

Fortschreibung der vorläufigen Bewertung von per- und polyfluorierten Chemikalien (PFC) im Trinkwasser

Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission

1. Anlass für diese Empfehlung

Die Trinkwasserkommission des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) beim Umweltbundesamt hat zur Problematik der PFC im Trinkwasser zuletzt am 13.7.2006 in Form einer „vorläufige Bewertung von Perfluorierten Tensiden (PFT) im Trinkwasser am Beispiel ihrer Leitsubstanzen Perfluorooctansäure (PFOA) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS)“ Stellung genommen.

Seither sind sowohl zu PFOA und PFOS wie auch zu anderen PFC weitere Daten erarbeitet und veröffentlicht worden, die Anlass für eine Fortschreibung der damaligen vorläufigen Bewertung geben.

In Deutschland haben aktuell zu PFOA und PFOS die Kommission Human-Bio-monitoring [1] des Umweltbundesamtes und, auch zu weiteren PFC, die LAWA-LABO-Kleingruppe „Ableitung von Geringfügigkeitsschwellenwerten für PFC“ des Ständigen Ausschusses „Grundwasser und Wasserversorgung“ der LAWA (LAWA-LABO-Kleingruppe PFC) humantoxikologische Bewertungen erarbeitet. Auf diese Bewertungen gründen die vorliegenden Empfehlungen.

2. Empfehlungen

Die LAWA-LABO-Kleingruppe PFC hat aus Informationen zu Vorkommen und Verbreitung sowie aus Einzelfallberichten 13 PFC als für das Grundwasser prioritär benannt. Für sieben dieser 13 PFC erster

Priorität war die Datenlage ausreichend, um einen Leitwert nach den Kriterien der Trinkwasserverordnung abzuleiten. Die Bewertung von Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS) wurde aber als grenzwertig angesehen. Ihr liegt nicht eine 90-Tages-Studie als übliches Mindestkriterium zugrunde, sondern eine Studie mit nur 42 Tagen Expositionszeit. Besonders vor dem Hintergrund des Bedarfs für Leitwerte wurde dieses Bewertungsergebnis noch akzeptiert.

Die Ergebnisse einer umfassenden Neubewertung im Sinne von Trinkwasser-Leitwerten (TW_{LW}) oder Gesundheitlichen Orientierungswerten (GOW) zeigt nachstehende Tabelle.

Der deutlich niedrigste Wert ergibt sich für Perfluorononansäure (PFNA) mit 60 ng/l. In ihm ist allerdings wegen des reproduktionstoxischen (Einstufung Repr. 1B) und vermutlich krebserzeugenden (Einstufung Carc. 2) Potentials ein besonderer Sicherheitsfaktor von zehn eingerechnet. Als bisher höchsten Wert ergibt sich 10 µg/l für Perfluorbutansäure (PFBA), der damit etwas höher liegt als der bisher vom UBA genannte Wert [2] (7 µg/l). Die verschiedenen Werte zu den einzelnen Verbindungen scheinen darüber hinaus in einem vernünftigen Verhältnis zueinander zu stehen, das ihre Struktur (Kettenlänge) widerspiegelt.

Bei Stoffen, für die keine ausreichenden Daten für eine humantoxikologische Bewertung für einen TW_{LW} vorlagen, wurde hilfsweise das vom Umweltbun-

desamt für die Bewertung von human-toxikologisch nur teil- oder nicht bewertbaren Stoffen entwickelte Konzept der Gesundheitlichen Orientierungswerte (GOW) angewendet. GOW werden über Evidenzkriterien (z. B. gentoxisch ja oder nein) und Erfahrungswissen für ihre Höhe begründet [3]. Sie stellen insoweit semiquantitative Bewertungsergebnisse dar, die zwar besondere Unsicherheiten enthalten, im Grundsatz aber als protektiv anzusehen sind. GOW werden grundsätzlich stoffspezifisch und fallunabhängig abgeleitet. Werden sie in Einzelfällen überschritten, sollte das Gesundheitsamt im Zusammenhang mit Überlegungen zu Minderungs- oder Abhilfemaßnahmen neben ihrer fachlichen Grundlage auch stoffspezifische Besonderheiten (im Falle der PFC z. B. die biologischen Halbwertszeiten) und möglicherweise weitere Beurteilungskriterien bei der Einzelfallbetrachtung berücksichtigen.

