

# Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen – Forschungsaktivitäten des BfR und die neue EFSA-Bewertung

Ulrike Pabel, BfR

## PFOS

## PFOA

Tolerierbare tägliche Aufnahme (TDI) 2008:

150 ng/kg Körpergewicht

1500 ng/kg Körpergewicht (KG)



## TWI 2018

**13 ng/kg KG**

**6 ng/kg KG**

TDI 2018 wäre:

≈ 1,8 ng/kg KG

≈ 0,8 ng/kg KG

# Stellungnahme zu PFOS und PFOA, EFSA 2018

## SCIENTIFIC OPINION



ADOPTED: 22 March 2018

doi: 10.2903/j.efsa.2018.5194

**Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food**



UNIT on Biological Hazards and Contaminants (BIOCONTAM)

EFSA/CONTAM/3503

**Minutes of the expert meeting on perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food assessment**

~~Article 30 of Regulation 178/2002~~

EFSA – ECHA – BfR - Danish EPA - RIVM

(Agreed on 10 December 2018)

### **Explanatory note:**

Due to the nature of the scientific **uncertainties** ...and ..., the **conclusions** of this assessment **will be reviewed** in parallel with the finalisation of the EFSA scientific opinion on ... perfluoroalkylated substances **other than PFOS and PFOA** ...December 2019. Until such time, the conclusions and derived tolerable weekly intakes shall be considered **provisional**.

# PFAS

(Per- und Polyfluorierte Alkylsubstanzen)

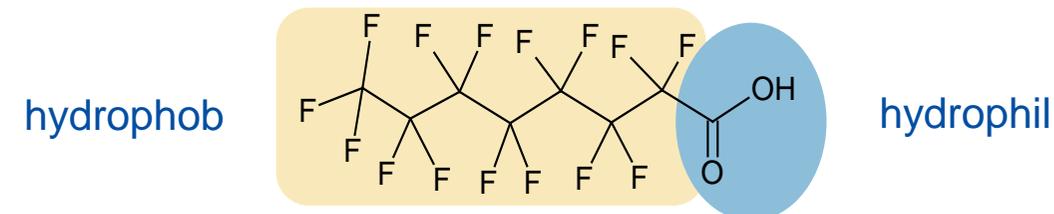
➔ ca. 4000 Verbindungen mit definierter chemischer Struktur  
[https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical\\_lists/pfasmaster](https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical_lists/pfasmaster)

