

Perfluorooctansäure und ihre anorganischen Salze

Nachtrag 2012

MAK-Wert (2005)	0,005 mg/m³ E
Spitzenbegrenzung (2005)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption (2005)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung (2005)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2011)	Gruppe B
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert (2006)	5 mg Perfluorooctansäure/l Serum

Zur Übertragung einer oralen Dosis aus einem Tierversuch auf eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz zieht die Kommission seit dem Jahr 2010 ein speziesspezifisches toxikokinetisches Verfahren heran (DFG 2010). Anhand dieses Verfahrens wird im vorliegenden Nachtrag geprüft, ob die Zuordnung der Perfluorooctansäure (PFOA) zur Schwangerschaftsgruppe auch weiterhin gerechtfertigt ist.

Entwicklungstoxizität

Die Daten zur fruchtschädigenden Wirkung von PFOA bzw. ihres Ammoniumsalzes APFO sind in der Begründung aus dem Jahre 2006 dargestellt. Neue Studien zur Entwicklungstoxizität und zur dosimetrischen Umrechnung sind seitdem erschienen, die im Folgenden berücksichtigt werden.

In einer inhalativen pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an **Ratten** wurde die NOAEC bei täglich 6-stündiger Exposition mit 10 mg APFO/m³ bestimmt, der höchsten Konzentration in diesem Experiment. In einem Vorversuch waren 25 mg/m³ stark maternaltoxisch (3 von 12 Tieren starben), und das Fetengewicht war verringert (Staples et al. 1984 in Begründung 2006). Es handelte sich um eine Ganzkörper-Exposition mit staubförmigem APFO. In einer Toxikokinetik-Studie wurde berechnet, dass eine täglich 6-stündige Exposition gegen 25 mg APFO/m³ (wässriges Aerosol, alveolengängig, „Nose-only“) einer oralen Dosis von 2 mg/kg KG bei Ratten entspricht (Hinderliter et al. 2006). Diese Dosis führte in langfristigen Studien nicht zu Mortalität bei weiblichen Ratten, so dass bedingt durch die Ganzkörper-Exposition eine zusätzliche orale Aufnahme von APFO in der oben beschriebenen Studie wahrscheinlich ist und Mortalität verursachte. Nach Hinderliter et al. (2006) entspricht 10 mg/m³ einer oralen Dosis von 1 mg/kg KG und Tag. Wegen der Ganz-

2 Perfluorooctansäure

Körper-Exposition und der dadurch nicht verhinderten zusätzlichen oralen Aufnahme lässt sich jedoch keine verlässliche innere Dosis abschätzen.

In einer oralen pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten war 150 mg/kg KG und Tag stark maternaltoxisch und führte zum Tod von 3 von 22 Muttertieren, erwies sich aber als NOAEL für Entwicklungstoxizität (EPA 2005 in Begründung 2006).

In einer 2-Generationenstudie an Ratten waren bei 30 mg APFO/kg KG und Tag das Geburtsgewicht (F1 und F2) und die Lebensfähigkeit der Nachkommen (nur F1) vermindert. Die Zeit bis zur Geschlechtsreife der F1-Generation war in dieser Dosisgruppe verzögert. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität betrug 10 mg APFO/kg KG und Tag (Butenhoff et al. 2004 in Begründung 2006).

