

Für Mensch & Umwelt

Umwelt 
Bundesamt

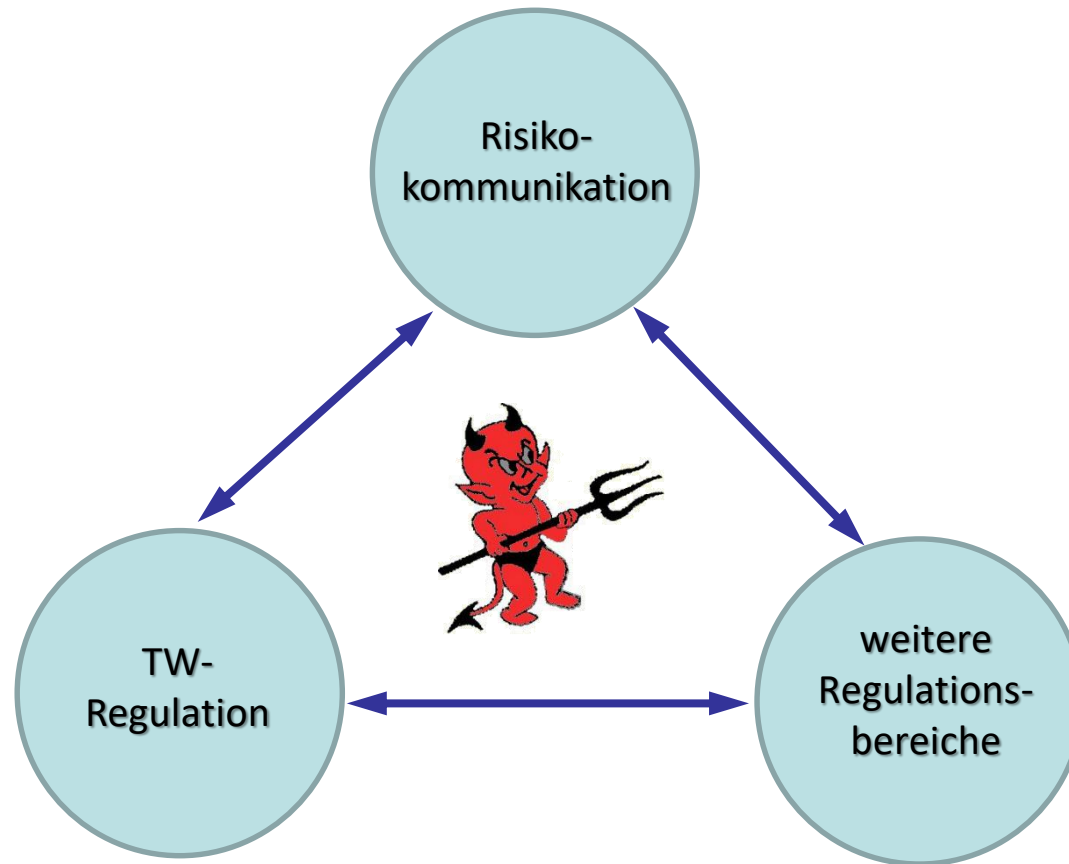
Fortbildungstagung für Wasserfachleute

PFOA in Umwelt und Trinkwasser: Unterschiede in der Ableitung des HBM-I-Wertes und Trinkwasserleit- wertes – Teil 1