In der Presse/allg.  
Sprachgebrauch  
auch PFT oder PFC

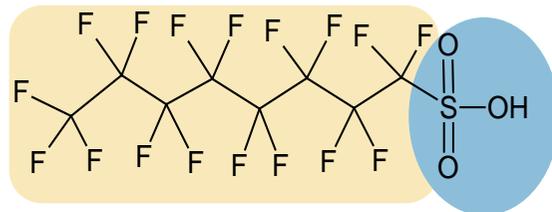
## Nicht-Polymere

### Perfluorierte Alkylsubstanzen

- .....
- **Perfluoralkylsäuren**
  - **Perfluorcarbonsäuren (z.B. PFOA)**



- **Perfluorsulfonsäuren (z.B. PFOS)**



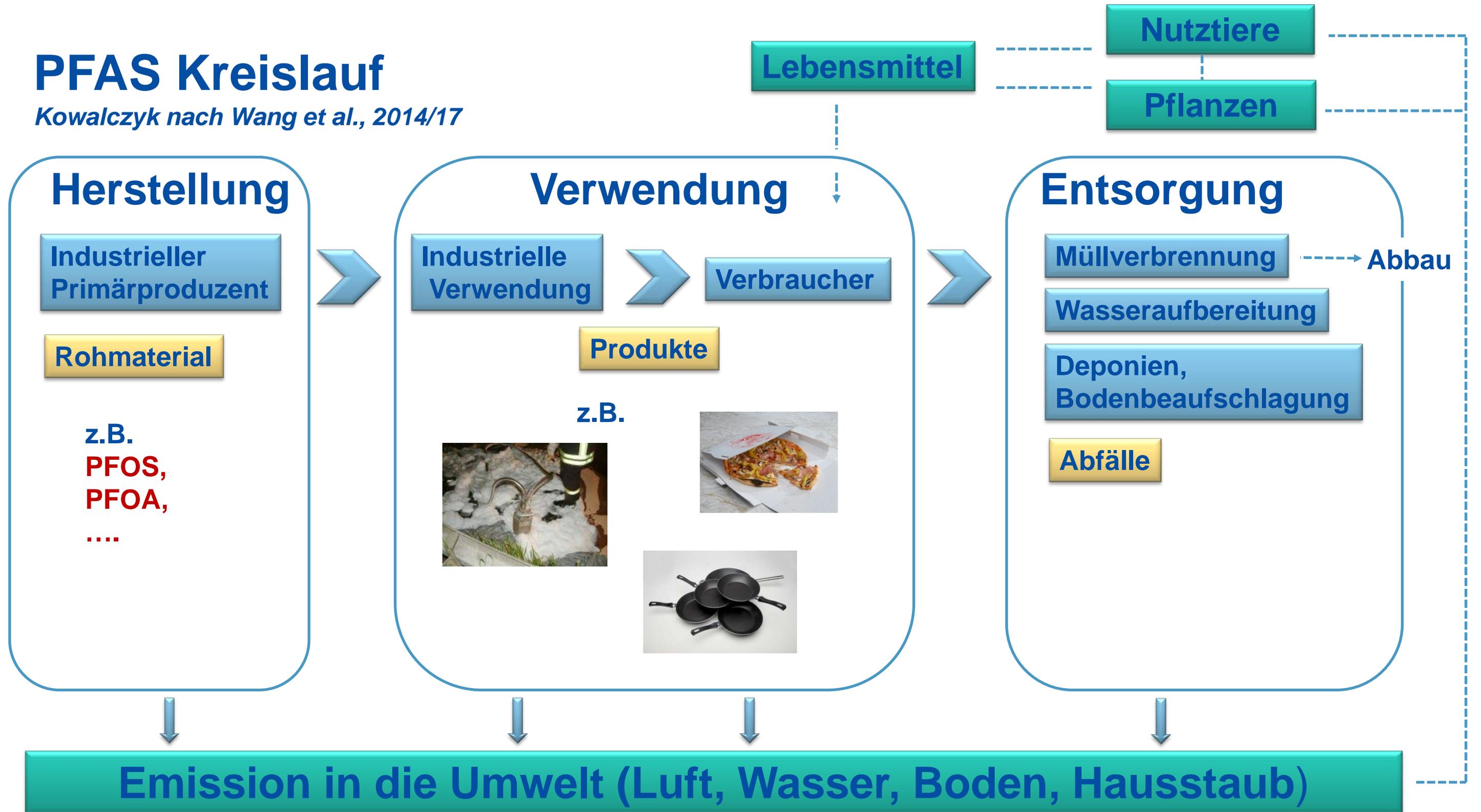
### Polyfluorierte Alkylsubstanzen

## Polymere

- **Fluorpolymere** (Bsp. Teflon)
- **Perfluorpolyether**
- **Polymere mit fluorierten Seitenketten**

# PFAS Kreislauf

Kowalczyk nach Wang et al., 2014/17



# PFAS, Eigenschaften und Toxikokinetik

- Hohe biologische, chemische und thermische Stabilität
- Ferntransport über Luft und Wasser
- Potential zur Biomagnifikation
  
- Bindung an protein- und fettreiches Gewebe
- Verteilung im Körper über Plasmaproteine
- Übergang in Fötus und Muttermilch
- Kein Metabolismus
- Geringfügige Ausscheidung, zum Teil lange Halbwertszeiten beim Menschen

**PFOS 5,4 Jahre**

**PFOA 3,8 Jahre**

- Substanzspezifische Unterschiede, große Speziesunterschiede

# PFAS, Eigenschaften und Toxikokinetik

## Halbwertszeiten ( $T_{1/2}$ ) in Serum/Plasma

Spezies	PFBS		PFHxS		PFOS		PFBA		PFHxA		PFHpA		PFOA		PFNA	
	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M	W	M
Ratte	4,0 h	4,5 h		29d	62-71d	38-41d	1,0-1,8h	6-9h	0,4-0,6h	1,0-1,6h			2-4h	4-6d	1,4d	31d
Maus			25-27d	28-30d	31-38d	36-43d	3h	12h					17d	19d	26-68d	34-69d
Affe	3,5d	4d	87d	141d	110d	132d	1,7d		2,4-19h	0,2-1,5d			30d	21d		
Schwein	43d		2a		1,7a				4,1d		74d		236d			
Mensch	28d		8,5a		5,4a		3d		32d		1,2-1,5a		2,3-3,8a		2,5-4,3a	

Halbwertszeiten im Bereich von Jahren  
 — Stunden  
 — Tagen

PFBS: Perfluorbutansulfonsäure, PFHxS Perfluorhexansulfonsäure, PFBA: Perfluorbutansäure, PFHxA Perfluorhexansäure, PFNA Perfluornonansäure

# Ableitung der TWI-Werte EFSA 2008/2018, was ist neu?

## EFSA 2008, TDI-Ableitung

Tierstudie



Referenzwert  
NOAEL / BMDL<sub>10</sub> aus der Dosis-  
Wirkungsbeziehung

Assessmentfaktoren

**TDI**

## EFSA 2018, TWI-Ableitung

epidemiologische Studien



BMDL<sub>5</sub>

Toxikokinetische Modellierung

**TWI**

# Toxikologie PFOS, PFOA

## ➤ Geringe akute Toxizität

PFOA LD<sub>50</sub> 250 bis 680 mg/kg KG

PFOS LD<sub>50</sub> 250 bis 580 mg/kg KG

## ➤ Subchronische/chronische Toxizität

### • Lebertoxizität

**PFOA** BMDL<sub>10</sub> 0,3 mg/kg KG pro Tag (erhöhtes Lebergewicht)  
Assessmentfaktor 200, früherer **TDI EFSA 2008: 1500 ng/kg KG/d**

