

Ableitung von HBM-I-Werten für Perfluoroktansäure (PFOA) und Perfluoroktansulfonsäure (PFOS) – Stellungnahme der Kommission „Humanbiomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Zusatzmaterial online

Eine detaillierte Zusammenfassung und Bewertung der aktuellen Literatur ist als Supplement in der Online-Version dieses Artikels (<https://dx.doi.org/10.1007/s00103-018-2709-z>) enthalten.

Inhalt

- 1 Einleitung
 - 1.1 Stoffgruppe und Produktion
 - 1.2 Verbreitung und Exposition des Menschen
 - 1.3 Humanbiomonitoring
 - 1.4 HBM-I-Wert
 - 1.4.1 Definition HBM-I-Wert
 - 1.4.2 Literaturrecherche
 - 1.4.3 Vorgehen zur Ableitung
- 2 Toxizität
- 3 Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA und PFOS
- 4 Diskussion
- Danksagung
- Einhaltung ethischer Richtlinien
- Literaturverzeichnis

1 Einleitung

PFOA (Perfluoroktansäure, CAS No: 335-67-1) und PFOS (Perfluoroktansulfonsäure, CAS No. 1763-23-1) sind persistente fluororganische Verbindungen ohne natürliche Quelle, die heute weltweit in menschlichen Blutproben nachweisbar sind, überwiegend im ein- bis zweistelligen Nanogramm/Milliliter (ng/ml)-Bereich.

1.1 Stoffgruppe und Produktion

PFOA und PFOS gehören zu den Perfluoralkylsäuren (PFAAs). Diese sind neben anderen Perfluoralkylverbindungen und Perfluoralkanen, Fluorpolymeren und polyfluorierten Substanzen Teil der Stoffgruppe der PFAS (Per- und Polyfluoralkyl Substances [1]). Ein gemeinsames Merkmal ist die hohe Persistenz der Fluor-Kohlenstoff-Bindung unter Umweltbedingungen.

Die wasser-, schmutz- und fettabweisenden Eigenschaften der chemisch und thermisch stabilen Fluorpolymere führten zu einer seit den 1950er Jahren zunehmenden Produktion und einem weit verbreiteten Einsatz in zahlreichen Industrie- und Verbraucherprodukten. Beschichtungen in Elektrotechnik, Medizintechnik oder bei Laborgeräten, photographische Anwendungen, Galvanisierungsprozesse und spezielle Feuerlöschmittel stellen weitere Anwendungen dar.

Paul et al. schätzten die weltweite Freisetzung von Perfluoroktansulfonylfluorid (POSF, als eine der wichtigsten Vorläufer-substanzen der PFOS) in Wasser und Luft auf 45.000 Tonnen für den Zeitraum zwischen 1970 und 2012 [2]. Die Produktion von PFOA und AFPO zwischen 1951 und 2004 wurde auf 3600–5700 t geschätzt [3]. Detaillierte Daten zur Produktion finden sich in den Berichten der OECD [4].

Mittlerweile sind die Verwendung und das Inverkehrbringen von PFOS in der Europäischen Union verboten [5],

weil PFOS als persistent, bioakkumulierbar und für Säugetiere toxisch beurteilt wird. Es wurden Ausnahmen für photographische Beschichtungen, Netz- bzw. Antischleiermittel bei Galvanisierungsprozessen und Hydraulikflüssigkeiten für die Luft- und Raumfahrt vorgesehen. PFOS und POSF stehen seit 2009 nach der Stockholmer Konvention auf der Liste der zu beschränkenden Stoffe [6]. Auf Antrag Deutschlands und Norwegens wurde PFOA 2014 nach der EU-Chemikalienverordnung „REACH“ in die Kandidatenliste der zu beschränkenden Stoffe aufgenommen [7, 8].

Der weltweit führende Hersteller 3 M kündigte am 16. Mai 2000 nach Verhandlungen mit der US-amerikanischen EPA (Environmental Protection Agency) die Einstellung der Produktion von PFOS an [9], die bis zum Jahr 2002 vollzogen wurde. Das PFOA-Stewardship-Programm der EPA [10] hatte eine 95-prozentige Reduktion der PFOA-Produktion durch die acht größten Hersteller in den USA zum Ziel. Nach einer aktuellen Stellungnahme der EPA erklärten die beteiligten Firmen, dass sie die geplanten Produktions- und Emissionseinschränkungen erreicht hätten [11]. Allerdings ist seit 2002 eine geographische Verlagerung der PFAS-Produktion aus Nordamerika, Europa und Japan in die asiatischen Wirtschaftsräume, insbesondere China, zu beobachten [12], durch welche die bisher erreichte Produktionsminderung möglicherweise mehr als aufgewogen wird [13]. Aufgrund der für

Abkürzungen

<i>AFPO</i>	Ammonium-Perfluoroktaoat
<i>(a)OR</i>	(adjustiertes) Odds Ratio
<i>ATSDR</i>	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
<i>GD</i>	Gestational days (Gestationsalter)
<i>HDL</i>	high-density lipoprotein (Lipoprotein hoher Dichte)
<i>HS</i>	Harnsäure (engl. uric acid)
<i>IARC</i>	International Agency for Research on Cancer
<i>IQR</i>	Interquartilsabstand (engl. interquartile range)
<i>KI</i>	Konfidenzintervall
<i>LDL</i>	low-density lipoprotein (Lipoprotein niederer Dichte)
<i>LOQ</i>	Limit of quantification (Bestimmungsgrenze)
<i>mkd</i>	mg/kg _{KG} pro Tag
<i>NTP</i>	US National Toxicology Program
<i>PFAA</i>	Perfluoralkylsäure
<i>PFOA</i>	Perfluoroktansäure
<i>PFHxS</i>	Perfluorhexansulfonsäure
<i>PFNA</i>	Perfluornonansäure
<i>PFOS</i>	Perfluoroktansulfonsäure
<i>PFAS</i>	per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen
<i>PFCA</i>	Perfluorierte Carboxylate
<i>POD</i>	Point of departure (Ausgangspunkt für eine Ableitung)
<i>PODepi</i>	POD, der auf der Basis epidemiologischer Studien bestimmt wurde
<i>PND</i>	Postnatal days (Tage nach Geburt)
<i>SRBC-Test</i>	sheep red blood cells-Test (tierexperimentelle Untersuchung zur Antikörperentwicklung nach Provokation mit Schafserythrozyten)
<i>TAD</i>	total administered dose
<i>TC</i>	total cholesterol (Gesamtcholesterin)
<i>TTP</i>	time to pregnancy (Wartezeit bis zur gewollten Schwangerschaft)
<i>US EPA</i>	United States Environmental Protection Agency

zahlreiche Verbraucher- und Industrie-Produkte vorteilhaften Stoffeigenschaften werden per- und polyfluorierte Verbindungen auch in Zukunft produziert werden und zur Exposition des Menschen beitragen. Inwieweit die aktuell und in Zu-

kunft eingesetzten Ersatzstoffe für PFOS und PFOA günstigere toxikologische Profile im Vergleich zu den langkettigen perfluorierten Alkylsäuren PFOA und PFOS aufweisen, muss für die einzelnen Stoffgruppen untersucht werden [14, 15]. Ein Beispiel für einen Ersatzstoff für PFOA stellt ADONA (Perfluoro-4,8-dioxa-3-Hnonansäure-carboxyl-Ammoniumsalz) dar, welches in niedrigen Konzentrationen in einzelnen Blutproben aus der weiteren Umgebung einer Produktionsstätte nachgewiesen wurde [16].

1.2 Verbreitung und Exposition des Menschen

PFOA und PFOS gelangen über direkte Quellen (PFAS-Produktion und -Weiterverarbeitung u. a.) oder indirekte Quellen (Rückstände in Verbraucherprodukten, Abbauprozesse aus Vorläufersubstanzen, Ausbringung belasteter Klärschlämme u. a.) in die Umwelt.

Die unter Umweltbedingungen hohe Persistenz von PFOA und PFOS und der Abbau von Vorläufersubstanzen zu PFOA und PFOS begünstigen zusammen mit der Mobilität der Verbindungen deren weite Verbreitung in Umweltmedien.

PFAS wurden nachgewiesen in Meereswasser [17–19], Flüssen [20–22], Seen [23, 24], Trinkwasser [25, 22], Pflanzen und Tieren [26–29], der Außenluft [30] sowie in Hausstaub [31, 32].

Die orale Aufnahme mit der Nahrung (inklusive Trinkwasser) wird derzeit als der wichtigste Aufnahmepfad für die Exposition des Menschen eingeschätzt. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA [33] schätzte die tägliche körperrgewichtbezogene Aufnahme aus Nahrungsmitteln für Erwachsene auf maximal 5,2 (bei durchschnittlichen Verzehrsmengen) bis 10 ng PFOS (bei hohen Verzehrsmengen (95. Perzentil)) und 4,3 bis 7,7 ng PFOA pro kg Körpergewicht (KG). Für die erwachsene Bevölkerung in Deutschland liegen Expositionsschätzungen a) des BfR [34] und b) von Fromme et al. [35] aus einer bayrischen Duplikatstudie vor: danach liegt die nahrungsmittelbezogene Aufnahme für PFOA im Bereich von a: 0,7–13; b: 1,1–11,6 [ng/kg_{KG}/Tag] und für PFOS bei a: 2,3–26; b: 0,6–4,4 [ng/kg_{KG}/Tag]. Die genannten Aufnahme-

mengen können regional und für Konsumentengruppen [36–40] mit besonderem Ernährungsverhalten (z. B. Wildinnereien) und bei Vorliegen besonderer Expositionsbedingungen (z. B. Kontamination des Trinkwassers) deutlich höher liegen. Im PERFOOD-Projekt wurden Ernährungsdaten und Konzentrationen in Lebensmitteln aus vier europäischen Ländern (Belgien, Tschechien, Italien und Norwegen) ermittelt. Die Gesamtaufnahme für PFAAs (Summenwert für 7 PFAAs) lag bei mittleren Verzehrsmengen unter 1 ng/kg_{KG}/Tag, für Vielverzehrer (95. Perzentil) von belasteten Lebensmitteln unter 4 ng/kg_{KG}/Tag.

1.3 Humanbiomonitoring

PFOA und PFOS werden in Blutplasma oder Blutserum mittels Festphasenextraktion mit anschließender flüssigkeitschromatographischer Trennung und tandem-massenspektrometrischer Detektion quantifiziert [41–43]. Die Bestimmungsgrenzen liegen bei 0,1 ng/ml.

In Humanbiomonitoring-Studien ist die regional unterschiedlich ausgeprägte, weltweite Exposition des Menschen belegt. Fromme et al. berichten aus einer Zusammenfassung europäischer Studien Konzentrationsbereiche zwischen 1 und 116 ng PFOS/ml und 0,5 bis 40 ng PFOA/ml. Die mittleren Konzentrationen in der Bevölkerung Nordamerikas scheinen demnach etwas oberhalb der in Europa, Asien und Australien zu liegen [44].