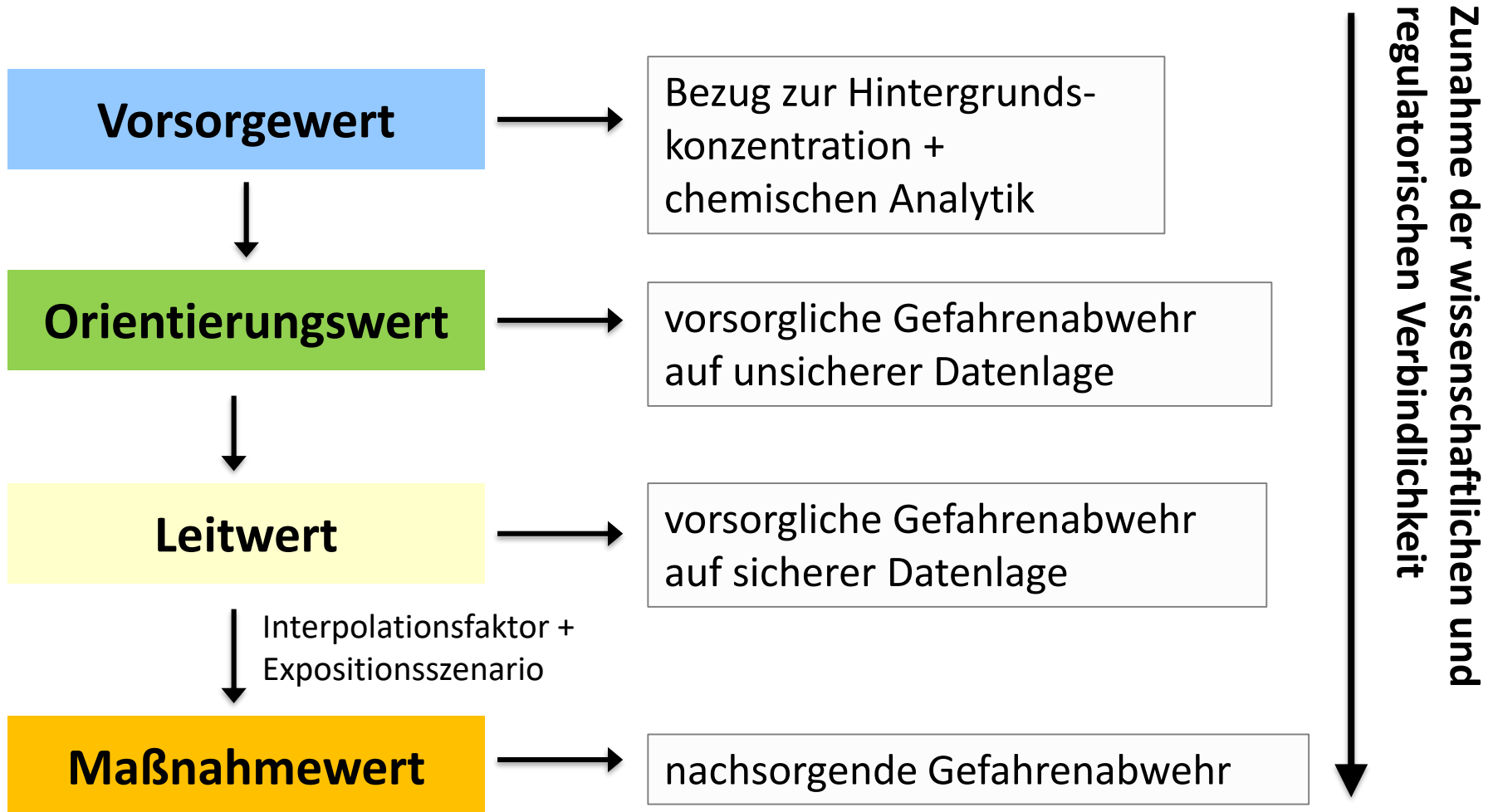
Dr. Tamara Grummt

Umweltbundesamt, Fachgebiet II 3.6 / Toxikologie des Trink- und
Badebeckenwassers