### • Störung des Schilddrüsenhormonhaushaltes und des Fettstoffwechsels

**PFOS** NOAEL 0,03 mg/kg KG pro Tag  
Assessmentfaktor 200, früherer **TDI EFSA 2008: 150 ng/kg KG/d**

• **Reproduktionstoxisch im Tierversuch**, Einstufung als „wahrscheinlich reproduktionstoxisch“ Kategorie 1B

• **Kanzerogenität im Tierversuch**, Einstufung als „vermutlich kanzerogen“, Kategorie 2

• **Keine Genotoxizität**

• **Immuntoxizität**

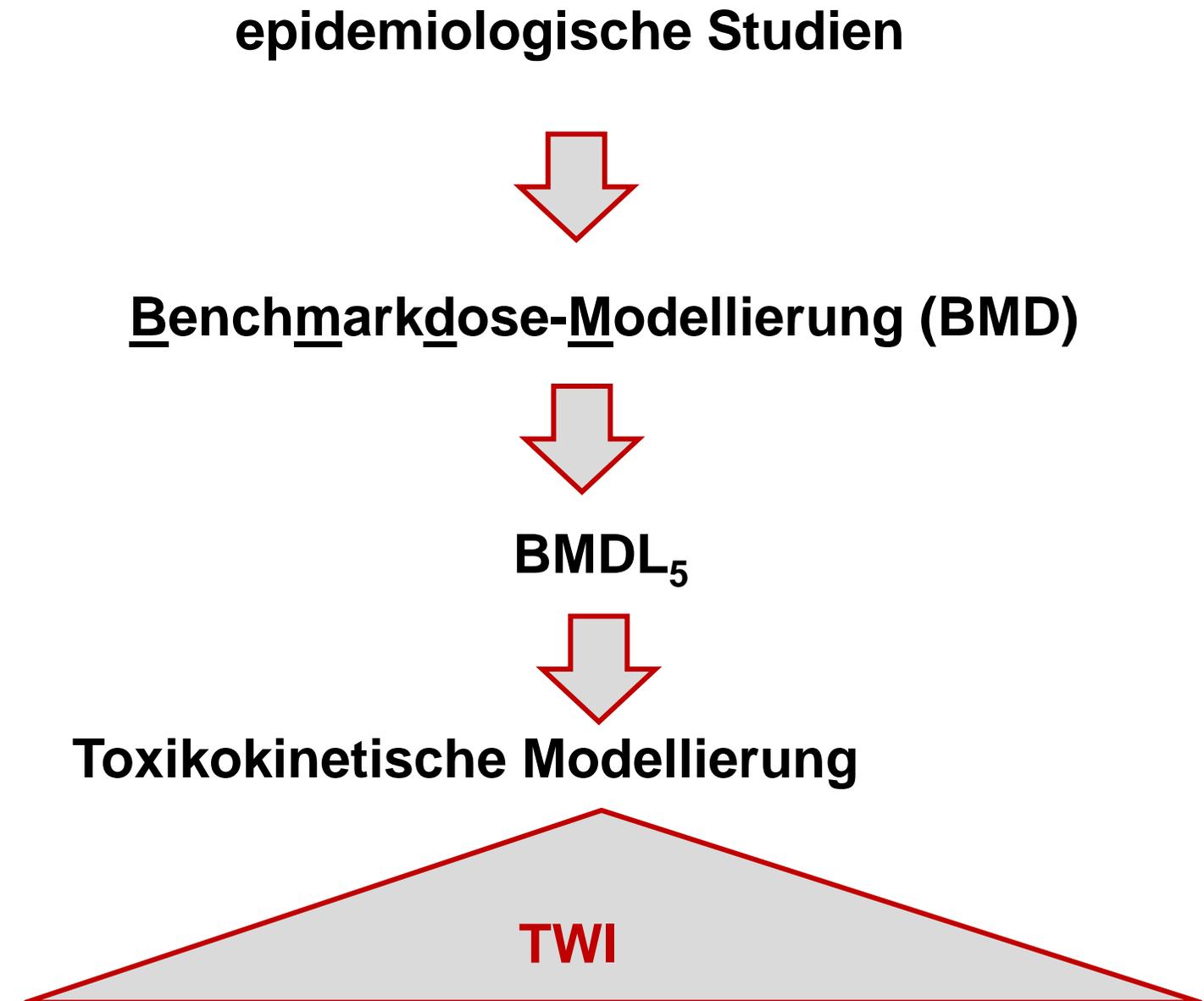
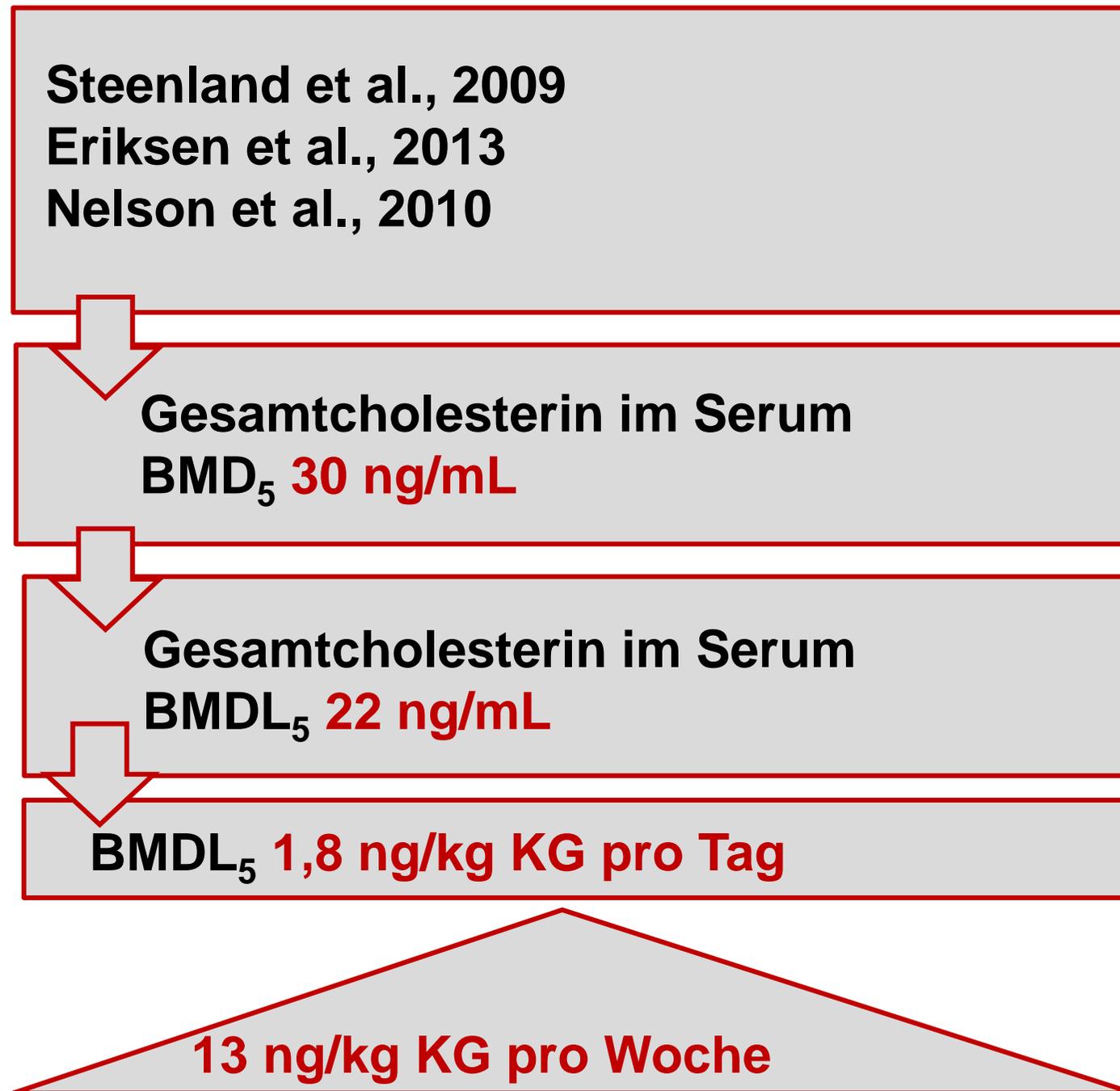
# Ableitung der TWI-Werte EFSA 2008/2018, was ist neu?

