus dem PFAS-Schadensfallgebiet Rastatt entsprechende Messergebnisse vor (LGA Baden-Württemberg, 2019 und 2020): 1,7 µg/L (Median, N=83, Jahr 2018, Erwachsene 30-60 Jahre, Landkreis Rastatt, zufällig ausgewählte Personen aus Orten ohne zusätzliche PFAS-Belastung im Boden oder Trinkwasser) und 1,4 µg/L (Median, N=69, Jahr 2020, Erwachsene 30-60+ Jahre, Landkreis Rastatt, dito). Diese Messergebnisse aus Deutschland zeigen um etwa Faktor 2 bis 4 niedrigere PFOA-Gehalte im Blut als in der Studie von Shearer et al. (2021). Bei diesem Vergleich ist allerdings zu bedenken, dass die Kohorten aus Deutschland überwiegend jüngere Proband*innen umfasst als in der Shearer-Studie und, dass die Probenahmen deutlich jüngeren Datums waren. Allerdings bestätigen die entsprechenden Zeitreihen zu PFOA-Blutgehalten aus Untersuchungen der deutschen Umweltprobenbank (Göckener et al. 2020; Schröter-Kermani et al. 2013), dass im Zeitfenster der Probenahme der Shearer-Studie (1993 – 2002) ähnliche PFOA-Belastungen vorlagen, und erst seit etwa Anfang der 2000er Jahre ein deutlicher Rückgang der PFOA-Gehalte im Blut der untersuchten Kohorte zu beobachten ist. Im Fazit wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie von Shearer et al. (2021) auf Deutschland als plausibel und zulässig eingestuft.
- ▶ Ist die in der Ableitung der CSF-Werte für PFOA berücksichtigte Hintergrundinzidenz für Nierenkrebs in der US-Bevölkerung auf Deutschland/ Mitteleuropa übertragbar? Auf diese Frage liefern die Daten des „Global Cancer Observatory“ auf der Website von IARC (<https://gco.iarc.fr/en>) eine Antwort. Die dort (für das Jahr 2022) dokumentierten Inzidenzen für Nierenkrebs (nicht näher spezifiziert) bei beiden Geschlechtern betragen für die USA 12,77 (ASR, age-standardized rate) auf 100.000 Personen-Jahre bzw. 21,43 (crude rate) auf 100.000 Personen. Die entsprechenden Inzidenzen für Deutschland betragen 8,99 (ASR, age-standardized rate) auf 100.000 Personen-Jahre bzw. 24,46 (crude rate) auf 100.000 Personen. Diese relativ geringen Unterschiede zwischen den Inzidenzen in den USA und Deutschland stellen die Übertragbarkeit des CSF-Wertes nicht in Frage – die Inzidenzen in den westlichen Industrienationen liegen überwiegend in einem ähnlichen Bereich.

In der Gesamtschau wird das zusätzliche akzeptable Krebsrisiko ZR_{akz} von 0,00034 ng PFOA je kg Körpergewicht und Tag wie errechnet auf Grundlage des von US EPA ermittelten CSF_{intake} fachlich als geeignet für die Prüfwert-Ableitung eingestuft.

7 Tabellarische Zusammenfassung

In der nachfolgenden Tabelle findet sich die zusammenfassende Darstellung der Datenbasis für die Prüfwertableitung für PFAS.