Dreiklang



Hierarchische Ableitung

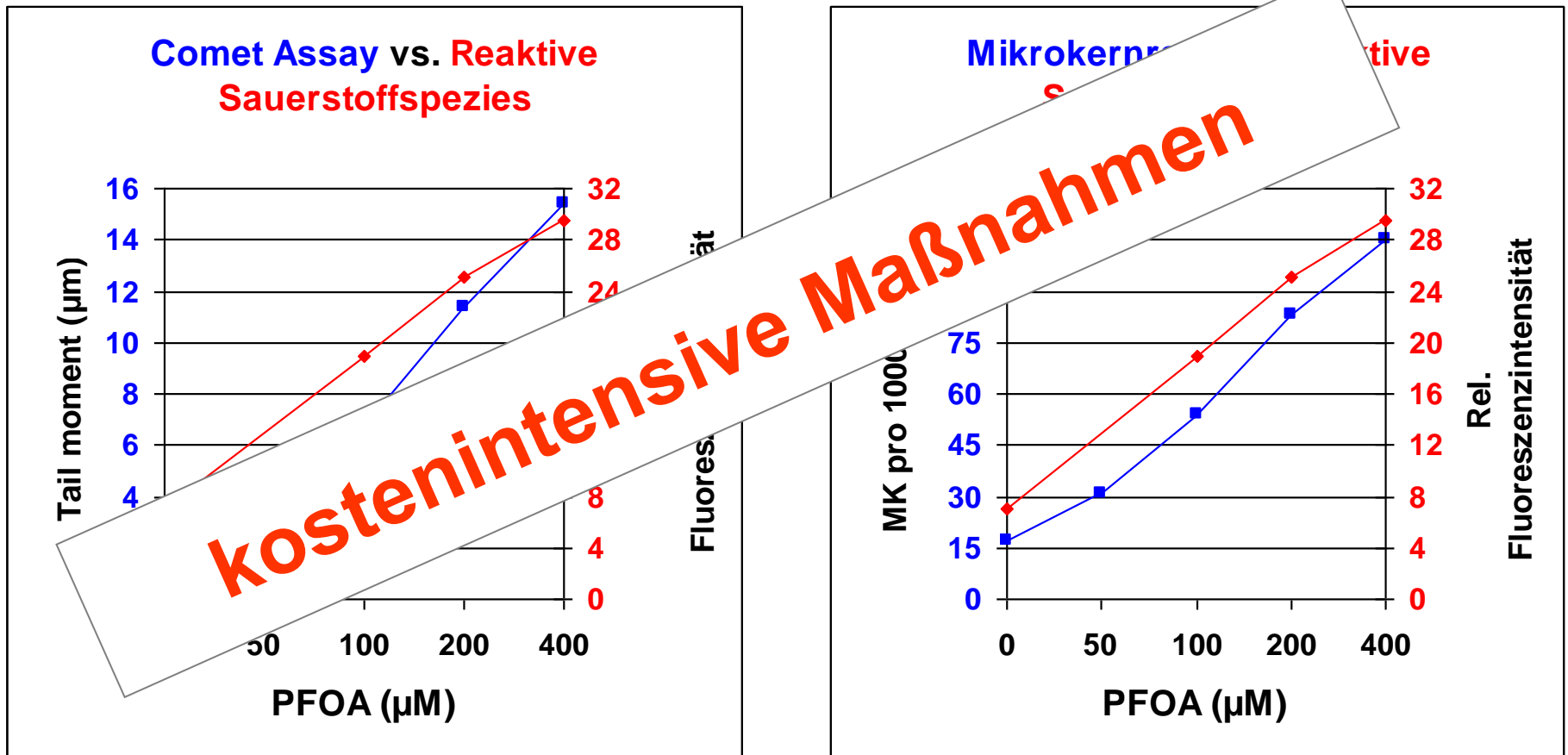


Alte Bekannte von der Ruhr

Testsubstanzen	Max. Konzentration [ng/l] in	
	OFW	TW
Perfluorcarbonsäuren		
Perfluor pentansäure	1638	77
Perfluor hexansäure	1248	56
Perfluoroktansäure	3640	519
Perfluor dekansäure	n.a.	n.a.
Perfluorsulfonsäuren		
Perfluor butansulfonsäure Kaliumsalz	71	26
Perfluoroktansulfonsäure Kaliumsalz	193	22

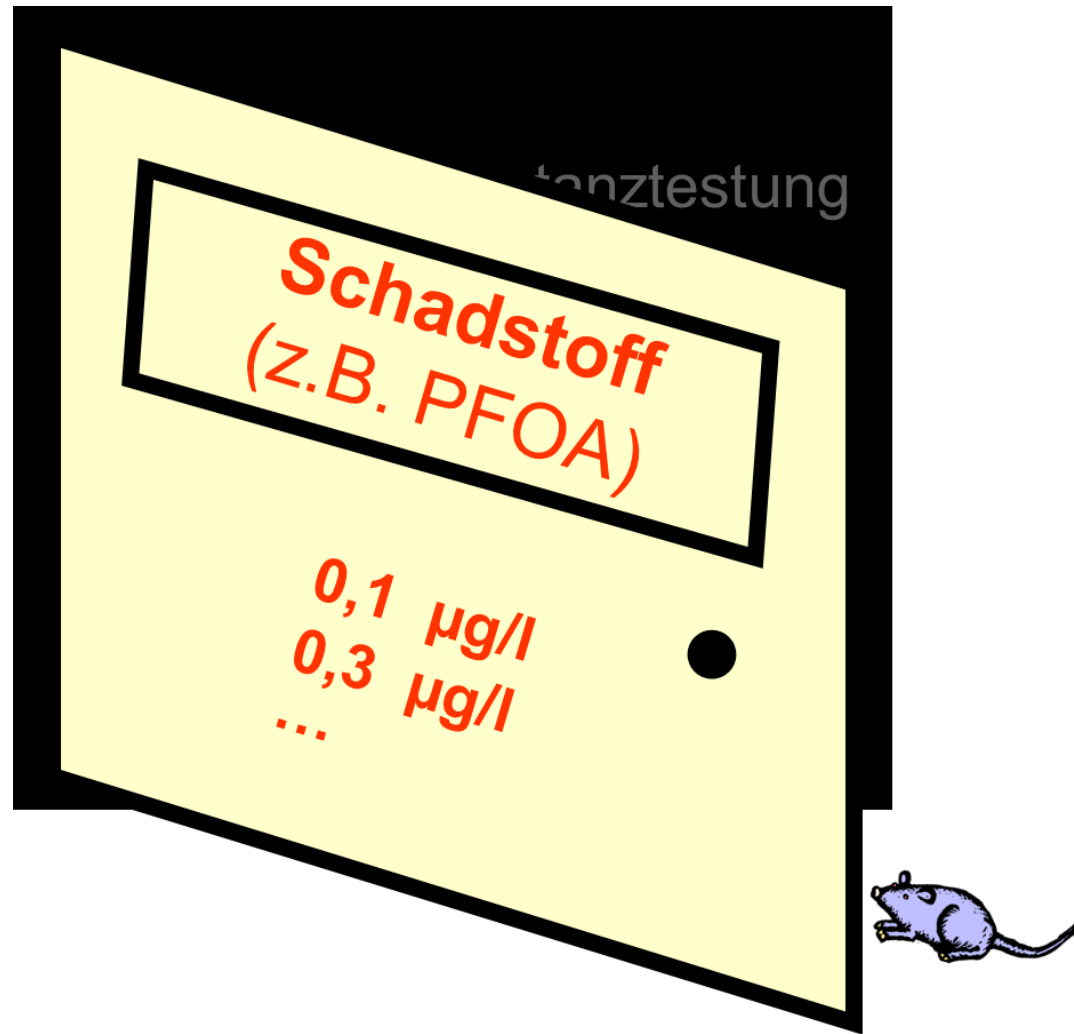
Quelle: Skutlarek, Exner, Färber (2006)

Ergebnisse von Xiaofeng Yao et al.