PFC werden weder zur Gewinnung und Verteilung von Trinkwasser benötigt noch gehören sie zu seinen natürlichen Bestandteilen. Es sind Verunreinigungen, die die Beschaffenheit des Trinkwassers nachteilig beeinflussen und sie sind in ihrer Konzentration nach dem Minimierungsgebot gemäß § 6 Absatz 3 TrinkwV 2001 so niedrig zu halten, wie dies nach den Umständen des Einzelfalles auf Grundlage der allgemein anerkannten Regeln der Technik (aaRdT) möglich erscheint. Das Trinkwasser soll i. S. von § 1 TrinkwV 2001 die Verbraucher uneinge-

Lfd. Nr.	Name, Abkürzung (CAS Nr.)	TW _{LW} [µg/l]	GOW ^a [µg/l]
1	Perfluorbutansäure, PFBA (375-22-4)	10	–
2	Perfluorpentansäure, PFPeA (2706-90-3)	–	3,0
3	Perfluorhexansäure, PFHxA (307-24-4)	6	–
4	Perfluorheptansäure, PFHpA (375-85-9)	–	0,3
5	Perfluoroktansäure, PFOA (335-67-1)	0,1	–
6	Perfluorononansäure, PFNA (375-95-1)	0,06	–
7	Perfluordekansäure, PFDA (335-76-2)	–	0,1
8	Perfluorbutansulfonsäure, PFBS (375-73-5)	6	–
9	Perfluorhexansulfonsäure, PFHxS (355-46-4)	0,1	–
10	Perfluorheptansulfonsäure, PFHpS (375-92-8)	–	0,3
11	Perfluoroktansulfonat, PFOS (1763-23-1)	0,1	–
12	H4-Polyfluoroktansulfonsäure, H4PFOS (27619-97-2)	–	0,1
13	Perfluoroktansulfonamid, PFOSA (754-91-6)	–	0,1

^aDie Ausführungen unter Kapitel 3, letzter Absatz, sind zu beachten.

schränkt genusstauglich und so rein wie möglich erreichen.

3. Unsicherheitsanalyse

Die LAWA-LABO-Kleingruppe PFC führt in ihren Vorbemerkungen aus, dass die humantoxikologischen Bewertungen hauptsächlich auf vorliegenden Bewertungen anderer Institutionen basieren. Wenn solche Bewertungen nicht vorlagen, wurden die jeweiligen PFC anhand einzelner Studien bewertet. Dabei lag der Schwerpunkt auf der für eine Wertbegründung relevanten Ableitung; es war hier nicht vorgesehen, das gesamte Wissen zu den PFC-Wirkungen synoptisch darzustellen.

Von den sieben PFC, für die Werte analog der Trinkwasserverordnung abgeleitet werden konnten, lag nur für eine Substanz für die Schlüsselstudie der Mindestdatensatz einer (subchronischen) 90-Tages-Studie vor. Ansonsten waren die Schlüsselstudien mit mindestens doppelt so langer Expositionszeit, zweimal über zwei Jahre, durchgeführt worden und zweimal lag eine 2-Generationen-Studie vor. Insofern können diese Ableitungen als ausreichend sicher angesehen werden. Als kritisch muss die Datenbasis zu PFHxS angesehen werden, da hier die Expositionszeit mit 42 Tagen unter dem geforderten subchronischen Test (90 Tage) lag. Da die GOW-Betrachtung das Bewertungsergebnis stützt, erscheint hier eine Risikoun-

terschätzung aber wenig wahrscheinlich, so dass der resultierende Wert als TW_{LW} akzeptiert werden kann.

