

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

**Handlungsbedarf**

möglich und für die  
Betroffenen als  
relevant anzusehen

umweltmedizinische Betreuung  
akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung

**HBM-II-Wert**

**Interventionswert**

nicht ausreichend  
sicher  
ausgeschlossen

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

**HBM-I-Wert**

**Kontrollwert**

nicht zu erwarten

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

POD <sub>epi</sub> [ng/ml]	Kollektiv	Beobachtete Assoziation	Quelle
PFOA < 13 (Q2: 13,2–26,5 ng/ml)	46.294 Erwachsene C8 Health Projekt Ohio/West Virginia	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

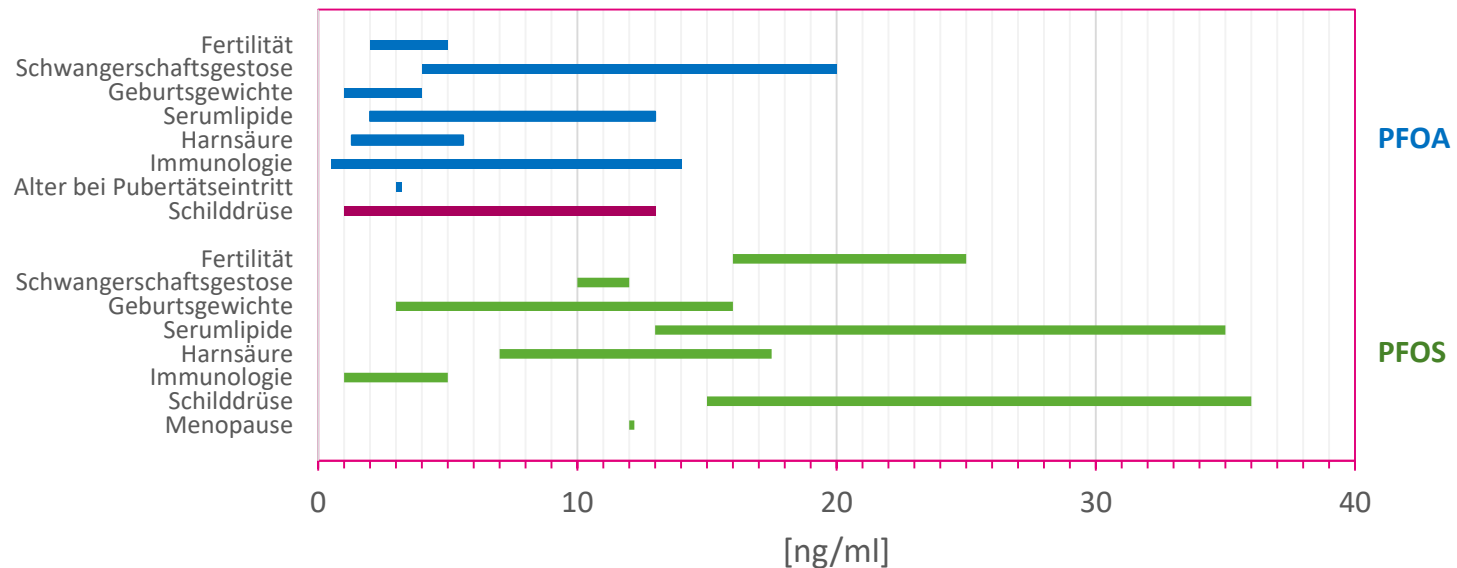
# Ableitung eines HBM-I-Wertes für PFOA (5)

## Immunität nach Impfung, immunologische Entwicklung

POD [ng/ml]	Kollektiv	Beobachtete Assoziation Verminderte Immunreaktion	Quelle
PFOA: BMDL <sub>5</sub> = 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



Bundesgesundheitsbl 2018 · 61:474–487

Kategoriale Zielgrößen: Ableitung der PODsepi an der jeweiligen unteren Grenze des Quantils, in dem signifikante Steigerungen des Risikos auftraten

Kontinuierliche Zielgrößen: Signifikante Effekte gegenüber Referenzkategorien oder der Nachweis eines signifikanten Trends über den Belastungsbereich

# 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	Serumkonzentration
LOAEL	0,01 mg/kg KG/d	285 µg/l
AF Extrapolation LOAEL/NOAEL	10	10
AF Interspezies		
- toxikokinetisch (Allometrie)	7	-
- toxikodynamisch	2,5	2,5
AF Intraspezies	10	10
AF subchronisch/chronisch	in Diskussion: Faktor 2	-
„TDI“ [µg/kg KG/d]	0,003	-
x C <sub>ss</sub> /D x kg KG (PBPK-Modellierung, Faktor zur Umrechnung täglicher Aufnahmemengen in Serumkonzentrationen) →		-
abgeleitete Serumkonzentration [µg/l]	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.



## 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