- Ableitung basiert auf Ergebnissen aus epidemiologischen Studien
- Kritische Korrelationen
  - PFOS und PFOA:**
    - Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels im Serum
  - PFOS:**
    - Verminderung der Immunantwort auf bestimmte Impfungen bei Kindern
  - PFOA:**
    - Höhere Prävalenz für hohe Serumspiegel eines Leberenzym (Alanintransferase)
- Ableitung kritischer Serumkonzentrationen an PFOS/PFOA aus epidemiologischen Studien (BMDL<sub>5</sub>-Werte)
- Übersetzung der BMDL<sub>5</sub>-Werte mittels toxikokinetischer Modellierung in externe Aufnahmemengen (TDI/TWI-Werte)

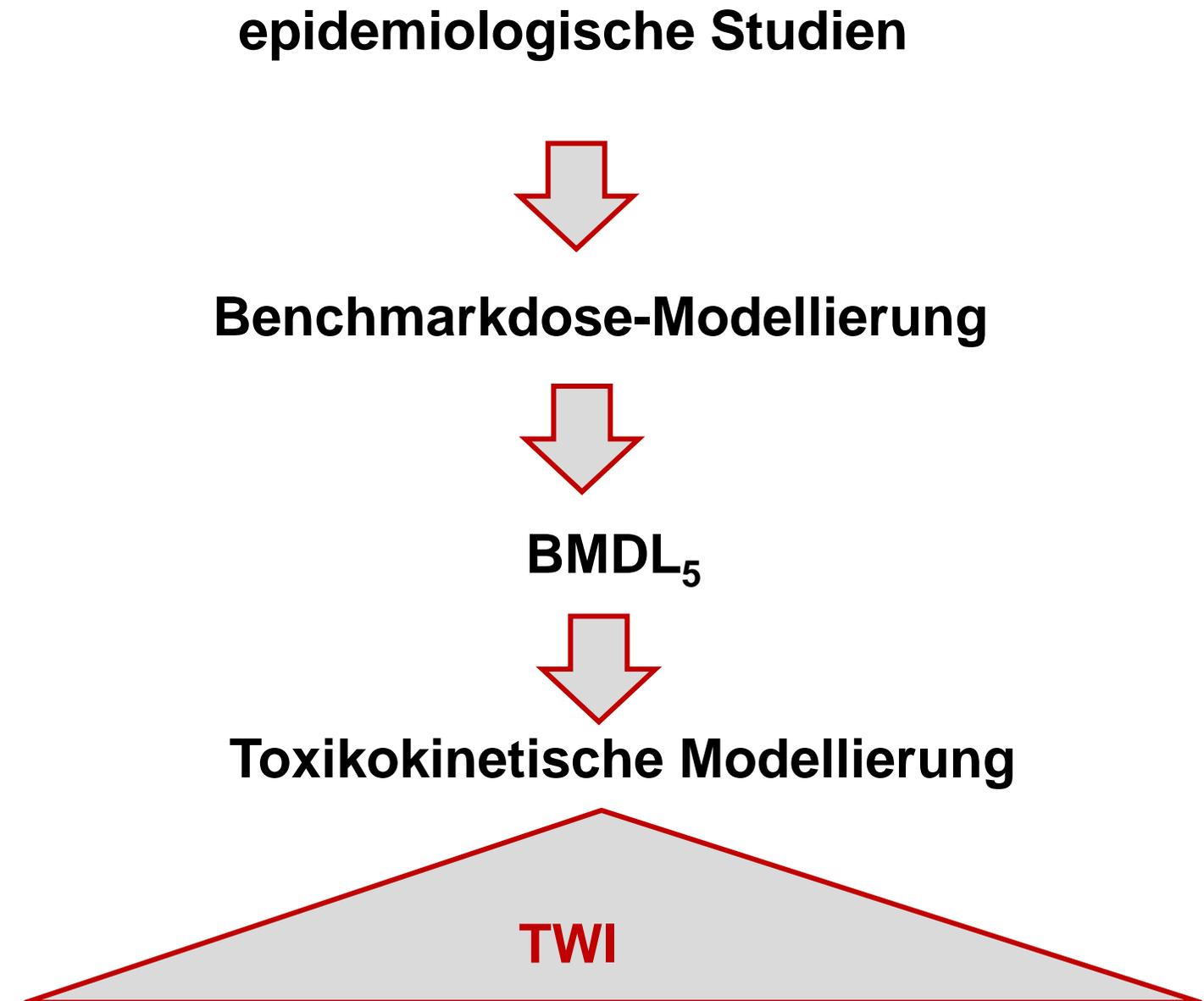
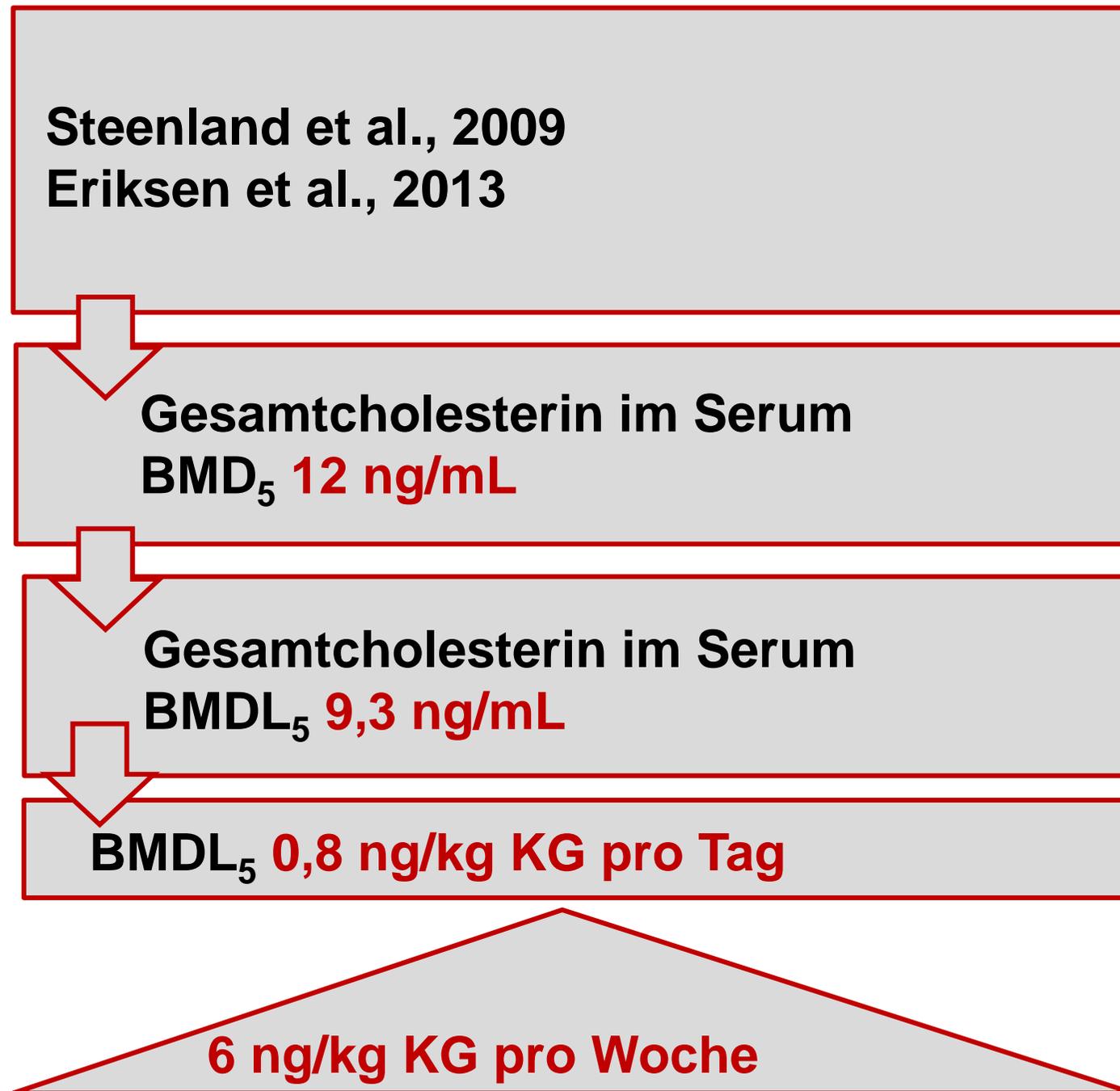
## Ableitung der TWI-Werte 2018, was ist neu?