Quelle: Mutation Research 587 (2005) 38-44

An der Tür – ein Wert ...



... hinter der Tür – der Weg !



- Substanztestung
- Wirkmechanismus (MOA)
- Expositionserhebung

Maßnahmen

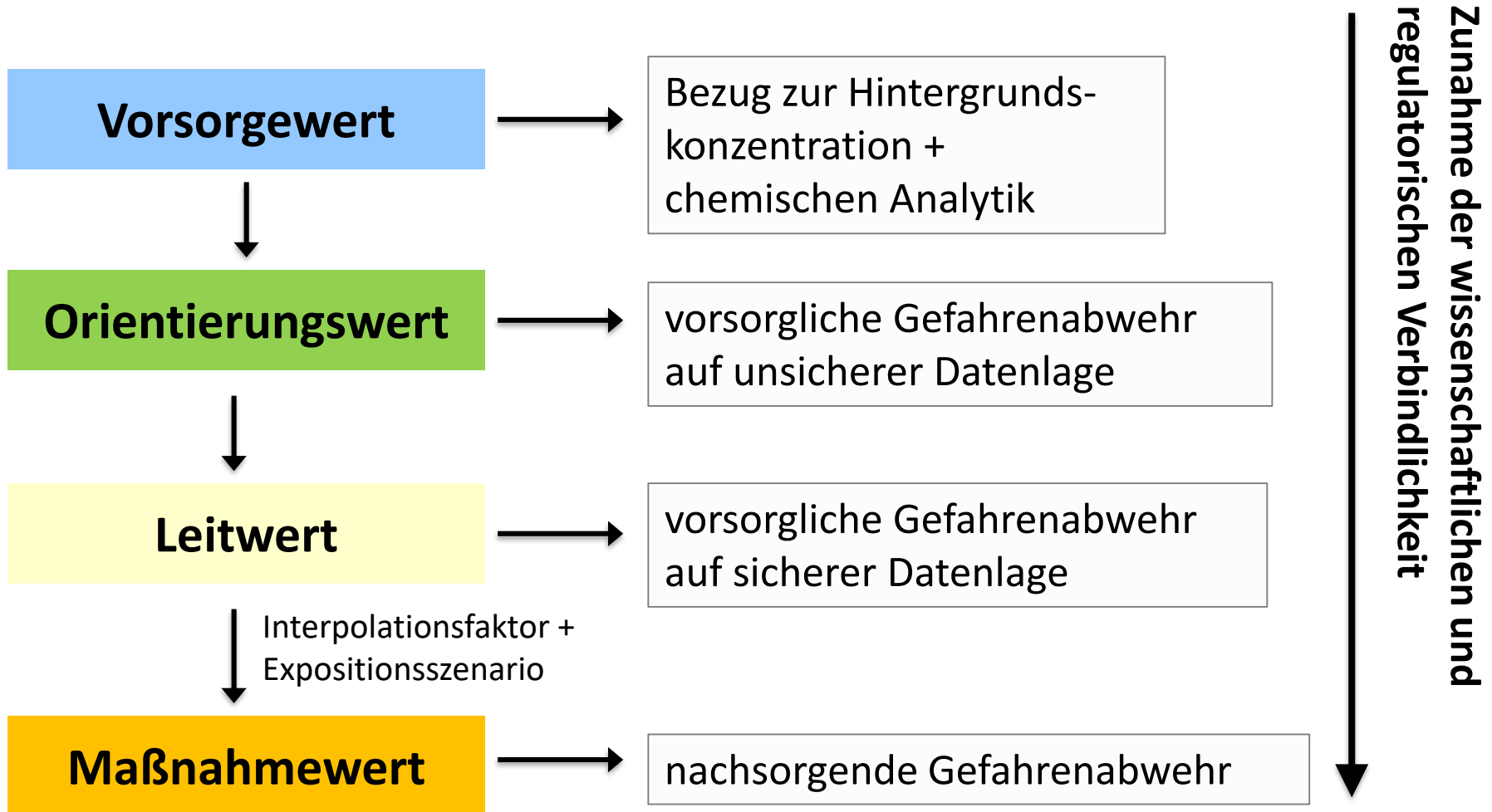


Zeitschiene

- 13.07.2006 „Vorläufige Bewertung von Perfluorierten Tensiden am Beispiel ihrer Leitsubstanzen Perfluoroktansäure (PFOA) und Perfluoroktansulfonsäure (PFOS)“