Verschiedene Bewertungen anderer Institutionen sehen besondere Sicherheitsfaktoren wegen fehlender z. B. entwicklungs- und/oder immuntoxikologischer Daten vor. Dies ist bei einer Bewertung analog der Trinkwasserverordnung nicht vorgesehen, wodurch die Möglichkeit einer Risikounterschätzung gegeben sein kann. Im Zusammenhang mit den PFC reagiert der Mensch andererseits weniger empfindlich auf die PPAR α -agonistische Wirkung als Ratte und Maus; Affen, die ebenfalls weniger empfindlich auf PPAR α -Agonisten reagieren, wären ein passenderes Modell für den Menschen [4]. Die Ableitung humantoxikologisch begründeter Werte analog Trinkwasserverordnung von Nager-Daten könnten daher zu vorsichtigeren Werten führen.

GOW werden mangels sonstiger geeigneter Daten über Evidenzkriterien (z. B. gentoxisch ja oder nein) und Erfahrungswissen für ihre Höhe begründet [5]. Sie stellen insoweit semiquantitative Bewertungsergebnisse dar, die zwar besondere Unsicherheiten enthalten, im Grundsatz aber als protektiv anzusehen sind. GOW werden daher aber grundsätzlich nicht für möglicherweise maßnahmenbewehrte allgemein gültige Situationen oder Szenarien abgeleitet, sondern für Einzelfälle, in denen ihr Charakter, die besonderen Rahmenbedingungen des Falles und mögli-

cherweise weitere Beurteilungskriterien berücksichtigt werden müssen. Aus gleichen Gründen wird auch empfohlen für die gelegentlich geforderte Bewertung des Vorkommens mehrere PFC nach der Additionsregel die GOW nicht mit einzubeziehen. Da verschiedenen PFC bedingt durch lange Halbwertszeiten im menschlichen Körper kumulieren können, besteht hinsichtlich der hier genannten GOW, die dieses Kriterium üblicherweise nicht einrechnen, eine besondere Unsicherheit. Dies kann zu Risikounterschätzungen führen und ist daher im Einzelfall ihrer Verwendung besonders zu beachten.

4. Begründungen

Für die vorgeschlagenen Werte werden die Begründungen der LAWA-LABO-Kleingruppe PFC übernommen. Sie verweist hinsichtlich einer ausführlichen und aktuellen allgemeinen Charakterisierung der PFC und ihrer Toxizität auf die U.S.-Agency for Toxic Substances and Disease Registry [4] (hauptsächlich gestützt auf Daten zu PFOA und PFOS) und fasst folgendermaßen zusammen:

Epidemiologische Studien zeigen statistisch signifikante Zusammenhänge der Konzentrationen von PFC im Serum (besonders für PFOA und PFOS) und einer Vielzahl von auch konzentrationsabhängigen Gesundheitseffekten, wenn diese auch nicht immer über die verschiedenen Studien konsistent auftraten. Konsistent waren Assoziationen des Serumspiegels für PFOA und PFOS mit erhöhter Lipidkonzentration im Serum, erhöhter Harnsäure, reduziertem Geburtsgewicht, und Modifizierungen von Biomarkern für Leberschäden. Es gibt auch den Verdacht (*equivocal evidence*) auf Kanzerogenität.