Zur inneren Belastung der Allgemeinbevölkerung mit PFOA und PFOS liegen mittlerweile zahlreiche Daten aus Deutschland und anderen Ländern vor. Eine Übersicht findet sich bei Fromme et al. [44].

Im Jahr 2009 leitete die HBM-Kommission auf der Grundlage der 95. Perzentile verschiedener HBM-Studien Referenzwerte für PFOA und PFOS im Blutplasma der Bevölkerung in Deutschland ab (10 ng PFOA/ml; 25 ng PFOS/ml für Männer bzw. 20 ng PFOS/ml für Frauen und 10 ng PFOS/ml für Kinder <10 Jahre) [45]. Generell zeigt sich für die Zeit nach 2002 ein abnehmender Trend der PFOS-Konzentrationen im Blut [46–54] und in der Muttermilch [55]. Aktuelle HBM-Untersuchungen aus Deutschland

belegen die Abnahme der PFOA- und PFOS-Konzentrationen in Blutproben der Allgemeinbevölkerung in den letzten Jahren. So liegt die mittlere Belastung von 158 erwachsenen Blutspendern aus München im Jahr 2016 bei 1,1 ng PFOA/ml bzw. 2,1 ng PFOS/ml (Median; 95. Perzentile: 2,4 ng PFOA/ml, 6,4 ng PFOS/ml) und damit deutlich unterhalb der Referenzwerte [16].

Liegen keine besonderen Expositionssituationen vor, so lassen sich die Einflussgrößen PFOA und PFOS in statistischen Analysen häufig nur schwer voneinander trennen, da die PFOA- und die PFOS-Plasmakonzentrationen in der Regel miteinander korreliert sind ($r \sim 0,5-0,7$). Eine Ausnahme bei der Korrelation stellen Studien dar, bei denen die Aufnahme von PFOA über das Trinkwasser im Vordergrund stand (z. B. die C8 Health Study [56]).

1.4 HBM-I-Wert

1.4.1 Definition HBM-I-Wert

Der HBM-I-Wert kennzeichnet die Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt [57]. Er soll den Wertebereich der Stoffkonzentrationen beschreiben, der unter dem Ziel der gesundheitlichen Vorsorge nicht überschritten werden soll. Demgegenüber beschreibt der HBM-II-Wert eine Grenze, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist. Nach dem Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten durch die HBM-Kommission können unterschiedliche Verfahren zur Ableitung von HBM-Werten herangezogen werden [58]. Für PFOS und PFOA wird eine Ableitung überwiegend basierend auf Humanstudien gewählt. Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien werden zur Einordnung berichtet und, soweit möglich, zur Klärung zugrundeliegender Mechanismen herangezogen (s. Supplement). Die HBM-Kommission ist sich bewusst, dass sie mit diesem Ableitungsweg von den Bewertungsverfahren anderer in-

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:474–487 <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2709-z>
© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2018

Ableitung von HBM-I-Werten für Perfluoroktansäure (PFOA) und Perfluoroktansulfonsäure (PFOS) – Stellungnahme der Kommission „Humanbiomonitoring“ des Umweltbundesamts

Zusammenfassung

Die HBM-Kommission veröffentlichte im Jahr 2016 eine kurze Stellungnahme zur Ableitung der HBM-I-Werte für Perfluoroktansäure (PFOA) und Perfluoroktansulfonsäure (PFOS)*. Das Ziel der vorliegenden Publikation ist die Beschreibung der Ableitungsmethodik und die ausführliche Darstellung der Literatur, auf die sich diese Stellungnahme gründet. Tierexperimentelle und humanepidemiologische Studien zur Toxizität von PFOA und PFOS wurden mittels einer systematischen Literaturrecherche erfasst. Für eine Bewertung der Humantoxizität relevante epidemiologische Studien wurden ausgewählt und auf die Identifizierung von Ausgangspunkten (POD) zur Quantifizierung der Assoziation zwischen innerer Exposition und kritischem Effekt geprüft. Effekte in folgenden Bereichen stellten sich als gut belegt und mit den PFOA- und/oder PFOS-Blutkonzentrationen assoziiert heraus: Fertilität und Schwangerschaft, Geburtsgewichte Neugeborener, Lipidstoffwechsel, Immunität nach Impfung, hormonelle Entwicklung, Alter bei Pubertätseintritt,

Schilddrüsenstoffwechsel, Beginn der Menopause und zusätzlich Harnsäurestoffwechsel. Für PFOA ergab sich ein Bereich für einen möglichen POD von 1 bis 10 ng/ml Blutplasma, für PFOS von 1 bis 15 ng/ml Blutplasma. Innerhalb dieser Wertebereiche legte die HBM-Kommission die HBM-I-Werte in Höhe von 2 ng PFOA/ml und 5 ng PFOS/ml Blutplasma fest. Die Pathomechanismen erscheinen derzeit nicht ausreichend aufgeklärt, um die beobachteten Effekte schlüssig zu erklären. Die Konsistenz von Ergebnissen tierexperimenteller mit humanepidemiologischen Untersuchungen wurde berücksichtigt. Eine Genotoxizität der beiden Verbindungen PFOA und PFOS erscheint aufgrund der derzeitigen Datenlage zum Wirkmechanismus nicht belegt.

*Bundesgesundheitsbl 2016, 59:1364

Schlüsselwörter

PFOA · PFOS · PFAS · Humanbiomonitoring · Expositionsbewertung

HBM-I values for Perfluorooctanoic acid (PFOA) and Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS) in blood plasma - Statement of the German Human Biomonitoring Commission (HBM Commission)

Abstract

In 2016, the German Human Biomonitoring Commission (HBM-C) published a statement on its decision to derive HBM-I values for Perfluorooctanoic acid (PFOA) and Perfluorooctanesulfonic acid (PFOS)*. The objective of this manuscript is to describe the methods and the principal studies, on which this derivation is based. A systematic literature search for epidemiological and toxicological data on PFOA and PFOS has been undertaken. The following objectives have been pursued: (a) to identify health-related endpoints associated with internal exposure to PFOA or PFOS (blood concentrations), (b) to select those studies, which reported significant associations between internal PFAS dose and effect size/rate, (c) to derive epidemiological points of departure from these studies. All studies were evaluated with respect to study design, quality of information, analytical and statistical methods and control for bias and confounding. Evidence for associations between PFOA- and PFOS-body burden and health outcomes

was seen for fertility and pregnancy, weights of newborns at birth, lipid metabolism, immunity, sex hormones and age at puberty/menarche, thyroid hormones, onset of menopause as well as uric acid metabolism. Significant contrasts were reported for human blood plasma concentrations between 1 and 10 ng PFOA/ml, and 1–15 ng PFOS/ml, respectively. Within the reported ranges, the HBM-C has decided to set the HBM-I-values at 2 ng PFOA/ml and 5 ng PFOS/ml blood plasma. The pathomechanisms involved do currently not seem to be clarified sufficiently to provide an explanation of the effects observed. Consistency of toxicological and epidemiological data has been considered. The data available do not appear to show proof of a genotoxicity of PFOA and PFOS.

*Bundesgesundheitsbl 2016, 59:1364

Keywords

PFOA · PFOS · PFAS · Human biomonitoring · Exposure assessment

ternationaler Organisationen abweicht. Der Unterschied beruht auf dem vorsorgeorientierten Charakter der HBM-I-Werte, der nicht auf eine Gefahren- oder Gefährdungseinschätzung abzielt, sondern Schutzziele formuliert. Eine HBM-II-Wert-Ableitung für PFOA und PFOS durch die HBM-Kommission steht noch aus.

1.4.2 Literaturrecherche

Aufbauend auf den Übersichtsarbeiten von Lau et al. [59], Lau [60] und Post [61] und der Zusammenstellung der EFSA [62] wurde eigenständig eine ausführliche Literaturrecherche durchgeführt, deren Suchbegriffe sich an denen der EFSA-Recherche orientierten (Stand 2015). Auch Studien, die nicht in Medline-gelisteten Zeitschriften publiziert wurden, fanden Berücksichtigung, wenn die Beurteilungskriterien für eine Bewertung der Studien ausreichend erfüllt waren (z. B. die Studien des C8 Science Panels). Neuere Arbeiten zu den kritischen Endpunkten wurden – soweit für die Ableitung relevant – bis zur Publikationsvorbereitung berücksichtigt.

1.4.3 Vorgehen zur Ableitung

Die Publikationen wurden nach Studientyp, Kollektiv bzw. Spezies, Expositionssituation und untersuchten Endpunkten geordnet dokumentiert und hinsichtlich der Studienqualität (Anlage der Studie, Stichprobe/Kohorte, Erhebungsmethodik, Analytik, Methodik der Auswertung, Berücksichtigung von Confoundern) geprüft und bewertet. Für eine Bewertung der Humantoxizität relevante epidemiologische Studien wurden ausgewählt und auf die Identifizierung von Ausgangspunkten (POD_{epi}) zur Quantifizierung der Assoziation zwischen Exposition und kritischem Effekt geprüft. Sofern bei der Auswertung kategorialer Zielgrößen statistisch signifikante Unterschiede auf der Basis von Quantilen der Serum- bzw. Plasma-PFAS-Konzentration berichtet wurden, orientierte sich die numerische Ableitung der POD_{epi} an der jeweiligen unteren Grenze des Quantils, in dem signifikante Steigerungen des Risikos auftraten. Für kontinuierliche Zielgrößen wurden signifikante Effekte gegenüber Referenzkategorien oder

der Nachweis eines signifikanten Trends über den Belastungsbereich herangezogen. Benchmark Dose-Modellierungen wurden berücksichtigt, sofern sie vorlagen. In der Auswahl der hier herangezogenen Studien wurde die Qualität der jeweiligen Studien nach folgenden Kriterien geprüft: Design, Erhebung der zeitlichen Ordnung zwischen Exposition und Auftreten von Veränderungen von Indikatorgrößen und Erkrankungsrisiken, Umfang und Selektion der jeweiligen Stichprobe, Erhebung und Berücksichtigung von wesentlichen Einflussgrößen, detaillierte Charakterisierung und Konsistenz der untersuchten Zielgrößen bzw. Laborparameter, methodische Beschreibung der statistischen Analyseverfahren und der Wahl des Signifikanzniveaus, Vollständigkeit der Ergebnisdokumentation. Ergebnissen aus Kohorten- und Longitudinalstudien mit guter Qualität wird daher ein höheres Gewicht gegeben. Einschränkungen der Interpretierbarkeit von berichteten Ergebnissen aus Querschnitt- und Fall-Kontrollstudien wurden im Einzelfall geprüft, ökologische Studien (Regionen- und Zeitvergleiche ohne Individualbezug) wurden generell nicht berücksichtigt.