GOW = 0,1 µg/l
(PFOA)

Hierarchische Ableitung



Datenlage

→ Zunahme der toxikologischen Daten



Fortschreibung der vorläufigen
Bewertung

- durch die LAWA-LABO-Kleingruppe
„Ableitung von Geringfügigkeitsschwellenwerten für PFC“
des Ständigen Ausschusses „Grundwasser und Wasserversorgung“
der LAWA (LAWA-LABO-Kleingruppe PFC)
- Trinkwasserkommission

Vorgehensweise

- Prüfen der Datenlage von **13 PFC** (prioritär für das Grundwasser)
- für **7 PFC** Datenlage ausreichend für Ableitung nach den Kriterien der Trinkwasserverordnung
- Höhe der Werte spiegelt Struktur (Kettenlänge) wider
- Minimierungsgebot

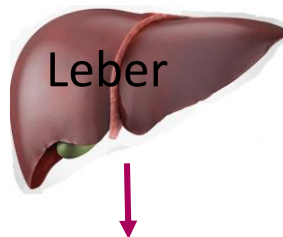
Bewertung der 13 Vertreter der PFT

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	Perfluornonansäure, 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

➔ ausreichend sicher, Nager-Daten können zu vorsichtigeren Werten führen

Ableitung des Leitwertes

- Grundlage: Begründungen der LAWA-LABO-Kleingruppe PFC
- Verweis auf „*U. S.- Agency for Toxic Substances and Disease Registry*“
- PFOA und PFOS signifikante Zusammenhänge zwischen Serumkonzentrationen und Gesundheitseffekten z. B. erhöhte Harnsäure, Biomarker für



- Peroxisomen-Proliferator aktivierter Rezeptor (PPAR α)

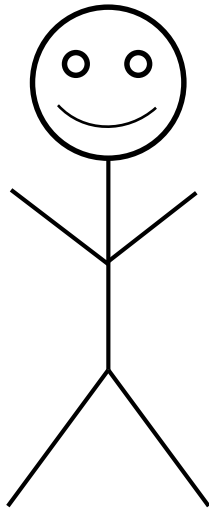
PFOA-Leitwert

- Hepato- und Leydig-Zelladenome
- Adenome der Azinuszellen der Bauchspeicheldrüse
- Reaktion gegenüber PPAR α (Mensch \neq Ratte)

 Ableitung eines Leitwertes möglich

Ableitung

Fokus: Lebertoxizität



$$\text{TDI} = 28,57 \mu\text{g}/\text{kg KG} * \text{d}$$

10 % für die Aufnahme über
das Trinkwasser

$$2 \text{ l} / \text{Tag} * 70 \text{ kg}$$



$$\text{Leitwert} = 0,1 \mu\text{g}/\text{l}$$

➔ Vorstellung des Leitwertes in der HBM-Kommission

Pressemitteilung

Für Mensch & Umwelt

Umwelt 
Bundesamt

Pressemitteilung Nr. 15 vom 24.05.2018

**Deutsches Trinkwasser erhält
wieder die Note „sehr gut“**

aber,

Altöttingen
scheinbarer Widerspruch
zwischen Trinkwasser-Leitwert (TW_{LW}) und
Humanbiomonitoring-Wert (HBM-I-Wert)

Wir danken für Ihre Aufmerksamkeit
und für die fachliche Entwicklung des
Konzeptes durch H.H. Dieter und R.
Konietzka.

Dr. Tamara Grummt
Umweltbundesamt, Dienstgebäude Bad Elster
Heinrich-Heine-Str. 12
08645 Bad Elster

tamara.grummt@uba.de
Tel.: 037437-76354

Für Mensch & Umwelt

Umwelt 
Bundesamt

HBM-I-Wert für Perfluoroktansäure (PFOA) - Grundlagen der Ableitung und Aussagekraft des Wertes

Petra Apel, II 1.2

Toxikologie, Gesundheitsbezogene Umweltbeobachtung

Gliederung

- **Bedeutung und Einsatzmöglichkeiten des Human-Biomonitorings; Bewertung der Daten**
- **Definition und Herleitung von HBM-Werten**
- **PFOA in Umwelt und menschlichem Organismus**
- **Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA**
- **HBM-I-Wert-Überschreitung – Einordnung und weiteres Vorgehen**

Humanbiomonitoring - Belastungsmonitoring

Messung der Konzentration von Stoffen/Metaboliten in Körperflüssigkeiten oder Geweben (Blut, Serum, Harn, Muttermilch, Haar)

Analyseergebnisse repräsentieren Gesamtbelastung des Organismus aus allen Quellen (z.B. Nahrung, Trinkwasser, Luft, Boden, Bedarfsgegenstände) und über alle Aufnahmepfade (oral, dermal, inhalativ).