Tabelle 3: Ergebnis der TRD-Ableitung für PFAS im Überblick

Kriterium	Wert/ Bewertung	Erläuterung	Quelle
Nichtkanzerogene Effekte – inhalativ	-/-	fehlende Datenbasis – für Details s. Kap. 4.2	
Nichtkanzerogene Effekte – oral			
<ul style="list-style-type: none"> zugeführte Dosis [ng/kg * d] 	0,63	TDI-Wert (tolerable daily intake) abgeleitet aus Endpunkt Immuntoxizität (reduzierte Immunantwort nach Impfung) in epidemiologischer Studie für die Summe der EFSA4-PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS), erweitert auf insgesamt 24 PFAS – für Details s. Kap. 4.1.1 und 5.3	EFSA (2020)
<ul style="list-style-type: none"> Gefahrenfaktor, $F_{(Gef)}$ 	2	Hier statt $F_{(Gef)}$: Extrapolationsfaktor (von circa $NOAEL_e$ zu circa $LOAEL_e$) – für Details s. Kap. 4.1.1	Ad hoc-AG
Kanzerogenes Potenzial (PFOA)	“carcinogenic to humans” (Group 1)	“sufficient evidence for cancer in experimental animals and strong mechanistic evidence in exposed humans” / “limited evidence for renal cell carcinoma and testicular cancer in humans” – für Details s. Kap. 3.3.1	Zahm et al. (2023), IARC (2025)
Kanzerogene Potenz (PFOA) – inhalativ	-/-	fehlende Datenbasis – für Details s. Kap. 3.3.1 und 6.1	
Kanzerogene Potenz (PFOA) – oral			
<ul style="list-style-type: none"> Tagesdosis bei zusätzlichem akzeptablen Krebsrisiko von 10^{-5} (ZR_{akz}) [ng/kg * d] 	0,00034	Auftreten von Nierenzellkarzinomen (RCC) in einer randomisierten Fall-Kontroll-Studie – für Details s. Kap. 6.1	US EPA (2024b)
<ul style="list-style-type: none"> Qualitätsurteil 	UR+ ("unit risk geeignet")	Nachvollziehbare Datenbasis, Begründung und Berechnungen von US EPA (2024b); auf DE übertragbar	Ad hoc-AG
Hintergrund			
<ul style="list-style-type: none"> Inhalativ oral gesamt 	-/- -/- -/-	Teile der Bevölkerung (gestillte Säuglinge, Kinder von 1-9 Jahren) in DE mit EFSA4-Exposition, die zu immuntoxischen Effekten führen kann; Aufnahme über tierische Nahrungsmittel ist maßgeblich; Expositionsschätzungen sind aber unsicher, da Datenbasis begrenzt – für Details s. Kap. 2.5	BfR (2021)

Quelle: eigene Darstellung (Ad hoc-AG „PFAS-Prüfwerte / Direktpfad“)

8 Quellenverzeichnis

- Abraham, K., Mertens, H., Richter, L., Mielke, H., Schwerdtle, T. & Monien, B. H. (2024). Kinetics of 15 per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) after single oral application as a mixture - A pilot investigation in a male volunteer. *Environ Int*, 193, 109047. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.109047>
- Abraham, K., Mielke, H., Fromme, H., Volkel, W., Menzel, J., Peiser, M., Zepp, F., Willich, S. N. & Weikert, C. (2020). Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response. *Arch Toxicol*, 94(6), 2131-2147. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02715-4>
- Abraham, K., Monien, B. H. (2022). Transdermal absorption of (13)C(4)-perfluorooctanoic acid ((13)C(4)-PFOA) from a sunscreen in a male volunteer - What could be the contribution of cosmetics to the internal exposure of perfluoroalkyl substances (PFAS)? *Environ Int*, 169, 107549. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107549>
- ATSDR (2021). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>
- Berrington de González, A., Masten, S. A., Bhatti, P., Fortner, R. T., Peters, S., Santonen, T., Yakubovskaya, M. G., Barouki, R., Barros, S. B. M., Barupal, D., Beane Freeman, L. E., Calaf, G. M., Dillner, J., El Rhazi, K., Fritschi, L., Fukushima, S., Godderis, L., Kogevinas, M., Lachenmeier, D. W., ... & Schubauer-Berigan, M. K. (2024). Advisory Group recommendations on priorities for the IARC Monographs. *The Lancet. Oncology*, 25(5), 546-548. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00208-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00208-0)
- Bieber, A., Biegel-Engler, A., Gierig, D. M., Keese, K., Klose, A., Maier, D. U., Raffelsiefen, M., Schroers, S., Straßburger, T., Ungermann, A., & Wiedenhöft, C. (2022). Leitfaden zur PFAS-Bewertung - Empfehlungen für die bundeseinheitliche Bewertung von Boden- und Gewässerunreinigungen sowie für die Entsorgung PFAS-haltigen Bodenmaterials. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) (Hrsg.) https://www.bmu.de/fileadmin/Daten_BMU/Download_PDF/Bodenschutz/pfas_leitfaden_bf.pdf
- Biegel-Engler, A. & Frauenstein, J. (2022). PFAS in Soil and Groundwater: Comprehensive Challenges and Progress in Regulation and Management in Germany. In *International Yearbook of Soil Law and Policy* (Vol. 2022, pp. 285-304). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-031-40609-6_12
- Bil, W., Ehrlich, V., Chen, G., Vandebriel, R., Zeilmaker, M., Luijten, M., Uhl, M., Marx-Stoelting, P., Halldorsson & T. I., Bokkers, B. (2023). Internal relative potency factors based on immunotoxicity for the risk assessment of mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in human biomonitoring. *Environ Int*, 171, 107727. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107727>
- Bil, W., Zeilmaker, M., Fragki, S., Lijzen, J., Verbruggen, E., & Bokkers, B. (2021). Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40(3), 859-870. <https://doi.org/10.1002/etc.4835>
- Brunn, H., Arnold, G., Körner, W., Rippen, G., Steinhäuser, K. G. & Valentin, I. (2023). PFAS: forever chemicals—persistent, bioaccumulative and mobile. Reviewing the status and the need for their phase out and remediation of contaminated sites [Review]. *Environmental Sciences Europe*, 35(1), Article 20. <https://doi.org/10.1186/s12302-023-00721-8>
- Brusseau, M. L., Anderson, R. H., Guo, B. (2020). PFAS concentrations in soils: Background levels versus contaminated sites. *Science of The Total Environment*, 740, 140017 <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140017>
- 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 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205388>