Als Ergebnis der Literatursauswertung wurden Wertebereiche definiert, innerhalb derer Assoziationen der PFOA- und PFOS-Konzentrationen im Blutserum bzw. -plasma mit relevanten Endpunkten berichtet wurden. Die Auswahl der Endpunkte und zugrundeliegenden Studien wurde auf den Sitzungen der HBM-Kommission am 30.09.2014, 06.03.2015 und 09.11.2015 vorgestellt und diskutiert.

Am 9. November 2015 legte die Kommission in einer gemeinsam gefassten Entscheidung die HBM-I-Werte für PFOA mit 2 ng/ml und für PFOS mit 5 ng/ml fest [63]. Der Entscheidung lag der Recherchestand vom 30. Juni 2015 zugrunde, der in Teilen zwischenzeitlich erweitert wurde.

Ziel der vorliegenden Begründung ist die Dokumentation dieses Ableitungswegs zusammen mit einer Darstellung der wichtigsten zugrundeliegenden humanepidemiologischen und tierexperimentellen Studien. Um eine mit der ersten Veröffentlichung der HBM-I-Werte [63] konsistente Darstellung zu erreichen,

wird deren Gliederung weitgehend übernommen. Die Begründung beschränkt sich auf die in dieser Gliederung genannten Effekte.

2 Toxizität

In der folgenden **Tab. 1** werden die aus den epidemiologischen Studien abgeleiteten POD_{epi} dargestellt. Die zugrundeliegenden humanepidemiologischen Untersuchungen werden zusammen mit den tierexperimentellen Studien ausführlich im Anhang beschrieben und bewertet, der unter „Supplement“ zu dem vorliegenden Artikel abzurufen ist.

3 Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA und PFOS

Nach Auswertung der humanepidemiologischen Studien (Stand: Juli 2015/Mai 2016 sowie Nachrecherche bis zum 15. Mai 2017) werden Effekte in folgenden Bereichen als gut belegt, relevant und statistisch signifikant mit einer PFOA- und/oder PFOS-Exposition assoziiert bewertet und mit den aus epidemiologischen Studien abgeleiteten POD_{epi} -Werten zur Ableitung der HBM-I-Werte dargestellt:

1. Fertilität und Schwangerschaft
 - Zeit bis zur gewollten Schwangerschaft/Wartezeiten für Schwangerschaften > 1 Jahr:
2–5 ng PFOA/ml [64–66],
16–25 ng PFOS/ml [64, 66] (**Tab. 1** und Supplement, Tabelle S1)
 - Schwangerschaftsgestose
4–20 ng PFOA/ml [67–69],
10–12 ng PFOS/ml [68] (**Tab. 1** und Supplement, Tabelle S2)
2. Geburtsgewichte der Neugeborenen
1–4 ng PFOA/ml [70–73],
3–17 ng PFOS/ml [70, 72–74] (**Tab. 1** und Supplement, Tabelle S3)
3. Lipidstoffwechsel
2–13 ng PFOA/ml [75–79]
13–35 ng PFOS/ml [75–81] (**Tab. 1** und Supplement, Tabelle S4)
4. Immunität nach Impfung, immunologische Entwicklung
0,5–14 ng PFOA/ml [82–85],
1–5 ng PFOS/ml [82–84] (**Tab. 1** und Supplement, Tabelle S6)

Tab. 1 Epidemiologische Studien zur Assoziation verschiedener Zielgrößen epidemiologischer Studien mit der PFOA- bzw. PFOS-Belastung

POD _{epi} [ng/ml]	Kollektiv ggfs. innere Belastung	Beobachtete Assoziation	Quelle
Zeit bis zur gewollten Schwangerschaft/ Wartezeiten für Schwangerschaften > 1 Jahr			
PFOA: 3–4 PFOS: 25	1240 Mütter Dänische Geburtskohorte (1996–2002)	Fertilitäts-Odds-Ratio (OR) für Wartezeit > 1 Jahr PFOA: OR = 2,1 (95 % KI: [1,2;3,5]) im 2. Quartil (3,9–5,2 ng/ml) PFOS: OR = 1,7 (95 % KI: [1,01;2,9]) im 2. Quartil (26–33 ng/ml)	[64]
PFOA: 2–5 PFOS: n. s.	2001 Schwangere Kanadische Kohortenstudie (2008–2011)	Fertilitäts-Odds-Ratio (OR) für Wartezeit > 1 Jahr: PFOA OR = 1,31 (95 % KI: [1,11;1,53]) pro normierter SD	[65]
PFOA: 1,7 PFOS: 16	910 Frauen Norweg. Mutter-Kind-Kohortenstudie (2003–2004)	Fertilitäts-Odds-Ratio (OR) für Wartezeit > 1 Jahr: PFOA: 1,6 (95 % KI: [1,1;2,4]) im 2. Quartil (1,7–2,2 ng/ml); PFOS: 1,6 (95 % KI: [1,1;2,3]) im 4. Quartil (>16,6 ng/ml)	[66]
Schwangerschaftsgestose und -diabetes			
PFOA: 7 PFOS: 12	1330 Schwangere C8 Health Projekt, Teilkollektiv (2005–2010), Follow-up	Erhöhte adj. Odds Ratios pro log Anstieg: PFOA: OR = 1,27 (95 % KI: [1,05;1,55]); „probable link“ PFOS: OR = 1,47 (95 % KI: [1,06;2,04])	[67]
PFOA: 20 (Median: 21,2) PFOS: 10 (Median 12,8)	1845/5262 Schwangerschaften C8 Health Projekt, Teilkollektiv 5 Jahres Follow-up (2000–2006)	Erhöhte adj. Odds Ratios pro log Anstieg: PFOA (N = 1845): OR = 1,3 (95 % KI: [0,9;1,9]); PFOS (N = 5262): OR = 1,3 (95 % KI: [1,1;1,7]) moderate Assoziation	[68]
PFOA: 4	501 Frauen, USA, Longitudinalstudie (2005–2009)	PFOA bei Frauen mit Schwangerschaftsdiabetes (3,94 [3,15–4,93] vs. 3,07 [2,83–3,12] ohne, adj. Odds Ratio 1,86 (95 % KI: [1,14;3,02])	[69]
Geburtsgewichte der Neugeborenen			
PFOA: 3,9	1400 Mutter/Kind-Paare Dänische Geburtskohorte (1996–2001)	PFOA: $\beta = -10,3$ g; (95 % KI: [-20,8;0,47]) PFOS: n. s.	[71]
PFOA-IQR: 1,2–2,1 PFOS-IQR: 3,4–7,9	293 Mutter/Kind-Paare USA, Querschnittstudie (2004–2005)	PFOA: Anstieg im IQR: -90 g (95 % KI: [-151;-29]), adjustiert PFOS: Anstieg im IQR: -75 g (95 % KI: [-143;-7]), adjustiert	[70]
PFOA-IQR: 0,8–1,8 PFOS-IQR: 3,4–7,0	428 Neugeborene Japan, Kohortenstudie (2002–2005)	Adjustiert nach Gestationsalter: PFOA: $\beta(\log 10) = -166,4$ (95 % KI: [-328,9;-4,0]) Jungen PFOS: $\beta(\log 10) = -237,1$ (95 % KI: [-425,0;-49,1]) Mädchen	[73]
PFOA: 4 PFOS: 17	447 Mutter/Kind-Paare Großbritannien, Longitudinalstudie (1991/1992)	Signifikanter β -Schätzer; PFOA: $\beta = -133$ (95 % KI: [-237;-30]); 3. Tertil (>4,4 ng/ml) sign. PFOS: $\beta = -111,7$ (95 % KI: [-208;-15, 17]); 2. Tertil (16,6–23 ng/ml) sign.	[72]
PFOS: ~9	429 Mutter/Kind-Paare Taiwan, Geburtskohorte (2003/2004), Nabelschnurblut	PFOA: n. s. PFOS: $\beta(\ln PFOS) = -118,8$ (95 % KI: [-185,4;-52,1]); p -Trend: 0,045	[74]
Lipidstoffwechsel			
PFOA < 13 PFOS < 13	46.294 Erwachsene C8 Health Project (2005/6) PFOA 27 (0,3–17,557) ng/ml PFOS 20 (0,3–759) ng/ml	TC \uparrow , LDL-C \uparrow , Trigl \uparrow	[77]
PFOA: 3–5 PFOS: 17	N = 2094 (12–80 Jahre) NHANES (2003/4)	PFOA: Veränderungen pro ng/ml \uparrow TC = 1,22 (95 % KI: [0,04;2,40]); Trend- $p = 0,07$ PFOS: Veränderungen pro ng/ml \uparrow TC = 0,27 (95 % KI: [0,05; 0,48]); Trend- $p < 0,01$	[76]
PFOA: 4,7 PFOS: 21,8	815 Kinder (<18 Jahre) NHANES (1999–2008)	\uparrow TC	[75]