- Ableitung der TWI-Werte basierend auf Ergebnissen **epidemiologischer Studien**, bei denen ein Zusammenhang zwischen der **Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels** im Serum und den PFOS/PFOA-Gehalten im Serum beobachtet wurde (als einen Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen)
- Cholesterin ist einer der bekannten Risikofaktoren (wie Alter, Rauchen, Blutdruckerhöhung), die das **Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung** (z.B. Herzinfarkt) mitbestimmen
- bisher liegen **keine** Studiendaten vor, die tatsächlich eine eindeutige Erhöhung dieser Erkrankungen in besonders stark exponierten Bevölkerungsgruppen gezeigt haben

# PFOS - TWI-Ableitung EFSA 2018



# PFOA - TWI-Ableitung EFSA 2018



# Exposition – Gehalte in Lebensmitteln

- Auswertung von Gehaltsdaten 2007 bis 2015
- Daten zum großen Teil aus Deutschland
- Zwei Betrachtungen:
  - Daten unterhalb LOD/LOQ = 0 (Lower Bound, LB)
  - Daten unterhalb LOD/LOQ = LOD/LOQ (Upper Bound, UB)



	Anzahl untersuchter Proben	% < LOD/LOQ
PFOS	10 889	74
PFOA	10 522	91
Gesamt	21 411	83

# Exposition – Gehalte in Lebensmitteln

	Mittelwerte <b>PFOS</b> , µg/kg		Mittelwerte <b>PFOA</b> , µg/kg	
	LB	UB	LB	UB
<b>Fleisch und Fleischprodukte (ohne Innereien)</b>	28,6 (0,55)	29,1 (0,75)	0,80 (0,1)	1,63 (0,34)
<b>Fisch und Meeresfrüchte Fischfleisch</b>	2,08	2,59	0,18	0,89
<b>Milch und Milchprodukte</b>	0,003	0,21	0,02	0,21
<b>Eier und Eiprodukte</b>	0,26	0,51	0,11	0,40
<b>Gemüse (Karotten, Salat, Spinat)</b>	0,01	0,18	0,006	0,21
<b>Früchte (Äpfel, Orangen)</b>	0,02	0,22	0,005	0,3
<b>Trinkwasser</b>	0,0004	0,003	0,009	0,01



Quelle: Fotolia

PFOS 2 % > LOD/LOQ  
PFOA 1 % > LOD/LOQ



PFOS 12 % > LOD/LOQ  
PFOA 22 % > LOD/LOQ

# Exposition – welche Lebensmittel tragen am meisten bei?

## PFOS

- Fisch und Meeresfrüchte (bis zu 86% bei Erwachsenen)
- Fleisch und Fleischprodukte (bis zu 52% bei Älteren)
- Ei und Eiprodukte (bis zu 42 % bei Kindern)



## PFOA

- Milch und Milchprodukte (bis zu 86 % bei Kleinkindern)
  - aber: basiert auf wenigen Proben mit hohen Gehalten, restl. unterhalb LOD/LOQ
  - Hot spots?
- Trinkwasser (bis zu 60 % bei Kindern)
- Fisch und Meeresfrüchte (bis zu 56% bei sehr Betagten)



➤ **Diese Aussagen sind noch mit erheblichen Unsicherheiten verbunden!**

# Exposition – Ergebnis und Risikocharakterisierung

	PFOS, ng/ kg KG (LB)		PFOA, ng/ kg KG (LB)	
Altersgruppe	Mittlere Verzehrmengen	Hohe Verzehrmengen	Mittlere Verzehrmengen	Hohe Verzehrmengen
	pro Woche		pro Woche	
Säuglinge	1,89	8,33	3,78	14,26
Kleinkinder	5,39	14,63	9,45	21,00
Kinder	4,09	10,99	6,44	12,74
Jugendliche	4,84	8,40	4,67	9,31
Erwachsene	3,50	8,82	2,10	4,55
Ältere	5,60	13,72	1,89	4,27
Sehr Alte	4,83	11,83	1,96	4,76
	Überschreitung des TWI von 13 ng/kg KG		Überschreitung des TWI von 6 ng/kg KG	