Hinsichtlich der Biomarker von möglichen Leber-Effekten zeigte sich in Arbeitsplatzstudien keine konsistente Assoziation zwischen Serum-Leber-Enzymen (in erster Linie Alanin-Aminotransferase, ALT, Aspartat-Aminotransferase, AST, und γ -Glutamyltransferase, GGT) und der PFOA- oder PFOS-Konzentration im Serum. Eine Studie mit hoch PFOA-exponierten Probanden der Allgemeinbevölkerung fand signifikante Zusammenhänge zwischen PFOA- und PFOS-Serumkonzentrationen und ALT-

sowie Bilirubin-Konzentrationen, wobei das Ausmaß als wahrscheinlich nicht biologisch relevant bewertet wurde. Studien mit Ratten, Mäusen und Affen haben die Leber als eines der toxikologisch empfindlichsten Zielorgane identifiziert. Die Daten zum Menschen sind dagegen nicht so aussagekräftig, wobei die PFOA- und PFOS-Serumkonzentrationen hier deutlich niedriger lagen als die, die in den Versuchstieren zu den Effekten führten.

Viele der in Versuchstieren beobachteten adversen Gesundheitseffekte werden der Fähigkeit der PFC zugeschrieben, den Peroxisomen-Proliferator-aktivierten Rezeptor- α (PPAR α) zu aktivieren. PPAR α reguliert einige physiologische Prozesse, unter anderem auch die Fettsäure-Oxidation in der Leber; ihm wird auch Einfluss auf Reproduktion und Entwicklung zugeschrieben [6] und er wird mit der Tumor-Induktion in der Leber von Nagetieren durch nicht-gentoxische Karzinogene in Verbindung gebracht [7]. Es wurden Speziesunterschiede in der Reaktion auf PPAR α -Agonisten gefunden: Ratten und Mäuse sind die empfindlichsten Arten, Versuchskaninchen, nicht menschliche Primate und der Mensch sind weniger empfindlich. Erklärungen könnten z. B. Unterschiede in der Induzierbarkeit des PPAR α durch die Exposition gegen einen Peroxisomenproliferator oder Unterschiede in einer gewebespezifischen Expression des PPAR α sein. Nach der Aktivierung des Rezeptors in Nagetieren beginnt, hauptsächlich aber nicht nur in der Leber, eine charakteristische Folge von morphologischen und biochemischen Ereignissen. Dies schließt eine hepatozelluläre Hypertrophie durch die Zunahme von Zahl und Größe der Peroxisomen, einer starken Zunahme der peroxisomalen Fettsäure- β -Oxydation, eine erhöhte CYP450-vermittelte ω -Hydroxylierung von Laurinsäure sowie Modifizierungen im Lipid-Metabolismus ein. Studien mit PPAR α -Null-Mäusen zeigten allerdings auch von PPAR α unabhängige Mechanismen der PFOA- und PFOS-Toxizität, einschließlich ihrer Lebertoxizität (Hepatomegalie in Mäusen des Wildtyps und in PPAR α -Null-Mäusen im gleichen Ausmaß, wobei eine Aktivitätserhöhung der Acyl-Coenzym-A-Oxidase in den PPAR α -Null-Mäusen fehlte). In einer Erhöhung des absoluten Lebergewichts re-

sultierte auch eine PFOA-Exposition von Affen, zum Teil assoziiert mit einer signifikanten mitochondrialen, nicht aber mit einer peroxisomalen Proliferation.

Eine Erhöhung des Lebergewichts (und der Parameter der Fettsäure- β -Oxydation) zeigte sich allgemein verstärkt bis zu einer PFC-Kettenlänge von ungefähr zehn Kohlenstoffatomen. Eine signifikante peroxisomale Aktivität scheint eine Kohlenstoffkettenlänge von größer sieben zu erfordern, wobei eine Erhöhung über das Kontrollniveau hinaus schon bei Kettenlänge mit vier Kohlenstoffatomen berichtet wurden. Es zeigte sich auch, dass die unterschiedliche Aktivität selbst nicht direkt mit der Kohlenstoffkettenlänge verbunden ist, wohl aber mit einer unterschiedlichen Akkumulation in der Leber.