Tab. 1 (Fortsetzung)			
POD _{epi} [ng/ml]	Kollektiv ggfs. innere Belastung	Beobachtete Assoziation	Quelle
PFOA: 2,1 PFOS: 35	225 Kinder/Jugendliche (12–15 J.) Taiwan (2009–2010)	PFOA: ↑ TC, $\beta = 6,57$, (95 % KI: [2,72; 10,42]) ↑ LDL $\beta = 4,66$, (95 % KI: [1,67; 7,65]) ↑ Trigly $\beta = 19,63$, (95 % KI: [14,82; 24,34]) PFOS: ↑ TC, $\beta = 0,31$, (95 % KI: [0,18; 0,45]) ↑ LDL $\beta = 0,28$, (95 % KI: [0,18; 0,38]) ↑ Trigly $\beta = 0,19$, (95 % KI: [0; 0,38])	[78]
PFOA: – PFOS: 13	891 schwangere Frauen Norwegen Mother and Child (MoBa) Cohort Study (2003–2004)	PFOA: n. s. PFOS: per ln ng/ml ↑ TC, $\beta = 8,96$, (95 % KI [1,70;16,22]) ↑ HDL $\beta = 4,39$, (95 % KI: [2,37;6,42])	[80]
PFOS: 16,3	723 Erwachsene Nunavik Inuit (2004)	Nur PFOS untersucht: TC $\beta = 0,005$, $p = 0,04$; p -Trend $\leq 0,0001$	[79]
Harnsäure-Stoffwechsel			
PFOA: 5,4 PFOS: –	1772 Kinder/Jugendliche (<18 J.) NHANES (1999–2000 und 2003–2008) Median (IQR) [ng/ml] PFOA: 4 (2,9–5,4) PFOS: 16,5 (10,7–25,5)	Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels ↑ $\beta_{\log PFOA} = 0,20$ (95 % KI: [0,11;0,29]), $p < 0,001$ Überschreitung eines Wertes von 6 mg/dl der Serumharnsäure (Hyperurikämie) ↑ OR _{PFOA,Q4} = 1,62 (95 % KI: [1,1;2,4]), $p = 0,007$ ↑ OR _{PFOS,Q4} = 1,65 (95 % KI: [1,1;2,5]), $p = 0,022$	[95]
PFOA: 1,3 PFOS:-	225 Jugendliche (Alter 12–15 J.), Taiwan Bevölkerungsbezogene Kontrollstichprobe der Genetics and Biomarkers Study for Childhood Asthma GBCA (2009–2010) Median (IQR) [ng/ml] PFOA: 0,5 (0,4–1,3) PFOS: 28,9 (14,1–43,0)	Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels ↑ $\beta_{\text{Gesamtgruppe}} = 0,146$ (95 % KI: [0,013;0,280]), $p < 0,05$ insbesondere bei Jungen, nicht bei Mädchen ↑ $\beta_{\text{Jungen}} = 0,236$ (95 % KI: [0,056;0,416]), $p < 0,05$ ↑ $\beta_{\text{Mädchen}} = 0,014$ (95 % KI: [0,192;0,220]), $p = n. s.$ Überschreitung eines Wertes von 6 mg/dL der Serumharnsäure ↑ OR _{PFOA,Gesamt} = 2,16 (95 % KI: [1,3;3,6]), $p < 0,05$ ↑ OR _{PFOA,Jungen} = 2,76 (95 % KI: [1,37;5,6]), $p < 0,05$	[97]
PFOA: 3,5 PFOS: 7,9	1960 Jugendliche (12–19 J.), NHANES (2003–2010) Median (IQR) [ng/ml] PFOA: 3,5 (2,5–4,7) PFOS: 12,8 (7,9–19,4)	PFOA: Assoziation zur eGFR, monoton über die Quartile sinkend: eGFR $\Delta_{eGFR, Q4-Q1} = -6,61$ ml/min/1,73 m ² (95 % KI: [-11,39; -1,839]), $p < 0,01$ Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels: monoton über die Quartile steigend $\Delta_{HS, Q4-Q1} = 0,21$ mg/dl (95 % KI: [0,056; 0,37]), $p < 0,01$ PFOS: Assoziation zur eGFR, monoton über die Quartile sinkend: eGFR $\Delta_{eGFR, Q2-Q1} = -5,24$ ml/min/1,73 m ² (95 % KI: [-9,75; -0,73]), $p < 0,05$ Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels: monoton über die Quartile steigend $\Delta_{HS, Q4-Q1} = 0,19$ mg/dl (95 % KI: [0,032;0,34]), $p < 0,05$	[96]
PFOA/PFOS aus berichteten Daten nicht ableitbar	9660 Kinder/Jugendliche (1–18 J.) C8 Health Project, Teilkollektiv (2005/6) Median (IQR) [ng/ml] PFOA: 28,3 (12,8–65,4) PFOS: 20,0 (n. b.)	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate eGFR: $\beta_{\ln(PFOA)} = -0,75$ ml/min/1,73 m ² (95 % KI: [-1,41; -0,10]); $p = 0,02$ $\beta_{\ln(PFOS)} = 1,10$ ml/min/1,73 m ² (95 % KI: [-1,66; -0,53]); $p = 0,0001$	[124]
PFOA: 5,0 PFOS: 17,5	53.458 Erwachsene (> 20 Jahre) C8 Health Project, Teilkollektiv (2005/6) Median (IQR) [ng/ml] PFOA: 27,9 (13,5–71,4) PFOS: 20,2 (13,6–29,3)	PFOA Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels: $\Delta_{HS, D2-D1} = 0,09$ mg/dL (SE = 0,02) Risiko einer Hyperurikämie (Frauen: > 6,0 mg/dl, Männer: > 6,8 mg/dl): OR _{Q2-Q1} = 1,33 (95 % KI: [1,24;1,43]) PFOS: $\Delta_{HS, D4-D1} = 0,06$ mg/dL (SE = 0,02) Risiko einer Hyperurikämie OR _{Q3-Q1} = 1,11; (95 % KI: [1,04;1,20])	[125]

Tab. 1 (Fortsetzung)			
POD _{epi} [ng/ml]	Kollektiv ggfs. innere Belastung	Beobachtete Assoziation	Quelle
PFOA: 2,4 PFOS: 11,2	3883 Erwachsene NHANES (1999–2000 und 2003–2006) Median (IQR) [ng/ml] PFOA: 3,5 (2,4–5,1) PFOS: 17,8 (11,2–27,9)	PFOA: Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels $\Delta_{H5, Q2-Q1} = 0,14$ (95 % KI: [0,04;0,25]) $p_{\text{trend}} < 0,0001$ Risiko einer Hyperurikämie $OR_{Q3-Q1} = 1,90$ (95 % KI: [1,35;2,69]) PFOS: Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels $\Delta_{H5, Q2-Q1} = 0,18$ (95 % KI: [0,05;0,31]) $p_{\text{trend}} = 0,002$ Risiko einer Hyperurikämie $OR_{Q3-Q1} = 1,69$ (95 % KI: [1,19;2,40])	[126]
PFOA: 2,4 PFOS: 7,0	4333 Teilnehmer > 12 Jahre NHANES- (kombinierte Daten) (2007–2008 und 2009–2010) PFOA $gM_{2007-2008} = 4,1$ ng/ml $gM_{2009-2010} = 3,1$ ng/ml (IQR: 2,5–5,2) PFOS $gM_{2007-2008} = 13,2$ ng/ml $gM_{2009-2010} = 9,2$ ng/ml (IQR: 7,0–18,0) $r_{\text{PFOA,PFOS}} = 0,43$	Ln(PFOA): Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels $\beta = 0,30$ (95 % KI: [0,24;0,37]) für die log. Kreatinin-adjustierte Analyse $\beta = 0,25$ (95 % KI: [0,18;0,32]) für nicht Kreatinin-adjustierte Analyse; Risiko einer Hyperurikämie $OR_{Q2-Q1} = 1,46$ (95 % KI: [1,16;1,85]), $p_{\text{trend}} < 0,001$ Ln(PFOS): Veränderung des Serum-Harnsäurespiegels $\beta = 0,10$; (95 % KI: [0,04;0,15]) – log. Kreatinin-adjustiert $\beta = 0,06$; (95 % KI: [0,000;0,118]) – nicht Kreatinin-adjustiert; Risiko einer Hyperurikämie	[127]
Immunität nach Impfung, immunologische Entwicklung			
PFOA: BMDL ₅ = 0,3 PFOS: BMDL ₅ = 1,3	587 Kinder Färöer Inseln, Kohortenstudie, (Follow-up 2008)	Antikörper-Konzentration nach Tetanus-/Diphtherie-Boosterimpfung	[81] [82]
PFOA: < 14	411 Erwachsene C8 Health Project, Teilkollektiv (2005–2010)	Antikörper-Konzentration nach Influenza-Impfung	[84]
PFOA: 1,1 PFOS: 5,5	99 Mutter-Kind-Paare Norwegische Mutter-Kind-Kohorte (2007–2011)	Antikörper-Konzentration nach Röteln-Impfung PFOA: Median = 1,1 ng/ml; IQR: 0,8–1,4 $\beta = -0,40$ (95 % KI: [-0,64;-0,17]), $p = 0,001$ PFOS: Median = 5,5 ng/ml, IQR: 3,8–7,1 $\beta = -0,08$ (95 % KI: [-0,14;-0,02]), $p = 0,007$	[83]
Hormonelle Entwicklung, Alter bei Pubertätseintritt/Menarche			
PFOA: 11 PFOS: 19	6007 Kinder/Jugendl. (8–18 Jahre) C8 Health Projekt, Teilkollektiv (2005/6)	↓ OR Erreichen der Pubertät bei Jungen ↓ OR Erreichen der Menarche bei Mädchen	[86]
PFOA: 4	343 Frauen (mittleres Alter 20 J.) Dänische Schwangerschaftskohorte (1988/89, Follow-up 2008/2009)	5,3 Monate spätere Menarche bei 3. Tertil (4,4–19,8 ng PFOA/ml) vs. Referenzquantil (0,1–3,0 ng PFOA/ml)	[85]
PFOA 4 PFOS: 23	72 Mutter-Kind-Paare Großbritannien, Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC), (1991/92, Follow-up 2006/7) Töchter-Alter = 15 Jahre	Zielgröße: Serum Gesamtestosteron-Konzentration (nmol/L) im Serum der Töchter PFOA: Median = 3,6, Tertile: 2,9; 4,1 Steigung 3. Tertil: $\beta = 0,18$, (95 % KI: [0,01;0,36]), monoton, unabhängig vom Adjustierungsverfahren PFOS: Median = 19,2, Tertile: 15,9; 22,6 Steigung 3. Tertil: $\beta = 0,20$, (95 % KI: [0,03;0,37]), monoton, unabhängig vom Adjustierungsverfahren	[88]
PFOA: 35 (Jungen) PFOS: 17 (Jungen) 21 (Mädchen)	2292 Kinder (6–9 Jahre) C8 Health Projekt, Teilkollektiv (2005/6)	↓ Testosteron ↓ Testosteron, ↓ Estradiol, ↓ IGF-1 ↓ Testosteron, ↓ IGF-1	[87]

Tab. 1 (Fortsetzung)			
POD _{epi} [ng/ml]	Kollektiv ggfs. innere Belastung	Beobachtete Assoziation	Quelle
PFOA: – PFOS: 5–7 (Jungen) 7 (Mädchen)	189 Mutter-Neugeborenen-Paare Sapporo Cohort of the Hokkaido Study (2002–2005)	Jungen: ↓ Inhibin B, ↓ Testosteron/Estradiol, ↑ Estradiol Mädchen: ↓ Progesteron	[90]
PFOA: 10 PFOS: 13	540 Jugendliche und Erwachsene, (12–30 Jahre), Taiwan, Kohorte (1992–2000) Update: 2006–2008	Mädchen 12–17 Jahre: ↓ SHBG, Mädchen 12–17 Jahre: ↓ Testosteron, ↓ FSH	[89]
Schilddrüsenstoffwechsel			
PFOA: 6 PFOS: 36	3974 Erwachsene NHANES (1999–2006)	♀: (> 5,7 ng PFOA/ml) OR: 2,24 (95 % KI: [1,38;3,65]) ♂: (> 36,8 ng PFOS/ml) OR: 2,68 (95 % KI: [1,03;6,98]), jeweils für aktuelle/behandelte Schilddrüsenerkrankung	[93]
PFOA: 13 PFOS: 15	10.725 Kinder C8 Health Projekt, Teilkollektiv (2005/6)	Hypothyreose-Diagnosen (OR: 1,54 (95 % KI: [1,00; 2,37])) bei IQR-Erhöhung von 13 auf 68 ng PFOA/ml. Gesamt-Thyroxin Anstieg: 1,1 % (95 % KI: [0,6; 1,5]) bei IQR von 15–28 ng PFOS/ml	[92]
PFOA: 1,2	83 Mutter-Kind-Paare Niederlande (2011–2013)	tT4-Erhöhung im PFOA-Quartil > 1,2 ng/ml um 38,6 nmol/l (95 % KI: [13,3;63,8])	[91]
Eintritt in die Menopause			
PFOS 31 ng/ml (18–41 J) 17 ng/ml (42–50 J) 12 ng/ml (51–62 J)	25.957 Frauen (18–65 J) C8 Health Projekt, Teilkollektiv (2005/6)	Alter bei Eintritt der Menopause (Prävalenzerhebung) und Serumöstrogen- spiegel (pg/ml)	[94]