➔ direkte Aussage zur individuellen Belastung
vs. indirekte über äußere Expositionsschätzung

aber: Rückschluss auf Belastungsquellen nur durch Verknüpfung mit Daten aus Umgebungs-Monitoring und Fragebögen





Einsatzmöglichkeiten des Human-Biomonitorings

Source: divassoftware.com

1. Gezielte Untersuchung einzelner Personen, die einer Belastung durch Schadstoffe ausgesetzt sind/sein könnten.
2. Quantitative Erfassung der inneren Schadstoffbelastung der Bevölkerung, z.B. GerES.
3. Analyse von Entwicklungstrends bzgl. der Belastung des Menschen (z.B. Studien mit Proben der Umweltprobenbank).

➔ Vergleichende Bewertung mittels statistisch abgeleiteter Referenzwerte

➔ Gesundheitsbezogene Bewertung mittels HBM-Werten

HBM-Werte - Definition

HBM-Werte sind Konzentrationsangaben eines Stoffes in einem Körpermedium.

**Gesundheitliche
Beeinträchtigung**
nach derzeitiger Bewertung

möglich und für die
Betroffenen als
relevant anzusehen

Handlungsbedarf

umweltmedizinische Betreuung
akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung

HBM-II-Wert

nicht ausreichend
sicher
ausgeschlossen

Interventionswert

Kontrolle der Werte (Analytik, zeitlicher Verlauf)
Suche nach spezifischen Belastungsquellen
Verminderung der Belastung unter vertretbarem
Aufwand

HBM-I-Wert

nicht zu erwarten

Kontrollwert

kein Handlungsbedarf

Ableitungswege für HBM-Werte

➔ **Auf Basis epidemiologischer Studien**

direkter Zusammenhang zwischen der Stoffkonzentration in menschlichen Körperflüssigkeiten und dem Auftreten gesundheitsbezogener Effekte
→ Vermeidung von Unsicherheiten durch Extrapolation Tier - Mensch

➔ **Auf der Grundlage von toxikologisch abgeleiteten tolerablen Konzentrationen oder Dosen (z.B. ADI, TDI, PTWI)**

mit Hilfe von Informationen zur Toxikokinetik beim Menschen (nur HBM-I)

➔ **Beruhend auf der Identifikation eines kritischen Effekts (point of departure, POD)**

anhand von Studien an Versuchstieren oder am Arbeitsplatz
und mittels Assessment Faktoren (AF) und toxikokinetischer Extrapolation

PFOA in Umwelt und menschlichem Organismus

Persistente fluororganische Verbindung ohne natürliche Quelle

Vielseitige Verwendung (wasser-, schmutz-, fettabweisende Eigenschaften)

Ubiquitär in der Umwelt (Produktion, Verarbeitung, Rückstände in Verbraucherprodukten, aus Vorläufersubstanzen, Ausbringung belasteter Klärschlämme u.a.)

Weltweit in menschlichen Blutproben nachweisbar

Seit 2013 auf REACH-Kandidatenliste der zu beschränkenden Stoffe

Reproduktions-toxizität (Artikel 57c)

PBT (Artikel 57d)

**Wichtigster Aufnahmepfad für Menschen:
Orale Aufnahme mit der Nahrung (inklusive Trinkwasser)**

Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA (1)

Umfangreiche Daten aus epidemiologischen und tierexperimentellen Studien

Auswertung epidemiologischer Studien

u.a. sinnvoll wegen Speziesunterschieden in der Kinetik und bei den Halbwertszeiten zwischen Tier und Mensch

Qualitätskriterien für die Auswahl der Studien:

- Erhebung der zeitlichen Ordnung zwischen Exposition und Veränderungen von Indikatorgrößen,
- Umfang und Auswahl der jeweiligen Stichprobe,
- Berücksichtigung von wesentlichen Einflussgrößen,
- detaillierte Charakterisierung der untersuchten Zielgrößen,
- methodische Beschreibung der statistischen Analyseverfahren und der Wahl des Signifikanzniveaus u.a.

Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA (2)

Auswertung epidemiologischer Studien: Effekte gut belegt und statistisch signifikant mit einer PFOA-Exposition assoziiert:

1. Fertilität und Schwangerschaft

**Zeit bis zur gewollten Schwangerschaft / Wartezeiten für Schwangerschaften > 1 Jahr
Schwangerschaftsgestose**

2. Geburtsgewichte der Neugeborenen

3. Lipidstoffwechsel

4. Immunität nach Impfung, immunologische Entwicklung

5. Hormonelle Entwicklung, Alter bei Pubertätseintritt/ Menarche

6. Schilddrüsenstoffwechsel

7. Harnsäurestoffwechsel

Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA (3)