# EFSA 2018, Fazit

- *„...a considerable proportion of the (European) population exceeds the established TWIs for PFOS and PFOA“*
- *„...at constant intake rates it will take many years to build up a plasma concentration corresponding to the derived BMDLs“*
- *„The **exceedances** of the TWIs for PFOS and PFOA at LB estimates are of **concern**“*
- *„... the present exposure assessment is **highly uncertain**“*
- *„... BMD modelling was performed on risk factors for disease rather than disease“*

# Unsicherheiten...offene Fragen....Forschungsbedarf

- Frage eines tatsächlichen ursächlichen Zusammenhangs zwischen der PFOS und PFOA-Aufnahme und der Erhöhung des Gesamtcholesteringehaltes im Blut
- Gesundheitlichen Relevanz dieses Effektes (Adversität)?
- Unsicherheiten in der Expositionsschätzung zu PFOS/PFOA
- Bedarf zur Verbesserung der Datenlage zur Schätzung der inneren Exposition in Deutschland / repräsentative Erhebung in der Bevölkerung
- Bewertung von Mischungseffekten?
- Exposition gegenüber Vorläuferstoffen

# Aktivitäten und Forschungsprojekte am BfR

## ➤ **Chemikalienbewertung**

Gesundheitliche Bewertung im Rahmen der Chemikalienverordnung zur Regulierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung (REACH)

## ➤ **Materialien für den Lebensmittelkontakt**

BfR-Empfehlungen zu Materialien für den Lebensmittelkontakt (Papiere, Kartons), Ableitung von Einsatzbeschränkungen

## ➤ **Toxikologie**

Forschungsprojekte zu molekularen Wirkmechanismen

## ➤ **Analytik**

Neue Aufgabe für das Nationale Referenzlabor Dioxine und PCB  
Methodenentwicklung, Durchführung von Ringversuchen, Schulungen und Workshops

## ➤ **Exposition**

BfR-MEAL-Studie (Mahlzeiten für die Expositionsschätzung und Aanalytik von Lebensmitteln)

## ➤ **Transfer:**

Transfer Boden/Pflanze, Pflanze/Nutztier

PFAS-“Vorläuferstoffe“

Toxikokinetik in Nutztieren / toxikokinetische Modellierung

# Projekt PROSPeCT - PF<sub>A</sub>A and Precursors Soil Plant Contamination

Untersuchungen zum Sorptions- u. Transferverhalten von PF<sub>A</sub>A sowie ausgewählten Vorläufersubstanzen (Präkursoren) im Wirkungspfad Boden-Nutzpflanze

BWPLUS Projekt Umweltministerium Baden-Württemberg

U N I K A S S E L  
V E R S I T Ä T

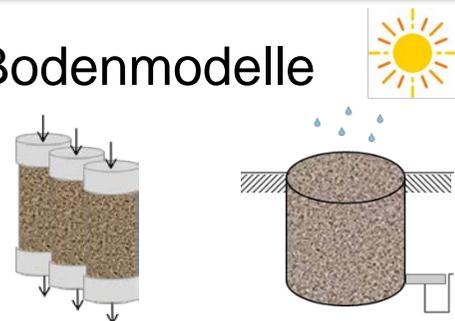


Landwirtschaftliches Technologiezentrum  
Augustenberg

1. Untersuchungen zum Sorptions- und Verlagerungspotential im Boden
2. Quantifizierung der Aufnahme und Verteilung in der Pflanze
3. Ableitung von Transferfaktoren
4. Erarbeitung eines Simulationsmodells zum Umweltverhalten von PFAS im Wirkungspfad Boden-Pflanze



Bodenmodelle

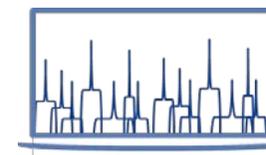


Freilandversuche



Quelle: Vecteezy.com

Analytik



Modellierung

# Fütterungsstudie zum Transfer von PFAS aus dem Futter in Hühnerei



- Ergebnisse früherer Untersuchungen: Transferfaktoren Futter / Hüherei > 100 % für einige PFAS
- These: Sind im Futter „Vorläufersubstanzen“ vorhanden, die im Hühnerei als PFOS oder PFHxS nachweisbar sind?