NHANES National Health and Nutrition Examination Survey, USA (<https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/>), IQR Interquartilabstand, n.b. nicht benannt, n.s. nicht signifikant
C8 Health Projekt (<http://www.c8sciencepanel.org/c8health.html>)

- Hormonelle Entwicklung, Alter bei Pubertätseintritt/Menarche
4–35 ng PFOA/ml [85–89] (Tab. 1 und Supplement, Tabelle S7
7–23 ng PFOS/ml [85–90] (Tab. 1 und Supplement, Tabelle S7)
- Schilddrüsenstoffwechsel
1–13 ng PFOA/ml [91–93]
15–36 ng PFOS/ml [92, 93] (Tab. 1 und Supplement, Tabelle S8)
- Eintritt in die Menopause
12 ng PFOS/ml [94] (Tab. 1 und Supplement, Tabelle S9)

Die Auswertung aktueller Literatur zum Harnsäurestoffwechsel [95–97] ergibt ähnliche POD_{epi}-Bereiche (PFOA: 1,3–5,4 ng/ml; PFOS: 7–17,5 ng/ml; Tab. 1 und Supplement, Tabelle S5), wie in der vorliegenden Ableitung beschrieben.

Nicht berücksichtigt wurden außerdem Hinweise auf ein in Assoziation zu PFAS erhöhtes Prävalenzrisiko einer En-

dometriose [98–100] und des polycystischen Ovar-Syndroms [101].

Für einige der genannten gesundheitlichen Endpunkte, wie z. B. die humorale Immunität, die Geburtsgewichte und die (Pubertäts-) Entwicklung, werden gleichgerichtete Effekte im Tierexperiment gesehen. Diese Analogien zwischen Tierexperiment und Epidemiologie erhöhen die Plausibilität, relevante Effekte für die Zielgrößen der Bewertung gewählt zu haben. Neuere Tierversuche zeigen Effekte auch im Niedrigdosisbereich (für eine Übersicht s. a. [102]).

Aus der Literaturbewertung ergab sich für PFOA ein Bereich für einen möglichen POD_{epi} von 1 bis 10 ng/ml Blutplasma (Abb. 1), für PFOS von 1 bis 15 ng/ml Blutplasma. Innerhalb dieser Wertebereiche hat die HBM-Kommission 2 ng PFOA/ml und 5 ng PFOS/ml Blutplasma als HBM-I-Werte festgelegt.

4 Diskussion

Auf der Grundlage einer ausführlichen Literaturrecherche und -bewertung zu humanepidemiologischen und tierexperimentellen Studien erfolgte die Ableitung von HBM-I-Werten für PFOA und PFOS vor allem ausgehend von Assoziationen, die aus epidemiologischen Studien berichtet wurden. Der Vielfältigkeit der dabei untersuchten und publizierten Endpunkte wurde durch die Auswahl einzelner Kategorien Rechnung getragen, denen jeweils mehrere Publikationen zugeordnet wurden.

Die Publikationen wurden hinsichtlich der Studienqualität (Anlage der Studie, Stichprobe/Kohorte, Erhebungsmethodik, Analytik, Methodik der Auswertung, Berücksichtigung von Confoundern) geprüft und bewertet. Studien mit unzureichenden Daten oder Beschreibungen wurden in der weiteren Bearbeitung nicht berücksichtigt.

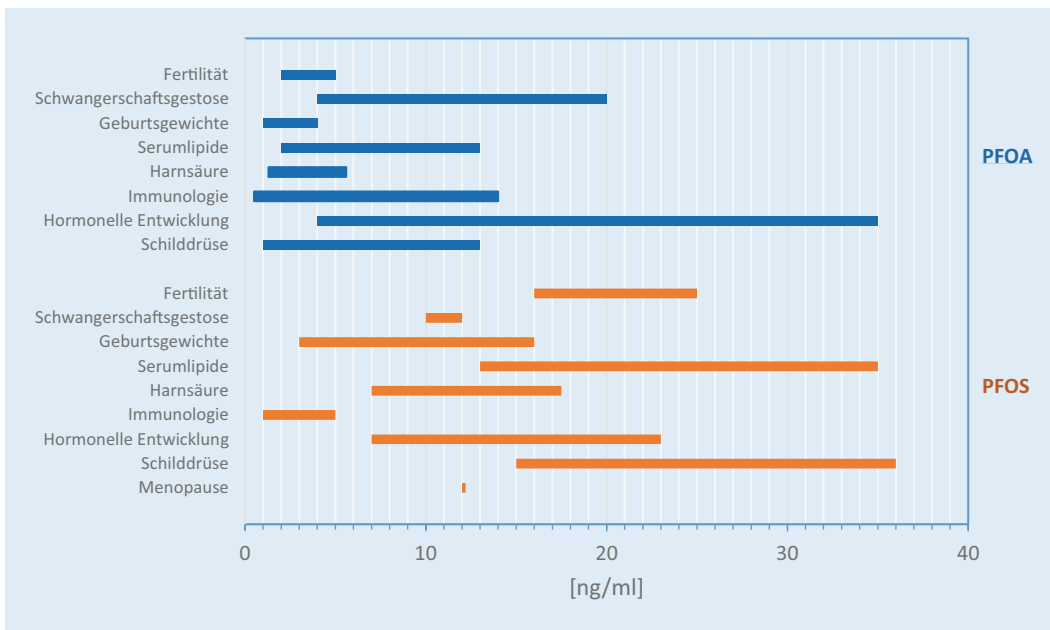


Abb. 1 ◀ Aus den epidemiologischen Studien abgeleitete POD_{epi}-Werte zur Ableitung der HBM-I-Werte für PFOA und PFOS

Aus den Arbeiten, die eine Dosis-Wirkungs-Beziehung berichteten, wurde, soweit dies aufgrund der Literaturlage möglich war, jeweils ein POD_{epi} als die jeweilige untere Grenze des Quantils bestimmt, in dem signifikante Assoziationen zwischen der PFOA- und PFOS-Körperlast und den betrachteten gesundheitlichen Endpunkten berichtet wurden. Durch die in den Studien vorgenommene individuelle Bestimmung der Körperlast mittels Humanbiomonitoring wurde auch die Variation der inneren Exposition in den untersuchten Kollektiven abgebildet. Deshalb wurden keine zusätzlichen Assessmentfaktoren in der Ableitung berücksichtigt. Innerhalb des Spektrums der POD_{epi} für jede Substanz wurde nach interner Beratung (Expertenbeurteilung) ein POD_{epi} festgelegt.

Tierexperimentelle Daten unterstützen die Plausibilität der beim Menschen beobachteten Effekte. So werden Assoziationen zwischen PFOA-Exposition und verringertem Geburtsgewicht in den zitierten Metaanalysen sowohl für die tierexperimentellen als auch die humanepidemiologischen Studien berichtet [103–105]. Eine Verminderung von Markern der humoralen Immunität bei erhöhter PFAS-Belastung wurde in tierexperimentellen [106, 107] und humanepidemiologischen Studien [81, 83] beschrieben. Die der aktuellen systematischen Bewertung durch das US National Toxicology Program (NTP)

zugrundeliegende Evidenz wird für die tierexperimentellen Daten als hoch, für die Humanstudien als moderat bewertet [108]. Nicht für alle Endpunkte sind Analogien beschrieben.

Ein Beispiel für deutliche Unterschiede zwischen dem Menschen und einigen Tierspezies stellt die Ausscheidung von PFOA und PFOS dar. Beim Menschen werden sehr lange Halbwertszeiten – im Bereich mehrerer Jahre – berichtet (PFOS: 4,8–5,4 Jahre; PFOA: 2,3–3,8 Jahre [109–111]). Im Vergleich hierzu liegen bei einigen Versuchstierspezies die Halbwertszeiten im Bereich von Stunden bis Tagen (PFOA, Maus: ♂: 12, ♀: 20 Tage [112]; PFOA, Ratte: ♀: 0,08, ♂: 5,6 Tage [113]).

Die Extrapolation vom Tier auf den Menschen beinhaltet, insbesondere wenn pharmakokinetische Modelle zur Berechnung von Äquivalenzdosen herangezogen werden, eine Reihe von Unsicherheiten [114, 115] bezogen auf die eingehenden Parameter und die Angemessenheit des Modells. Diese Unsicherheiten werden durch die vordringliche Heranziehung von Humanstudien mit PFAS-Serummessungen als Expositionsindikator weitgehend vermieden. Die HBM-Kommission ist sich dabei der Unsicherheiten in Humanstudien bewusst, hat aber in ihren Leitlinien eine Präferenz für die Nutzung von Humandaten für die Ableitung von HBM-I-Werten formuliert: „Die Ableitung stützt sich üblicherweise auf Stu-

dien, die einen Zusammenhang zwischen der Konzentration eines Stoffes (oder seiner Metaboliten) in menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten adverser Wirkungen nachweisen [58].“

Neben der Darstellung möglicher Analogien lag ein Schwerpunkt bei der Auswahl der hier aufgeführten tierexperimentellen Daten auf neueren Studien, die über Assoziationen in relativ niedrigen Belastungsbereichen berichteten. Bei der Ableitung von TDI-Werten oder HEQ (Human Equivalent Dose) durch die US EPA wurden teilweise andere Wirkungen zugrunde gelegt, wie eine verringerte Ossifikation der Phalangen als reprotoxische Wirkung [116] oder Veränderungen in der Leber [117, 118]. Für eine ausführliche Diskussion der neueren tierexperimentellen Daten siehe Lilienthal et al. [102].