Geburtsgewichte der Neugeborenen

- **Metaanalyse (Lam et al., 2014): Evidenz für Reduktionen des Geburtsgewichtes bei Mensch und Tier durch maternale PFOA-Exposition**
- **Eine durchschnittliche Verringerung der Geburtsgewichte um ca. 20 g Körpergewicht pro [ng/ml] PFOA ab etwa 5-10 ng/ml PFOA in den Quartilkontrasten**
 - **Adverser Effekt (Rate der unter einem Geburtsgewicht von 2500 g Geborenen steigt um etwa vier Fälle pro 1000 Geburten pro [ng/ml] PFOA)**

Mit einer Minderung der PFOA-Körperlast von 1 ng/ml in Deutschland würden jährlich etwa 2656 Neugeborene weniger mit der Diagnose Untergewicht (Gewicht < 2500 g) und etwa 430 Neugeborene weniger mit einem Gewicht von < 2000 g geboren

Einfluss der mütterlichen glomerulären Filtrationsrate ändert an der Einschätzung nichts

Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA (4)

Assoziation der Serum-Cholesterin-Konzentrationen mit der PFOA-Belastung, erhöhtes kardiovaskuläres Risiko angenommen

POD _{epi} [ng/ml]	Kollektiv (PFOA-Konz., Min-Max)	Beobachtete Assoziation	Quelle
PFOA < 13 (Q2: 13,2–26,5 ng/ml)	46.294 Erwachsene C8 Health Projekt Ohio/West Virginia (Median 27; 0,3-17557)	TC ↑, LDL-C ↑, Trigl ↑ Risikosteigerung für das erste signifikante Quartil für PFOA bereits 21 %	Steenland et al., 2009
PFOA: 3-5	N = 2094 (12-80 Jahre) NHANES 2003/4	Veränderungen pro ng/ml ↑ TC=1,22 mg/dl (Trend- p=0,07)	Nelson et al., 2010
PFOA: 4,7	815 Kinder (<18 Jahre) NHANES 1999-2008	↑ TC	Geiger et al., 2014a
PFOA: 2,1	N = 225 Kinder/ Jugendliche (12–15 Jahre, Taiwan, 2009-2010)	↑ TC, β= 6,57 mg/dl, ↑ LDL, β= 4,66 mg/dl, ↑ Trigl, β= 19,63 mg/dl	Zeng et al., 2015
PFOA: 3	N = 133 (China, Querschnittsstudie)	TC-Normwertüberschreitung, Trend: p=0,01	Fu et al. 2014
PFOA: 2,7	N = 148 (China, Fall-Kontroll-Studie zu metabolischem Syndrom (MetS))	Indikatoren des MetS (u.a. Blutdruck, Serum-Konz. Trigl, HDL-C, TC) ↑	Yang et al., 2018

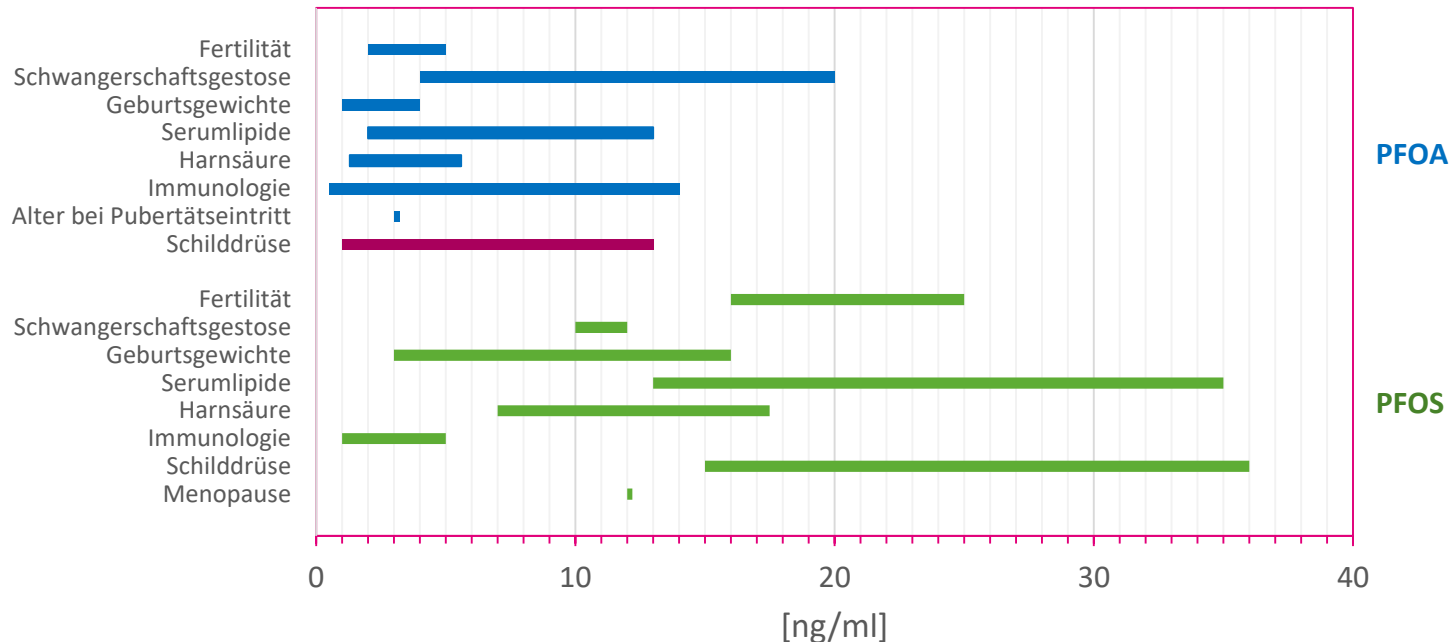
Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA (5)