In einer neu hinzu gekommenen Studie erhielten CD-1-Mäuse vom 1. bis zum 17. Tag der Gestation 0, 1, 3, 5, 10, 20 oder 40 mg PFOA/kg KG und Tag per Schlundsonde. Am 18. Tag wurde ein Teil der Tiere untersucht, der andere Teil wurde ein weiteres Mal mit PFOA behandelt und warf seine Jungen natürlich. Die Konzentrationen von PFOA im Serum der Muttertiere am 18. Tag betragen ca. 1, 20, 45, 75, 120, 180 und 275 mg/l (abgeschätzt aus einer Abbildung), d. h. die Konzentrationen nahmen nicht proportional mit der Dosis zu. Ab 1 mg/kg KG und Tag war das absolute Lebergewicht der Muttertiere erhöht, ab 20 mg/kg KG und Tag war die maternale Körpergewichtszunahme während der Gestation stark verringert, und bei 40 mg/kg KG und Tag kam es zur Körpergewichtsabnahme. Bei den Feten wurden ab 1 mg/kg KG und Tag Ossifikationsverzögerungen beobachtet. Eine ab dieser Dosis zu beobachtende verfrühte Präputialtrennung bei männlichen Nachkommen (beschleunigte Reifung) wies einen inversen Dosis-Trend auf, weshalb die Relevanz dieses Befundes unklar ist. Ab 3 mg/kg KG war die postnatale Gewichtsentwicklung beeinträchtigt. Ab 5 mg/kg KG war die Inzidenz von komplett resorbierten Würfen erhöht und der Zeitpunkt der Augenöffnung signifikant verzögert. Ab 10 mg/kg KG und Tag war die Inzidenz der lebendgeborenen Jungtiere vermindert und die postnatale Mortalität erhöht. Bei 20 mg/kg KG und Tag war das Fetengewicht vermindert, es wurden Ossifikationsverzögerungen beobachtet, und die Häufigkeit von Pränatal-Verlusten war vermehrt. Bei 40 mg/kg KG und Tag kam es zur Resorption aller Würfe (Lau et al. 2006). Diese Effekte zeigten sich mit Ausnahme der beschleunigten Reifung der männlichen Tiere auch bei Perfluorooctansulfonsäure (PFOS), finden aber mit PFOS bei niedrigeren Dosen statt. Als Erklärungen wurde eine höhere Potenz von PFOA bzw. eine unterschiedliche Toxikokinetik beider Stoffe in den Jungtieren diskutiert. Die Autoren weisen darauf hin, dass auch bei Beendigung der Exposition der Muttertiere eine weitere Belastung der Jungtiere während der Laktation erfolgt, da der Spiegel von PFOA in der Muttermilch etwa ein Zehntel dessen im Blutplasma beträgt. Die deutlich höhere pränatale Sensitivität von Mäusen im Vergleich zu Ratten lässt sich auf die unterschiedliche Toxikokinetik von PFOA bei beiden Spezies zurückführen. So betrug der Serum-Spiegel bei erwachsenen weiblichen Ratten nach 20-tägiger Gabe von 10 mg PFOA 0,69 mg/l, bei Mäusen nach 7- oder 17-tägiger Gabe von 20 mg PFOA/kg KG aber 171–178 mg/l. Für verschiedene Endpunkte wurden von den Autoren Benchmarkdosen und deren untere Vertrauensgrenze (BMDL) berechnet. Die niedrigste BMDL05 betrug 0,616 mg/kg KG und Tag für die Ossifikationsverzögerung der Zehngliedknochen (Lau et al. 2006). Die BMDL05 würde einer Konzentration von ca. 12 mg PFOA/l Serum der Muttertiere entsprechen. Ab 5 mg/kg KG und Tag (ca. 75 mg PFOA/l Serum) wurden vermehrt Resorptionen beobachtet, ab 10 mg/kg KG und Tag (120 mg PFOA/l Serum) trat erhöhte postnatale Mortalität auf.

In einer nachfolgenden Kreuzaufzucht-Studie wurden CD-1-Mäusen vom 1. bis 17. Gestationstag Dosen von 0, 3 oder 5 mg PFOA/kg KG und Tag per Schlundsonde verabreicht. Die Jungtiere jeder Dosisgruppe wurden entweder von exponierten Müttern oder von Kontrolltieren gesäugt. Ab 3 mg/kg KG und Tag waren die absoluten und relativen Lebergewichte der Muttertiere und die relativen Lebergewichte der Nachkommen erhöht. Die Körpergewichte der Nachkommen, die von exponierten Müttern gesäugt wurden, waren am 22. Tag nach der Geburt verringert. Bei 5 mg/kg KG und Tag waren die Gewichte der Nachkommen bei der Geburt und am 22. Tag nach der Geburt verringert. Die postnatale Mortalität war bei den Nachkommen stark erhöht, deren Mütter während der Trächtigkeit 5 mg PFOA/kg KG und Tag erhielten und die von diesen Müttern auch gesäugt wurden. Der Zeitpunkt der Augenöffnung und der Beginn des Haarwuchses waren ab 3 mg/kg KG und Tag dosisabhängig verzögert, wenn die Nachkommen in utero und auch über die Muttermilch exponiert waren, bei 5 mg/kg KG und Tag ebenso bei nur in utero exponierten Tieren. Die alleinige Exposition über die Muttermilch hatte keine postnatale Entwicklungsverzögerung zur Folge. Die Autoren folgern, dass die postnatalen Effekte auf die Exposition in utero zurückzuführen sind. Allerdings trägt die Exposition über die Muttermilch auch zur postnatalen Mortalität bei. Aus einer Studie mit Expositionen während des 7.–17., 10.–17., 13.–17. und 15.–17. Gestationstags wird geschlossen, dass postnatale Effekte umso ausgeprägter sind, je früher die Exposition stattfindet. Jedoch kann nicht entschieden werden, ob dies auf eine besonders empfindliche Phase der Gestation oder auf die höhere Gesamtdosis zurückzuführen ist (Wolf et al. 2007).

An Wildtyp- und an PPAR(Peroxisomen-Proliferator-aktivierter-Rezeptor) α -knock-out-Mäusen wurde bei Gabe von 0,1 bis 20 mg PFOA/kg KG vom 1.–17. Trächtigkeitstag nachgewiesen, dass die Resorptionen (ab 5 mg/kg KG) vom PPAR α unabhängig waren. Das verzögerte Augenöffnen (ab 1 mg/kg KG) und die verzögerte postnatale Gewichtszunahme (ab 1 mg/kg KG) hängen vermutlich mit der Expression von PPAR α zusammen, obwohl auch andere Mechanismen möglich sind. Die postnatale Letalität (ab 0,6 mg/kg KG) wurde durch PPAR α vermittelt (Abbott et al. 2007).