Wie zu PFOA und PFOS wurden auch zu PFDA in Mäusen Effekte hinsichtlich einer Zunahme der fötalen Mortalität beobachtet. Im Gegensatz dazu zeigte die orale Exposition von PFBA oder PFHxS keinen Effekt auf das Überleben oder das Körpergewicht von Nachkommen. Eine reduzierte spontane Aktivität von Mäusen, gefolgt von einer erhöhten Aktivität, wurde wiederum beobachtet, wenn sie bis zum 10 postnatalen Tag gegen PFHxS exponiert waren; keine derartigen Effekte zeigten gegen PFDA vergleichbar exponierte Mäuse.

Studien zur Immuntoxizität von PFC in Ratten und Mäusen weisen auf eine deutlich höhere Empfindlichkeit der Mäuse gegenüber den Ratten. Die durch PFOA und PFOS in adulten Mäusen induzierten immunologischen Veränderungen waren durch Thymus- und Milz-Atrophie, phänotypische Veränderungen der Thymus- und Milzzellen und Beeinträchtigung der Reaktion auf sogenannte T-abhängige Antigene charakterisiert.

PFOA induziert wie viele andere PPAR α -Agonisten in Ratten Hepato- und Leydig-Zelladenome sowie Adenome der Azinuszellen der Bauchspeicheldrüse. Nach einer umfassende Würdigung der Literatur wurde geschlussfolgert, dass der Mensch, obwohl er PPAR α in genügender Menge für eine hypolipidische Reaktion auf therapeutische Arzneimittel besitzt, sich qualitativ und quantitative ausreichend hinsichtlich der Reaktion seiner Leber gegenüber PPAR α -Agonisten im

Vergleich zu der von Ratten unterscheidet (wegen Unterschieden bei Genpromotoren, Rezeptoraktivität und -dichte), so dass der Wirkmechanismus für Lebertumoren in Tieren im Menschen so wahrscheinlich nicht funktioniert. Für die U.S.-ATSDR bleiben wegen ungenügender Daten jedoch Unsicherheiten, ob der Wirkmechanismus der PPAR α -Agonisten für eine Risikobewertung auf den Menschen nicht übertragbar ist.

Die Begründungen der vorgeschlagenen Werte im Einzelnen sind der Netzseite des Umweltbundesamtes zu entnehmen (<https://www.umweltbundesamt.de/themen/wasser/trinkwasser/rechtliche-grundlagen-empfehlungen-regelwerk/empfehlungen-stellungnahmen-zu-trinkwasser>).

Literatur

1. Kommission Human-Biomonitoring. <http://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission-human-biomonitoring>. Zugriffen: 23. Dez. 2016
2. UBA, Umweltbundesamt (2011) Grenzwerte, Leitwerte, Orientierungswerte, Maßnahmenwerte – Aktuelle Definitionen und Höchstwerte. http://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/grenzwerte_leitwerte.pdf. Zugriffen: 23. Dez. 2016
3. Grummt T, Kuckelkorn J, Bahlmann A et al (2013) Tox-Box: Securing drops of life – an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren – Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland. *Environ Sci Eur* 25:27–34
4. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2015) Toxicological Profile for Perfluoroalkyls, Draft for Public Comment. <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp200.pdf>. Zugriffen: 23. Dez. 2016
5. Grummt T, Kuckelkorn J, Bahlmann A et al (2013) Tox-Box: Securing drops of life – an enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany Tox-Box: Die Tropfen des Lebens bewahren – Gesundheitsbasierte Risikobewertung für Trinkwasser in Deutschland. *Environ Sci Eur* 25:27–34
6. Abbott BD (2009) Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR alpha), beta (PPAR beta), and gamma (PPAR gamma) in rodent and human development. *Reprod Toxicol* 27:246–257
7. Klaunig JE, Babich MA, Baetcke KP, Cook JC, Corton JC, David RM, DeLuca JG, Lai DY, McKee RH, Peters JM, Roberts RA, Fenner-Crisp PA (2003) PPARalpha agonist-induced rodent tumors: Modes of action and human relevance. *Crit Rev Toxicol* 33:655–780