Immunität nach Impfung, immunologische Entwicklung

POD [ng/ml]	Kollektiv	Beobachtete Assoziation Verminderte Immunreaktion	Quelle
PFOA: BMDL ₅ = 0,3	587 Kinder, Kohortenstudie, Follow up 2008	Antikörper-Konzentration nach Tetanus-/Diphtherie- Boosterimpfung	Grandjean et al., 2012; Grandjean und Budtz-Jorgensen, 2013
PFOA: < 14	411 Erwachsene C8 Health Projekt, Teil- kollektiv (2005-2010)	Antikörper-Konzentration nach Influenza-Impfung	Looker et al., 2014
PFOA: 1,1	99 Mutter-Kind-Paare, Norwegische Mutter- Kind-Kohorte	Antikörper-Konzentration nach Röteln-Impfung, Quartile: 0,8-1,4	Granum et al., 2013

Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA (6) - PODepi

Aus Gesamtdatenlage, HBM-Kommission: HBM-I-Wert = 2 ng PFOA/ml Serum
entsprechend „TDI“ 0,5 ng/kg KG/d



PODepi an der unteren Grenze des Quantils, in dem signifikante Steigerungen des Risikos auftraten.

Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA (7)

Analogien zwischen Tierexperiment und Epidemiologie

Gleichgerichtete Effekte im Tierexperiment:

- Reduzierung der Geburtsgewichte bei der Maus, LOAEL: 0,01 mg/kg KG/d (Hines et al., 2009)
- Verminderung der Immunreaktion

Weitere Effekte bei niedrigen Dosen

- Beeinträchtigung der Brustdrüsenentwicklung bei der Maus, LOAEL: 0,01 mg/kg KG/d (Macon et al., 2011; Tucker et al., 2015)
- Effekte auf die Maus-Leber (chronische Entzündungen, Hypertrophien), LOAEL: 0,01 mg/kg KG/d (Quist et al., 2015; Filgo et al., 2015)

Pathomechanismen derzeit nicht ausreichend aufgeklärt, um die beobachteten Effekte schlüssig zu erklären.

HBM-I-Wert für PFOA (8): Mögliche Ableitung eines HBM-I-Wertes aufgrund tierexperimenteller Daten

	PFOA (Macon et al., 2011; Filgo et al., 2015; Quist et al., 2015)	
	Dosis [mg/kg KG/d]	Serumkonzentration [ng/ml]
Ausgangsdosis (LOAEL)	0,01	285
AF Extrapolation LOAEL/NOAEL	10	10
AF Interspezies		
- toxikokinetisch (Allometrie)	7	-
- toxikodynamisch	2,5	2,5
AF Intraspezies	10	10
AF subchronisch/chronisch	-	-
„TDI“ [µg/kg KG/d]	0,006	-
x C _{ss} /D x kg KG [µg/ml] (PBPK-Modellierung, Faktor zur Umrechnung täglicher Aufnahmemengen in Serumkonzentrationen)		-
abgeleitete Serumkonzentration [ng/ml]	24	1

HBM-I-Wert-Überschreitung – Einordnung und weiteres Vorgehen

**GerES: Ca. 20 % Überschreiter,
Überschreitungen in Oberbayern und NRW nach Trinkwasserkontamination**

Überschreitungen sollten in erster Linie verstanden werden als

- Handlungsauftrag an Politik und Regulatoren
 - a) zur Minimierung der Exposition
 - b) zur Benennung einer Gefährdungsschwelle durch Ableitung eines HBM-II-Wertes
- Auf individueller Ebene sollte die HBM-I-Wert-Überschreitung Anlass sein, die Belastung zu überprüfen und nach Möglichkeit zu vermindern.

Genotoxizität nicht belegt, bei derzeitiger PFOA-Hintergrundbelastung kein Krebsrisiko anzunehmen. Wissenschaftliche Forschung hierzu sollte weiterverfolgt werden.

Danke für Ihr Interesse

Dank an Herrn Hölzer, Herrn Schümann und Herrn Lilienthal für die Vorbereitung der Stellungnahme der HBM-Kommission sowie an die HBM-Kommission für die Diskussionsbeiträge

Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:474–487

<https://doi.org/10.1007/s00103-018-2709-z>

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
von Springer Nature 2018