Budtz-Jorgensen, E., & Grandjean, P. (2023). Benchmark dose calculations for PFAS exposure based on two data sets on immunotoxic effects. *Environ Health*, 22(1), 40 <https://doi.org/10.1186/s12940-023-00985-w>

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit. (2021). Verordnung zur Einführung einer Ersatzbaustoffverordnung, zur Neufassung der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung und zur Änderung der Deponieverordnung und der Gewerbeabfallverordnung. *Bundesgesetzblatt*, 43(2598).

https://www.gesetze-im-internet.de/ersatzbaustoffvev_bbodschvneuf_depv2009ua_ndv/BJNR259800021.html

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) (2021). PFAS in Lebensmitteln: BfR bestätigt kritische Exposition gegenüber Industriechemikalien. <https://doi.org/10.17590/20210628-133602>

Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) (1999). Methoden und Maßstäbe für die Ableitung von Prüf- und Maßnahmenwerten gemäß § 8 des Gesetzes zum Schutz des Bodens (BBodSchG) vom 17.3.1998 sowie § 4 Abs. 5 der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV). *Bundesgesetzblatt*, 161. https://www.lfl.bayern.de/mam/cms07/iab/dateien/ableitung_der_pr_f_und_ma_nahmenwerte.pdf

Cousins, I. T., DeWitt, J. C., Gluge, J., Goldenman, G., Herzke, D., Lohmann, R., Miller, M., Ng, C. A., Scheringer, M., Vierke, L., & Wang, Z. (2020). Strategies for grouping per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) to protect human and environmental health. *Environ Sci Process Impacts*, 22(7), 1444-1460.

<https://doi.org/10.1039/d0em00147c>

Corsini E, Iulini M, Galbiati V, Maddalon A, Pappalardo F, Russo G, Hoogenboom R, Beekmann K, Janssen A, Louise J, Fragki S and Paini A, 2024. EFSA Project on the use of NAMs to explore the immunotoxicity of PFAS. EFSA supporting publication 2024:EN-8926. 146 pp. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2024.EN-8926>

Dasu, K., Xia, X., Siriwardena, D., Klupinski, T. P., & Seay, B. (2022). Concentration profiles of per- and polyfluoroalkyl substances in major sources to the environment. *J Environ Manage*, 301, 113879.

<https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.113879>

EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), Schrenk, D., Bignami, M., Bodin, L., Chipman, J. K., del Mazo, J., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L., Leblanc, J.-C., Nebbia, C. S., Nielsen, E., Ntzani, E., Petersen, A., Sand, S., Vlemingckx, C., Wallace, H., Barregård, L., Ceccatelli, S., ...Schwerdtle, T. (2020). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 18(9), e06223. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>

European Chemicals Agency (ECHA) (2023). Annex to the ANNEX XV RESTRICTION REPORT PROPOSAL FOR A RESTRICTION of Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). <https://echa.europa.eu/de/hot-topics/perfluoroalkyl-chemicals-pfas>

Europäisches Parlament (2020). RICHTLINIE (EU) 2020/2184 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 16. Dezember 2020 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch, (2020). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020L2184&qid=1742369539864>

Europäische Kommission (2020). COMMISSION STAFF WORKING DOCUMENT - Poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) SWD(2020) 249 final. E. Commission. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:52020SC0249>