In den Publikationen zu humanepidemiologischen Studien werden die Assoziationen zwischen der PFOA- bzw. PFOS-Exposition und den untersuchten Effekten uneinheitlich berichtet, z. B. als Quantilkontraste, BMD (Benchmark Dose)-Ableitungen oder lineare Regressionsanalysen kontinuierlicher bzw. logistische Regressionsanalysen kategorialer Zielgrößen. Die in der vorliegenden Ableitung vorrangig als POD_{epi} genutzten Quantilkontraste sind wesentlich durch die Wahl der Quantile beeinflusst. So wird in der auf Dezilen basierenden Darstellung des Anstiegs des Gesamt-Cholesterins mit zu-

nehmender PFOA-Belastung aus der Studie von Steenland et al. [77] deutlich, dass der relativ stärkste Anstieg bereits im Bereich niedriger PFOA-Serumkonzentrationen zu beobachten ist (vgl. Figure 2 in [77]). Bei einer Quartil-basierter Auswertung wäre ein deutlich höherer POD_{epi} gewählt worden. Diese Unsicherheit würde durch eine BMD-Modellierung gemindert, auf der publizierten Datengrundlage wäre deren Anwendung jedoch nur für Einzelbereiche durchführbar.

Die US-amerikanische ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) bewertet die Einbeziehung epidemiologischer Studiendaten als kritisch, weil die Mehrzahl epidemiologischer Studien ein Querschnittsdesign aufweist und daher prinzipiell nicht zum Nachweis kausaler Mechanismen geeignet sei ([119], dort Seite 12). Die Argumentation, dass Querschnittstudien nicht zum Beweis einer kausalen Relation der untersuchten Einfluss- und Zielgrößen geeignet sind, ist wegen des Fehlens der temporalen Beziehung zwischen der Exposition, der resultierenden Körperlast und der Inzidenz von Veränderungen und Erkrankungen, richtig. Die HBM-Kommission ist allerdings der Auffassung, dass eine breite humanepidemiologische Datenlage zur PFOA- und PFOS-Belastung nach detaillierter Prüfung der Einzelstudien als Ausgangspunkt einer HBM-I-Wert-Ableitung geeignet ist. Dazu ist zu prüfen, ob das Studiendesign die Kontrolle der wichtigsten Confounder erlaubt und ob es Hinweise auf eine „reverse Kausalität“ gibt, also eine Vertauschung der Richtung einer Ursache-Wirkungsbeziehung bei einer gefundenen Assoziation bzw. die Nichtberücksichtigung von Einflussfaktoren, die selbst von der Expositionsstärke und -dauer abhängen. Fitz-Simon et al. [120] nahmen die Möglichkeit einer „reverse causality“ z. B. zum Anlass, die zunächst nur in Querschnittstudien beobachtete Assoziation zwischen Serumcholesterin und PFOA-Exposition in einer Longitudinalstudie zu überprüfen. Sie konnten zeigen, dass ausgeprägte Reduktionen der PFOA- und PFOS-Exposition und Körperlast auch mit einem Rückgang der LDL-Cholesterin-Konzentrationen assoziiert waren. Taylor et al. [121] untersuchen die Assoziation zwischen der Be-

lastung mit verschiedenen PFAS (PFNA, PFOA, PFOS, PFHxS) und dem Beginn der Menopause und identifizieren mit der Hysterektomie einen Confounder, der bei einem Teil des Kollektivs zu einer verminderten PFAS-Ausscheidung (im Sinne einer teilweisen „reverse causation“ durch das Fehlen der PFAS-Ausscheidung in der Menstruation) führte.

Die PFOA- und PFOS-Konzentrationen sind häufig miteinander und ggf. mit weiteren PFAS oder anderen Spurenstoffen korreliert. Es wird diskutiert, ob in bestimmten Situationen ein Summenmaß aus verschiedenen PFAS die Exposition des Menschen besser widerspiegelt [121]. Grandjean und Budtz-Jørgensen [82] weisen darauf hin, dass die starke Korrelation der PFOA- und PFOS-Konzentrationen (in der Allgemeinbevölkerung) die gegenseitige Adjustierung und eine statistische Trennung der Einflüsse der beiden Verbindungen voneinander schwierig macht. Die in Humanstudien prinzipiell nicht auszuschließende Koexposition mit anderen Schadstoffen wird auch in der Begründung der Trinkwasserkommission zur Ableitung der Trinkwasserleitwerte ([122], Seite 62) als Argument gegen die Einbeziehung der Studie von Grandjean et al. [81, 82] in die Ableitung eines Leitwertes für PFOS genannt. Die Autoren der Originalstudie geben allerdings an, dass eine Prüfung der PCB-Konzentrationen als möglicher Confounder keinen relevanten Einfluss ergab [82].

Die aus den epidemiologischen Studien berichteten und zur Bewertung herangezogenen statistisch signifikanten Assoziationen zur inneren PFOA- oder PFOS-Exposition betreffen teilweise numerisch relativ kleine Veränderungen verschiedener Messgrößen (z. B. Geburtsgewichte) oder deren Abweichungen innerhalb von Referenzbereichen. In anderen Fällen ist die Veränderung numerisch groß (z. B. Verschiebung des Alters bei Pubertätseintritt > 100 Tage), wobei aber unklar ist, ob gesundheitliche Beeinträchtigungen damit verbunden sind. Solche numerischen Effekte sind nicht als gleichbedeutend mit einer klinisch manifesten Erkrankung oder als Erhöhung eines individuellen Erkrankungsrisikos zu interpretieren. Kritischer zu bewerten sind Hinweise auf PFAS-assozierte Anstiege des Risikos für

klinische Normwertüberschreitungen, die als Anlass für eine Behandlungsbedürftigkeit zu beurteilen sind.

Die Beurteilung der Adversität von beobachteten Risiken spielt bei der Ableitung von HBM-II-Werten eine größere Rolle. Bei der hier vorgenommenen Ableitung wurde geprüft, unterhalb welcher PFOA- bzw. PFOS-Konzentrationen mit ausreichender Sicherheit gesundheitliche Effekte ausgeschlossen werden können. Für diese Bewertung wurden die Studien hinsichtlich ihres Designs, der Methodik und der Plausibilität der berichteten Ergebnisse geprüft. Studien mit nicht ausreichender Qualität oder fehlenden Daten wurden bei der Bewertung nicht berücksichtigt. Das Ausmaß der Veränderung einer Messgröße (quantitativer Wirkungsindikator) wurde neben den genannten Qualitätsmerkmalen der Studie hinsichtlich der Eindeutigkeit des Effekts (statistische Signifikanz) geprüft; es war aber nicht Voraussetzung für die Einbeziehung in die Ableitung, dass klinische Referenzbereiche oder eine zuvor definierte Effektgröße überschritten wurden.

Bei der Interpretation der vorliegenden Studien muss außerdem beachtet werden, dass die Wirkmechanismen für die beobachteten Assoziationen nicht abschließend geklärt sind.

Unter Anerkennung der beschriebenen Unsicherheiten bewertet die HBM-Kommission die Datenlage aus humanepidemiologischen und tierexperimentellen Studien als ausreichend, um innerhalb der POD_{epi} -Bereiche den HBM-I-Wert für PFOA mit 2 ng/ml und für PFOS mit 5 ng/ml abzuleiten.

Aus Gründen des vorbeugenden Gesundheitsschutzes entspricht dies dem Ansatz, mit dem HBM-I-Wert ein Schutzniveau zu kennzeichnen, bei dessen Unterschreitung „nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen“ ist.

Dies bedeutet nicht, dass Personen, bei denen höhere PFOA- oder PFOS-Konzentrationen gemessen wurden, gesundheitliche Symptome aufweisen müssten. Der hier abgeleitete HBM-I-Wert grenzt unter Vorsorgeaspekten den Bereich ohne erwartbare schädigende Effekte gegenüber dem Bereich, in dem eine vertiefte Beobachtung (und ggf. präventiv orientierte, auf eine Expositionsminde-

rung ausgerichtete Beratung) anzeigt ist, ab. Oberhalb des HBM-I-Wertes steigt jedoch das populationsbezogene Risiko für mögliche Veränderungen von messbaren Laborwerten bzw. Wirkungsindikatoren in eine Größenordnung, die in epidemiologischen Studien nachgewiesen werden kann. Studien mit einem großen Untersuchungskollektiv haben in der Bewertung daher ein höheres Gewicht erhalten. Im Unterschied zum HBM-I-Wert entspricht „der HBM-II-Wert ... der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende adverse Wirkung möglich ist“. Erst oberhalb des HBM-II-Wertes wird ein erhöhtes Risiko für gesundheitlich beeinträchtigende Effekte und Erkrankungen gesehen. Ein HBM-II-Wert wurde bisher aufgrund methodischer Überlegungen nicht abgeleitet.

Konsequenzen aus der Überschreitung des HBM-I-Wertes

Der HBM-I-Wert kennzeichnet ein Schutzniveau, bei dessen Unterschreitung „nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen“ ist. Die Humanbiomonitoring-Kommission [123] hat den Wertebereich zwischen dem HBM-I-Wert und dem HBM-II-Wert als einen „Prüf- oder Kontrollbereich“ bezeichnet. „Für diesen Bereich existieren aus wissenschaftlich anerkannten Studien einerseits keine verlässlichen Belege für eine Gefährdung der Gesundheit; es gibt andererseits aber auch keine hinreichende Evidenz für eine gesundheitliche Unbedenklichkeit“ [123]. Der HBM-I-Wert zieht damit eine Grenze, ab der vermehrte Vorsorgeanstrengungen angezeigt sind. „Eine Überschreitung des HBM-I-Wertes sollte Anlass sein, den Befund durch weitere Messungen zu kontrollieren, bei Bestätigung der Ursache für die Erhöhung nachzugehen und gegebenenfalls verantwortliche Belastungsquellen, soweit unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit sinnvoll, zu mindern oder zu eliminieren.“

Danksagung. Die HBM-Kommission dankt PD Dr. Jürgen Hölzer (Bochum), Dr. Hellmuth Lilienthal (Bochum) und Dr. Michael Schümann (Hamburg) für die Erstellung des dieser Stellungnahme zugrundeliegenden Gutachtens im Auftrag des Umweltbundesamtes sowie Petra Apel (Berlin) für die fachliche Betreuung des Gutachtens und Prof.