## Verhältnis von PFAS – Aufnahme mit dem Futter zu PFAS – Ausscheidung im Hühnereiweiß

Substanz	Transferfaktor Futter / Eiweiß (%)	Apparente Halbwertszeit (Tage)
PFOS	<b>182</b>	4.5
PFOA	39	4.6
PFHxS	<b>111</b>	7.8
PFHxA	2.6	N/A
PFHpA	1.7	N/A
PFBS	4.8	1.7

Erweiterung des PFAS-  
Analytenspektrums

Perfluoralkylsäuren +  
Vorläuferstoffe  
using  
**Total Oxidizable Precursor  
Method (TOP Assay)**  
+  
UHPLC-MS/MS

Dissertation Kowalczyk 2013,

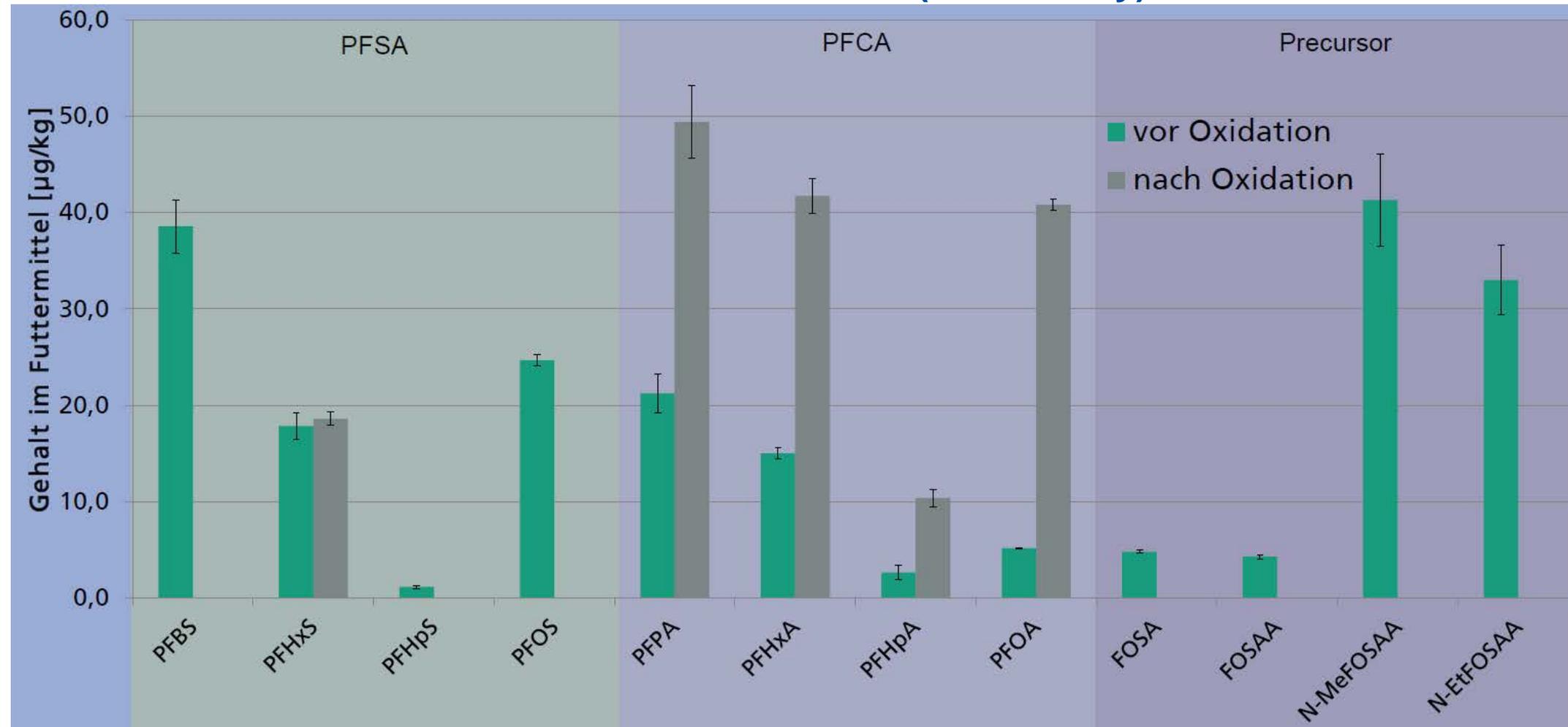
<https://www.bfr.bund.de/cm/350/uebergang-von-perfluoroctansaeure-pfoa-und-perfluoroctansulfonsaeure-pfos.pdf>

# Fütterungsstudie zum Transfer von PFAS aus dem Futter in Hühnerei

Kooperation BfR/Fraunhofer IME



## PFAS Konzentration vor und nach der Oxidation (TOP-Assay)



Göckener, Fraunhofer IME 2014



**DANKE!**

Dr. Monika Lahrssen-Wiederholt

PD Dr. Klaus Abraham, Dr. Ulrike Bernauer,

Dr. Thorsten Buhrke, Dr. Oliver Lindtner,

Dr. Anja Lüth, Dr. Jorge Numata

Dr. Janine Kowalczyk

Dr. Hans Mielke

PD Dr. Robert Pieper

PD Dr. Ralph Pirow

Dr. Jutta Tentschert

Dr. Thomas Schendel

PD Dr. Thomas Schulz

PD Dr. Sebastian Zellmer



Bundesinstitut für Risikobewertung

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Str. 8-10 • 10589 Berlin

Tel. 030 - 184 12 - 0 • Fax 030 - 184 12 – 99 0 99

bfr@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de