Europäische Kommission (2020). ANNEXES to the Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council amending Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy, Directive 2006/118/EC on the protection of groundwater against pollution and deterioration and Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy, (2022). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=celex:52022PC0540>

Europäische Kommission (2022). EMPFEHLUNG (EU) 2022/1431 DER KOMMISSION vom 24. August 2022 zur Überwachung von Perfluoralkylsubstanzen in Lebensmitteln, (2022). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022H1431&qid=1742369058730>

Europäische Kommission (2023). VERORDNUNG (EU) 2023/915 DER KOMMISSION vom 25. April 2023 über Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln und zur Aufhebung der Verordnung (EG) Nr. 1881/2006, (2023). <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023R0915&qid=1742368666134>

Göckener, B., Weber, T., Rudel, H., Bücking, M., & Kolossa-Gehring, M. (2020). Human biomonitoring of per- and polyfluoroalkyl substances in German blood plasma samples from 1982 to 2019. *Environ Int*, 145, 106123. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106123>

Grandjean, P., Andersen, E. W., Budtz-Jorgensen, 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. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2034>

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2025). Perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctanesulfonic acid (PFOS). *IARC Monogr Identif Carcinog Hazards Hum*. 135:1–754. <https://publications.iarc.who.int/636>

Joint Research Center (JRC) (2021). Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) Summary - Draft EQS Dossier on PFAS.

Kotthoff, M., Fliedner, A., Rüdell, H., Göckener, B., Bücking, M., Biegel-Engler, A., & Koschorreck, J. (2020). Per- and polyfluoroalkyl substances in the German environment – Levels and patterns in different matrices. *Science of The Total Environment*, 740, 140116. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140116>

Landesgesundheitsamt (LGA) Baden-Württemberg (2019). Ergebnisse der PFC-Blutkontrolluntersuchungen im Landkreis Rastatt 2018. https://www.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-sm/intern/downloads/Downloads_Gesundheitsschutz/Bericht_PFC-BlutkontrolluntersuchungLKRastatt_2018.pdf

Landesgesundheitsamt (LGA) Baden-Württemberg (2021). Ergebnisse der PFC-Blutkontrolluntersuchung im Landkreis Rastatt 2020. L. Baden-Württemberg. https://www.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-sm/intern/downloads/Downloads_Gesundheitsschutz/Bericht_PFC-BlutkontrolluntersuchungLKRastatt_2020-Aug2021fin.pdf

Licht, O., Mangelsdorf, I., & Voss, J.-U. (2011). Verfahren umweltbezogener gesundheitlicher Stoffbewertungen - Vergleich angewandter Methoden mit der Leitlinie zur Umsetzung von REACH R.8. Umweltbundesamt (Hrsg.). *Texte 82/2011*. <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/verfahren-umweltbezogener-gesundheitlicher>

Pelch, K. E., Reade, A., Kwiatkowski, C. F., Merced-Nieves, F. M., Cavalier, H., Schultz, K., Wolffe, T., & Varshavsky, J. (2022). The PFAS-Tox Database: A systematic evidence map of health studies on 29 per- and polyfluoroalkyl substances. *Environ Int*, 167, 107408. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107408>

Polcher, A., Maren, K., & Radka, P. (2023). Literature review and assessment of available toxicological data for PFAS. Dessau-Roßlau: Umweltbundesamt. *Texte 129/2023*. <https://openumwelt.de/handle/123456789/1675>

Ragnarsdottir, O., Abdallah, M. A., & Harrad, S. (2022). Dermal uptake: An important pathway of human exposure to perfluoroalkyl substances? *Environ Pollut*, 307, 119478. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119478>

Ragnarsdottir, O., Abou-Elwafa Abdallah, M., & Harrad, S. (2024). Dermal bioavailability of perfluoroalkyl substances using in vitro 3D human skin equivalent models. *Environ Int*, 188, 108772. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108772>

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) (2022). Risicogrenzen voor PFAS in oppervlaktewater (RIVM-briefrapport 2022-0074).