Bei Exposition gegen 5 mg PFOA/kg KG zu verschiedenen Zeiten während der Trächtigkeit wiesen CD-1-Mäuse eine reduzierte Differenzierung der Milchdrüsen und deren weibliche Nachkommen ein verringertes Mammaepithelwachstum auf (White et al. 2007).

Eine orale pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie an **Kaninchen** ließ bis zur höchsten Dosis von 50 mg APFO/kg KG und Tag bei Gabe per Schlundsonde vom 6. bis zum 18. Trächtigkeitstag keine maternale Toxizität erkennen. Die Inzidenz an zusätzlichen Rippen oder einer 13. Rippe war in der hohen Dosisgruppe signifikant erhöht (38%); in der 5-mg/kg-Gruppe war die Inzidenz mit 30% nicht signifikant erhöht. Bei 0 und 1,5 mg/kg KG und Tag waren die Inzidenzen 16 und 20%. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität wurde mit 5 mg/kg KG und Tag abgeleitet (EPA 2005 in Begründung 2006). Informationen zu historischen Kontrolldaten sind in der Beschreibung der Studie in EPA (2005) nicht vorhanden.

Bewertung

Fruchtschädigende Wirkung. Bei weiblichen Ratten und Kaninchen kann sich in den vorliegenden Studien mit Schlundsondengabe wegen der kurzen Halbwertszeit von 3–4 Stunden im Gegensatz zum Menschen keine konstante Konzentration im Blut einstellen.

4 Perfluorooctansäure

len; daher ist ein Vergleich der Konzentrationen im Serum oder die Übertragung der äußeren Konzentrationen bzw. Dosen auch nach dem neuen Umrechnungsverfahren bei diesen Spezies nicht sinnvoll. Es müssen stattdessen die 24-Stunden-AUC (Konzentrations-Zeit-Produkte) im Blut berechnet werden. Bei Mäusen ist die Halbwertszeit von PFOA dagegen im Bereich von Tagen, deshalb kann der Serumspiegel als Vergleichsmaßstab herangezogen werden.

Der NOAEL von 10 mg/kg KG und Tag der 2-Generationenstudie mit **Ratten** entspricht einer 24-Stunden-AUC von ca. 275 mg PFOA/l × h. Damit liegt diese 24-h-AUC im Bereich der 24-h-AUC beim Menschen bei Exposition in Höhe des MAK-Werts (7 mg PFOA/l × 24 h = 168 mg PFOA/l × h). Der LOAEL mit erhöhter postnataler Mortalität entspricht 830 mg/l × h und ist damit ca. 5-fach höher.

Für entwicklungstoxische Effekte (Ossifikationsverzögerungen) bei **Mäusen** wurde eine BMDL05 von 0,616 mg/kg KG und Tag berechnet, was etwa 12 mg PFOA/l Serum entspricht. Bei etwa 75 mg/l kam es zu Fetomortalität, ab 120 mg/l zu erhöhter postnataler Mortalität. Damit ist die BMDL05 1,7-fach höher als die PFOA-Konzentration im Serum bei Exposition in Höhe des MAK-Werts (7 mg/l). Der LOAEL ist 11-fach höher.

Da bei weiblichen **Kaninchen** die Halbwertszeit von PFOA ähnlich ist wie bei weiblichen Ratten, wird analog für den NOEL bei Kaninchen eine 24-h-AUC von 138 mg PFOA/l × h abgeschätzt. Diese liegt etwas unter der 24-h-AUC für den Menschen bei Exposition in Höhe des MAK-Werts. Bei 10-fach höheren Dosierungen fanden sich erhöhte Inzidenzen an Variationen, die bei diesem Kaninchenstamm auch spontan auftreten.

Da alle NOAEL inneren Belastungen entsprechen, die bei Exposition in Höhe des MAK- oder BAT-Werts auftreten, und aufgrund der Struktur- und Wirkungsanalogie zu PFOS (Schwangerschaftsgruppe B) werden PFOA und ihre Salze der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet.

Literatur

- Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ, Lau C (2007) Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicol Sci* 98: 571–581
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2010) MAK- und BAT-Werte-Liste 2010. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 46, Wiley-VCH, Weinheim
- Hinderliter PM, DeLorme MP, Kennedy GL (2006) Perfluorooctanoic acid: relationship between repeated inhalation exposures and plasma PFOA concentration in the rat. *Toxicology* 222: 80–85
- Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB, Strynar MJ (2006) Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci* 90: 510–518
- White SS, Calafat AM, Kuklennyk Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ, Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C, Fenton SE (2007) Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicol Sci* 96: 133–144
- Wolf CJ, Fenton SE, Schmid JE, Calafat AM, Kuklennyk Z, Bryant XA, Thibodeaux J, Das KP, White SS, Lau CS, Abbott BD (2007) Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures. *Toxicol Sci* 95: 462–473

abgeschlossen am 01.10.2010