Dr. Hermann Fromme (München), Dr. Julia Hurraß (Köln), Dr. Marika Kolossa-Gehring, Dr. Jorge Numata, Dr. Ulrike Pabel, Dr. Wolfgang Straff (alle Berlin) für ergänzende Kommentare.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur

1. Buck RC, Franklin J, Berger U et al (2011) Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances in the environment: terminology, classification, and origins. *Integr Environ Assess Manag* 7:513–541
2. Paul AG, Jones KC, Sweetman AJ (2009) A first global production, emission, and environmental inventory for perfluorooctane sulfonate. *Environ Sci Technol* 43:386–392
3. Prevedouros K, Cousins IT, Buck RC, Korzeniowski SH (2006) Sources, fate and transport of perfluorocarboxylates. *Environ Sci Technol* 40:32–44
4. OECD (2005) Results of survey on production and use of PFOS, PFAS and PFOA, related substances and products/mixtures containing these substances. *ENV/JM/MONO(2005)*. [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono\(2005\)1](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/jm/mono(2005)1). Zugegriffen: 18. Jan. 2018
5. EU (2006) RICHTLINIE 2006/122/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 zur dreißigsten Änderung der Richtlinie 76/769/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen (Perfluorooctansulfonate). In: Europäische Union (ed)
6. Stockholm Convention (2009) The new POPs under the Stockholm Convention. <http://chm.pops.int/TheConvention/ThePOPs/ListingofPOPs/tabid/2509/Default.aspx>. Zugegriffen: 18. Jan. 2018
7. ECHA (2014) Annex XV Restriction Report - Proposal for a Restriction Substance Name: PFOA, PFOA salts and PFOA-related substances, version 1.0 (German and Norwegian competent authorities). <https://echa.europa.eu/web/guest/registry-of-submitted-restriction-proposal-intentions>. Zugegriffen: 7. März 2017
8. Vierke L, Staud C, Biegel-Engler A, Drost W, Schulte C (2012) Perfluorooctanoic acid (PFOA) – main concerns and regulatory developments in Europe from an environmental point of view. *Environ Sci Eur* 24:16
9. EPA (2000) EPA and 3 M announce phase out of PFOS. <http://yosemite.epa.gov/opa/advpress.nsf/0/33aa946e6cb11f35852568e1005246b4>. Zugegriffen: 18. Jan. 2018
10. EPA (2006) PFOA Stewardship Programm. <https://www.epa.gov/assessing-and-managing-chemicals-under-tsca/fact-sheet-20102015-pfoa-stewardship-program>. Zugegriffen: 26. Jan. 2018
11. EPA (2017) EPA's Non-CBI Summary Tables for 2015 Company Progress Reports (Final Progress Reports). <https://www.epa.gov/sites/produ>

- tion/files/2017-02/documents/2016_pfoa_stewardship_summary_table_0.pdf. Zugegriffen: 25. Jan. 2018
12. Wang Z, Cousins IT, Scheringer M, Buck RC, Hungerbühler K (2014) Global emission inventories for C4-C14 perfluoroalkyl carboxylic acid (PFCA) homologues from 1951 to 2030, Part I: production and emissions from quantifiable sources. *Environ Int* 70:62–75
 13. OECD (2015) Working towards a global emission inventory of PFASs: focus on PFCAs - status quo and the way forward. <https://www.oecd.org/test-pfc/productionandemissions/>. Zugegriffen: 28. Jan. 2018
 14. Scheringer M, Trier X, Cousins IT et al (2014) Helsingør Statement on poly- and perfluorinated alkyl substances (PFASs). *Chemosphere* 114:337–339
 15. Wang Z, Cousins IT, Scheringer M, Hungerbühler K (2015) Hazard assessment of fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl acids (PFAAs) and their precursors: status quo, ongoing challenges and possible solutions. *Environ Int* 75:172–179
 16. Fromme H, Wöckner M, Roscher E, Völkel W (2017) ADONA and perfluoroalkylated substances in plasma samples of German blood donors living in South Germany. *Int J Hyg Environ Health* 220:455–460
 17. Wania F (2007) A global mass balance analysis of the source of perfluorocarboxylic acids in the Arctic Ocean. *Environ Sci Technol* 41:4529–4535
 18. Yamashita N, Kannan K, Taniyasu S, Horii Y, Petrick G, Gamo T (2005) A global survey of perfluorinated acids in oceans. *Mar Pollut Bull* 51:658–668
 19. Yamashita N, Taniyasu S, Petrick G et al (2008) Perfluorinated acids as novel chemical tracers of global circulation of ocean waters. *Chemosphere* 70:1247–1255
 20. Loos R, Gawlik BM, Locoro G, Rimaviciute E, Contini S, Bidoglio G (2009) EU-wide survey of polar organic persistent pollutants in European river waters. *Environ Pollut* 157:561–568
 21. Senthilkumar K, Ohi E, Sajwan K, Takasuga T, Kannan K (2007) Perfluorinated compounds in river water, river sediment, market fish, and wildlife samples from Japan. *Bull Environ Contam Toxicol* 79:427–431
 22. Skutlarek D, Exner M, Farber H (2006) Perfluorinated surfactants in surface and drinking waters. *Environ Sci Pollut Res Int* 13:299–307
 23. Furdul VI, Helm PA, Crozier PW et al (2008) Temporal trends of perfluoroalkyl compounds with isomer analysis in lake trout from Lake Ontario (1979–2004). *Environ Sci Technol* 42:4739–4744
 24. Yoo H, Yamashita N, Taniyasu S et al (2009) Perfluoroalkyl acids in marine organisms from Lake Shihwa. *Korea Arch Environ Contam Toxicol* 57:552–560
 25. Emmett EA, Shofer FS, Zhang H, Freeman D, Desai C, Shaw LM (2006) Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum concentrations and exposure sources. *J Occup Environ Med* 48:759–770
 26. Houde M, Czub G, Small JM et al (2008) Fractionation and bioaccumulation of perfluorooctane sulfonate (PFOS) isomers in a Lake Ontario food web. *Environ Sci Technol* 42:9397–9403
 27. Beach SA, Newsted JL, Coady K, Giesy JP (2006) Ecotoxicological evaluation of perfluorooctane sulfonate (PFOS). *Rev Environ Contam Toxicol* 186:133–174

28. Gamberg M, Braune B, Davey E et al (2005) Spatial and temporal trends of contaminants in terrestrial biota from the Canadian Arctic. *Sci Total Environ* 351-352:148–164
29. Stahl T, Heyn J, Thiele H et al (2009) Carryover of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) from soil to plants. *Arch Environ Contam Toxicol* 57:289–298
30. Barber JL, Berger U, Chaemfa C et al (2007) Analysis of per- and polyfluorinated alkyl substances in air samples from Northwest Europe. *J Environ Monit* 9:530–541
31. Xu Z, Fiedler S, Pfister G et al (2013) Human exposure to fluorotelomer alcohols, perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate via house dust in Bavaria, Germany. *Sci Total Environ* 443:485–490
32. Goosey E, Harrad S (2011) Perfluoroalkyl compounds in dust from Asian, Australian, European, and North American homes and UK cars, classrooms, and offices. *Environ Int* 37:86–92
33. EFSA (2012) Perfluoroalkylated substances in food: occurrence and dietary exposure. *EFSA J* 10:2743
34. BfR (2008) Gesundheitliche Risiken durch PFOS und PFOA in Lebensmitteln sind nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand unwahrscheinlich. http://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitsliche_risiken_durch_pfos_und_pfoa_in_lebensmitteln.pdf. Zugegriffen: 18. Jan. 2018
35. Fromme H, Schlummer M, Möller A et al (2007) Exposure of an adult population to perfluorinated substances using duplicate diet portions and biomonitoring data. *Environ Sci Technol* 41:7928–7933
36. Klenow S, Heinemeyer G, Brambilla G, Dellatte E, Herzke D, de Voogt P (2013) Dietary exposure to selected perfluoroalkyl acids (PFAs) in four European regions. *Food additives & contaminants. Part A Chem Analysis Control Expo Risk Assess* 30:2141–2151
37. Herzke D, Huber S, Bervoets L et al (2013) Perfluorinated alkylated substances in vegetables collected in four European countries; occurrence and human exposure estimations. *Environ Sci Pollut Res Int* 20:7930–7939
38. D'Hollander W, de Voogt P, De Coen W, Bervoets L (2010) Perfluorinated substances in human food and other sources of human exposure. *Rev Environ Contam Toxicol* 208:179–215
39. Hlouskova V, Hradkova P, Poustka J et al (2013) Occurrence of perfluoroalkyl substances (PFASs) in various food items of animal origin collected in four European countries. *Food additives & contaminants. Part A Chem Analysis Control Expo Risk Assess* 30:1918–1932
40. Noorlander CW, van Leeuwen SP, Te Biesebeek JD, Mengelers MJ, Zeilmaker MJ (2011) Levels of perfluorinated compounds in food and dietary intake of PFOS and PFOA in the Netherlands. *J Agric Food Chem* 59:7496–7505
41. DFG (2006) Perfluorooctan-/Perfluorbutansulfonsäure (PFOS/PFBs). In: Angerer J (Hrsg) *Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Bd. 2*. Wiley-VCH, Weinheim
42. DFG (2006) Perfluorooctansäure (PFOA). In: Angerer J (Hrsg) *DFG – Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Bd. 2*. Wiley-VCH, Weinheim
43. Haug LS, Thomsen C, Becher G (2009) A sensitive method for determination of a broad range of perfluorinated compounds in serum suitable for large-scale human biomonitoring. *J Chromatogr A* 1216:385–393
44. Fromme H, Tittlemier SA, Völkel W, Wilhelm M, Twardella D (2009) Perfluorinated compounds—exposure assessment for the general population in Western countries. *Int J Hyg Environ Health* 212:239–270
45. HBM-Kommission (2009) *Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes: Referenzwerte für Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) im Blutplasma*. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitschutz 52:878–885
46. Haines DA, Murray J (2012) Human biomonitoring of environmental chemicals—early results of the 2007–2009 Canadian Health Measures Survey for males and females. *Int J Hyg Environ Health* 215:133–137
47. Liu Y, Pereira AS, Beesoon S et al (2015) Temporal trends of perfluorooctanesulfonate isomer and enantiomer patterns in archived Swedish and American serum samples. *Environ Int* 75:215–222
48. Martin JW, Asher BJ, Beesoon S, Benskin JP, Ross MS (2010) PFOS or PreFOS? Are perfluorooctane sulfonate precursors (PreFOS) important determinants of human and environmental perfluorooctane sulfonate (PFOS) exposure? *J Environ Monit* 12:1979–2004
49. Nost TH, Vestergren R, Berg V, Nieboer E, Odland JO, Sandanger TM (2014) Repeated measurements of per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) from 1979 to 2007 in males from Northern Norway: assessing time trends, compound correlations and relations to age/birth cohort. *Environ Int* 67:43–53
50. Olsen GW, Mair DC, Church TR et al (2008) Decline in perfluorooctanesulfonate and other polyfluoroalkyl chemicals in American Red Cross adult blood donors, 2000–2006. *Environ Sci Technol* 42:4989–4995
51. Schröter-Kermani C, Müller J, Jüriling 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* 216:633–640
52. Toms LM, Thompson J, Rotander A et al (2014) Decline in perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate serum concentrations in an Australian population from 2002 to 2011. *Environ Int* 71(C):74–80
53. Yeung LW, Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA (2013) Part I. A temporal study of PFCAs and their precursors in human plasma from two German cities 1982–2009. *Environ Sci Technol* 47:3865–3874
54. Yeung LW, Robinson SJ, Koschorreck J, Mabury SA (2013) Part II. A temporal study of PFOS and its precursors in human plasma from two German cities in 1982–2009. *Environ Sci Technol* 47:3875–3882
55. Sundström M, Ehresman DJ, Bignert A et al (2011) A temporal trend study (1972–2008) of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in pooled human milk samples from Stockholm, Sweden. *Environ Int* 37:178–183
56. Winquist A, Lally C, Shin HM, Steenland K (2013) Design, methods, and population for a study of PFOA health effects among highly exposed mid-Ohio valley community residents and workers. *Environ Health Perspect* 121:893–899
57. HBM-Kommission (1996) *Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes: Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte in der Umweltmedizin*. Bundesgesundheitsbl 39:221–224
58. HBM-Kommission (2014) *Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes: Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz 57:138–147
59. Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J (2007) Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci* 99:366–394
60. Lau C (2012) Perfluorinated compounds. In: Luch A (Hrsg) *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*. *Experientia Supplementum*. Springer, Basel, S 47–86
61. Post GB, Cohn PD, Cooper KR (2012) Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environ Res* 116:93–117
62. EFSA (2014) Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their precursors and potential replacements in experimental animals and humans. <http://www.efsa.europa.eu/de/supporting/doc/572e.pdf>. Zugegriffen: 4. Dez. 2014
63. HBM-Kommission (2016) *HBM-I-Werte für Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) in Blutplasma - Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz 59:1362–1363
64. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J (2009) Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod* 24:1200–1205
65. Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD (2015) Maternal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fecundity: the MIREC study. *Hum Reprod* 30:701–709
66. Whitworth KW, Haug LS, Baird DD et al (2012) Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology* 23:257–263
67. Darrow LA, Stein CR, Steenland K (2013) Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005–2010. *Environ Health Perspect* 121:1207–1213
68. Stein CR, Savitz DA, Dougan M (2009) Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 170:837–846
69. Zhang C, Sundaram R, Maisog J, Calafat AM, Barr DB, Louis BGM (2015) A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes. *Fertil Steril* 103:184–189
70. Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB et al (2007) Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 115:1670–1676
71. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J (2007) Perfluorinated chemicals and fetal growth:

- a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 115:1677–1682
72. Maisonet M, Terrell ML, McGeehin MA et al (2012) Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *Environ Health Perspect* 120:1432–1437
 73. Washino N, Saijo Y, Sasaki S et al (2009) Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 117:660–667
 74. Chen MH, Ha EH, Wen TW et al (2012) Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and postnatal growth in British girls. *PLoS ONE* 7:e42474
 75. Geiger SD, Xiao J, Ducatman A, Frisbee S, Innes K, Shankar A (2014) The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 98:78–83
 76. Nelson JW, Hatch EE, Webster TF (2010) Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 118:197–202
 77. Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V (2009) Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 170:1268–1278
 78. Zeng XW, Qian Z, Emo B et al (2015) Association of polyfluoroalkyl chemical exposure with serum lipids in children. *Sci Total Environ* 512–513:364–370
 79. Chateau-Degat ML, Pereg D, Dallaire R, Ayotte P, Dery S, Dewailly E (2010) Effects of perfluorooctanesulfonate exposure on plasma lipid levels in the Inuit population of Nunavik (Northern Quebec). *Environ Res* 110:710–717
 80. Starling AP, Engel SM, Whitworth KW et al (2014) Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int* 62:104–112
 81. Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E et al (2012) Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 307:391–397
 82. Grandjean P, Budtz-Jørgensen E (2013) Immunotoxicity of perfluorinated alkylates: calculation of benchmark doses based on serum concentrations in children. *Environ Health* 12:35
 83. Granum B, Haug LS, Namork E et al (2013) Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol* 10:373–379
 84. Looker C, Luster MI, Calafat AM et al (2014) Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol Sci* 138:76–88
 85. Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E et al (2013) Long-term effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on female reproduction. *Hum Reprod* 28:3337–3348
 86. Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B et al (2011) Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol* 45:8160–8166
 87. Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong BG, Eskenazi B, Fletcher T (2016) Perfluoroalkyl substances, sex hormones, and insulin-like growth factor-1 at 6–9 years of age: a cross-sectional analysis within the C8 Health Project. *Environ Health Perspect* 124:1269–1275
 88. Maisonet M, Calafat AM, Marcus M, Jaakkola JJ, Lashen H (2015) Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and serum testosterone concentrations at 15 years of age in female AL-SPAC study participants. *Environ Health Perspect* 123:1325–1330
 89. Tsai MS, Lin CY, Lin CC et al (2015) Association between perfluoroalkyl substances and reproductive hormones in adolescents and young adults. *Int J Hyg Environ Health* 218:437–443
 90. Itoh S, Araki A, Mitsui T et al (2016) Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Int* 94:51–59
 91. de Cock M, de Boer MR, Lamoree M, Legler J, van de Bor M (2014) Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants – a Dutch prospective cohort study. *Environ Health* 13:106
 92. Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T (2012) Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 120:1036–1041
 93. Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS (2010) Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 118:686–692
 94. Knox SS, Jackson T, Javins B, Frisbee SJ, Shankar A, Ducatman AM (2011) Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1747–1753
 95. Geiger SD, Xiao J, Shankar A (2013) Positive association between perfluoroalkyl chemicals and hyperuricemia in children. *Am J Epidemiol* 177:1255–1262
 96. Kataria A, Trachtman H, Malaga-Dieguez L, Trassande L (2015) Association between perfluoroalkyl acids and kidney function in a cross-sectional study of adolescents. *Environ Health* 14:89
 97. Qin XD, Qian Z, Vaughn MG et al (2016) Positive associations of serum perfluoroalkyl substances with uric acid and hyperuricemia in children from Taiwan. *Environ Pollut* 212:519–524
 98. Campbell S, Raza M, Pollack AZ (2016) Perfluoroalkyl substances and endometriosis in US women in NHANES 2003–2006. *Reproductive Toxicol* 65:230–235
 99. Louis GM, Peterson CM, Chen Z et al (2012) Perfluorochemicals and endometriosis: the ENDO study. *Epidemiology* 23:799–805
 100. Ngueta G, Longnecker MP, Yoon M et al (2017) Quantitative bias analysis of a reported association between perfluoroalkyl substances (PFAS) and endometriosis: The influence of oral contraceptive use. *Environ Int* 104:118–121
 101. Vagi SJ, Azziz-Baumgartner E, Sjodin A et al (2014) Exploring the potential association between brominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, organochlorine pesticides, perfluorinated compounds, phthalates, and bisphenol A in polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Bmc Endocrinol Disord* 14:86
 102. Lilienthal H, Dieter H, Hölzer J, Wilhelm M (2017) Recent experimental results of effects of perfluoroalkyl substances in laboratory animals – Relation to current regulations and guidance values. *Int J Hyg Environ Health* 220:766–775
 103. Johnson PI, Sutton P, Atchley DS et al (2014) The Navigation Guide – evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1028–1039
 104. Koustas E, Lam J, Sutton P et al (2014) The Navigation Guide – evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of nonhuman evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1015–1027
 105. Lam J, Koustas E, Sutton P et al (2014) The Navigation Guide – evidence-based medicine meets environmental health: integration of animal and human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 122:1040–1051
 106. Guruge KS, Hikono H, Shimada N et al (2009) Effect of perfluorooctane sulfonate (PFOS) on influenza A virus-induced mortality in female B6C3F1 mice. *J Toxicol Sci* 34:687–691
 107. Peden-Adams MM, Keller JM, Eudaly JG, Berger J, Gilkeson GS, Keil DE (2008) Suppression of humoral immunity in mice following exposure to perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 104:144–154
 108. NTP (2016) Draft, systematic review of immunotoxicity associated with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS). https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/ohat/pfoa_pfos/pfoa_pfosmonograph_508.pdf. Zugegriffen: 6. März 2017
 109. Bartell SM, Calafat AM, Lyu C, Kato K, Ryan PB, Steenland K (2010) Rate of decline in serum PFOA concentrations after granular activated carbon filtration at two public water systems in Ohio and West Virginia. *Environ Health Perspect* 118:222–228
 110. Brede E, Wilhelm M, Göen T et al (2010) Two-year follow-up biomonitoring pilot study of residents' and controls' PFC plasma levels after PFOA reduction in public water system in Arnsberg, Germany. *Int J Hyg Environ Health* 213:217–223
 111. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ et al (2007) Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorocarbon production workers. *Environ Health Perspect* 115:1298–1305
 112. Kudo N, Kawashima Y (2003) Toxicity and toxicokinetics of perfluorooctanoic acid in humans and animals. *J Toxicol Sci* 28:49–57
 113. Ohmori K, Kudo N, Katayama K, Kawashima Y (2003) Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology* 184:135–140
 114. Dong Z, Bahar MM, Jit J et al (2017) Issues raised by the reference doses for perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid. *Environ Int* 105:86–94
 115. Food Standards Australia New Zealand (2016) A critical review of pharmacokinetic modelling of PFOS and PFOA to assist in establishing HGBVs for these chemicals. [https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900817CDC/\\$File/7_Critical-Review-Pharmacokinetic-Modelling.pdf](https://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/2200FE086D480353CA2580C900817CDC/$File/7_Critical-Review-Pharmacokinetic-Modelling.pdf). Zugegriffen: 18. Jan. 2018
 116. Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG et al (2006) Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 90:510–518
 117. Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ et al (2003) Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats. *Toxicology* 183:117–131

-
118. Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Olsen GW, Case MT, Butenhoff JL (2002) Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 68:249–264
 119. ATSDR (2015) Draft Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>. Zugegriffen: 1. Juli 2017
 120. Fitz-Simon N, Fletcher T, Luster MI et al (2013) Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Epidemiology* 24:569–576
 121. Taylor KW, Hoffman K, Thayer KA, Daniels JL (2014) Polyfluoroalkyl chemicals and menopause among women 20–65 years of age (NHANES). *Environ Health Perspect* 122:145–150
 122. TWK (2016) Fortschreibung der vorläufige Bewertung von Per- und polyfluorierten Chemikalien (PFC) im Trinkwasser - Begründungen. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/374/dokumente/bewertung_der_konzentrationen_von_pfc_im_trinkwasser_-_wertebegrueendungen.pdf. Zugegriffen: 17. März 2016
 123. HBM-Kommission (2000) Zur umweltmedizinischen Beurteilung von Human-Biomonitoring-Befunden in der ärztlichen Praxis. *Umweltmed Forsch Prax* 5:177–180
 124. Watkins DJ, Josson J, Elston B et al (2013) Exposure to Perfluoroalkyl Acids and Markers of Kidney Function Among Children and Adolescents Living Near a Chemical Plant. *Environ Health Perspect* 121:625–630
 125. Steenland K, Tinker S, Shankar A, Ducatman A (2010) Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) with uric acid among adults with elevated community exposure to PFOA. *Environ Health Perspect* 118:229–233
 126. Shankar A, Xiao J, Ducatman A (2011) Perfluoroalkyl chemicals and elevated serum uric acid in US adults. *Clin Epidemiol* 3:251–258
 127. Gleason JA, Post GB, Fagliano JA (2015) Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007–2010. *Environ Res* 136:8–14