Schröter-Kermani, C., Muller, J., Jurling, H., Conrad, A., & Schulte, C. (2013). Retrospective monitoring of perfluorocarboxylates and perfluorosulfonates in human plasma archived by the German Environmental Specimen Bank. *Int J Hyg Environ Health*, 216(6), 633-640. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2012.08.004>

Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) (2022). Scientific Opinion on "Draft Environmental Quality Standards for Priority Substances under the Water Framework Directive" - PFAS. https://health.ec.europa.eu/document/download/c49f57e2-c880-4b47-852d-7bcb27aa3b4b_en?filename=scheer_o_037.pdf

Shane, H. L., Baur, R., Lukomska, E., Weatherly, L., & Anderson, S. E. (2020a). Corrigendum to "Immunotoxicity and allergenic potential induced by topical application of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a murine model" [*Food Chem. Toxicol.* 136 (2020) 111114]. *Food Chem Toxicol*, 137, 111141. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111141>

Shane, H. L., Baur, R., Lukomska, E., Weatherly, L., & Anderson, S. E. (2020b). Immunotoxicity and allergenic potential induced by topical application of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a murine model. *Food Chem Toxicol*, 136, 111114. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111114>

Shearer, J. J., Callahan, C. L., Calafat, A. M., Huang, W. Y., Jones, R. R., Sabbiseti, V. S., Freedman, N. D., Sampson, J. N., Silverman, D. T., Purdue, M. P., & Hofmann, J. N. (2021). Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Risk of Renal Cell Carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 113(5), 580-587. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa143>

Uhl, M., Schoeters, G., Govarts, E., Bil, W., Fletcher, T., Haug, L. S., Hoogenboom, R., Gundacker, C., Trier, X., Fernandez, M. F., Calvo, A. C., Lopez, M. E., Coertjens, D., Santonen, T., Murinova, L. P., Richterova, D., Brouwere, K., Hauzenberger, I., Kolossa-Gehring, M., & Halldorsson Thorn, I. (2023). PFASs: What can we learn from the European Human Biomonitoring Initiative HBM4EU. *Int J Hyg Environ Health*, 250, 114168. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2023.114168>

Umweltbundesamt. (2020). PFAS - Gekommen, um zu bleiben. Umweltbundesamt. [Schwerpunkt 1-2020: PFAS. Gekommen, um zu bleiben. | Umweltbundesamt](#)

Umweltbundesamt. (2024). Bewertung der PFAS-20 aus der Trinkwasserverordnung / Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission (Empfehlung des Umweltbundesamtes, Issue. Umweltbundesamt. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/13195/dokumente/empfehlung_des_umweltbundesamtes_-_bewertung_der_pfas-20_aus_der_trinkwasserverordnung.pdf

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) (2024a). FINAL Human Health Toxicity Assessment for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) and Related Salts (EPA Document No. 815R24007). <https://www.epa.gov/sdwa/human-health-toxicity-assessment-perfluorooctane-sulfonic-acid-pfos>

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) (2024b). FINAL Human Health Toxicity Assessment for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Related Salts (EPA Document No. 815R24006). <https://www.epa.gov/sdwa/human-health-toxicity-assessment-perfluorooctanoic-acid-pfoa>

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) (2024c). FINAL Maximum Contaminant Level Goals (MCLGs) for Three Individual Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) and a Mixture of Four PFAS (EPA-815-R-24-004). <https://www.epa.gov/sdwa/additional-supporting-materials-final-pfas-ncpdwr>

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) (2024d). Framework for Estimating Noncancer Health Risks Associated with Mixtures of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) (EPA Document Number: EPA-815-R-

24-003). https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-04/final-pfas-mix-framework-3.25.24_final-508.pdf

U.S. Environmental Protection Agency (US EPA) (2024e). Maximum Contaminant Level Goals for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) in Drinking Water (EPA-815-R-24-010). https://www.epa.gov/system/files/documents/2024-04/mclg-doc-for-pfoa-pfos_final-508.pdf

U.S. Federal Register (2024). PFAS National Primary Drinking Water Regulation (Federal Register / Vol. 89, No. 82), (2024). <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2024-04-26/pdf/2024-07773.pdf>

Zahm, S., Bonde, J. P., Chiu, W. A., Hoppin, J., Kanno, J., Abdallah, M., Blystone, C. R., Calkins, M. M., Dong, G. H., Dorman, D. C., Fry, R., Guo, H., Haug, L. S., Hofmann, J. N., Iwasaki, M., Machala, M., Mancini, F. R., Maria-Engler, S. S., Moller, P., ...Schubauer-Berigan, M. K. (2024). Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *The Lancet. Oncology*, 25(1), 16-17. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00622-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00622-8)