

Perfluorierte Tenside: Toxikologie

Detlef Wölfle

Toxikologische Bewertungen: PFOA, PFOS

• PFOA

- COT Statement (2006): $TDI = 3 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$
- ECBI/18/06 Health Classification (2006): Repr.Cat.2; R61
- EFSA Opinion: 9th List of Substances (2005)
- U.S. EPA SAB Draft Review (2006)

• PFOS

- COT Statement (2006): $PTDI = 0,3 \mu\text{g}/\text{kg KG}/\text{Tag}$
- ECBI/24/05 Classification Proposal (2005): Repr.Cat.2; R61
- Kemi Working Draft Risk Profile (2006): POP
- OECD Hazard assessment (2002)

Pharmakokinetik: PFOA - PFOS

PFOA:

- gut resorbiert
- in Serum und Leber:
Bindung an Plasmaproteine
- plazentagängig
- nicht metabolisiert

• Serum-Halbwertszeiten:

- **Ratte**

weibl.	3 – 16 Std.
männl.	6 – 8 Tage
- **Affe**

weibl.	21 Tage
männl.	33 Tage
- **Mensch** 1400 Tage

PFOS:

• Serum-Halbwertszeiten:

- **Ratte**

männl.	> 90 Tage
--------	-----------
- **Affe**

weibl.	110 Tage
männl.	132 Tage
- **Mensch** 1800 Tage
- Bioakkumulation in der Nahrungskette (Fisch)

Sub/chronische Toxizität: PFOA - PFOS

PFOA:

- **Ratte** (13 Wochen)
 - Leber: Peroxisomenproliferation, Hypertrophie, hepatozell. Nekrosen
- **NOAEL: 0,6 mg/kg KG//Tag**

- **Cynomolgus Affe** (6 Monate)
 - ↑ Lebergewicht, Toxizität
- **LOAEL: 3 mg/kg KG/Tag**

PFOS:

- **Ratte** (14 Wochen)
 - Leber: (Peroxisomenproliferation) Hypertrophie, Vakuolisierung
- **NOAEL: 0,4 mg/kg KG//Tag (Lebergew.)**
- **NOAEL: ~0,15 mg/kg KG//Tag (m/f)***
[*COT]

- **Cynomolgus Affe** (6 Monate)
 - Mortalität bei 0,75 mg/kg KG/Tag
 - ↓ T3, ↑TSH; ↓ HDL: **0,15 mg/kg KG/Tag**
- **NOAEL : 0,03 mg/kg KG/Tag**

Mutagenität, Kanzerogenität: PFOA - PFOS

PFOA:

- kein erbgutveränderndes Potential

- **Adenome** in Ratten (nur m):

bei 14 mg/kg KG/Tag

Leber

Hoden (Leydigzellen)

Pankreas

Tumorpromotion:

PPAR α

Aromatase-Induktion

Cholecystokinin

PFOS:

- kein erbgutveränderndes Potential

- **Adenome** in Ratten

1,4 mg/kg KG/Tag

Leber (m + w)

Schilddrüse (m)

- Epidemiologie:

Blasentumore?

Exposition?

Reproduktionstoxizität und Entwicklung: PFOA – PFOS

2-Generationsstudie (*Ratte*)

PFOA:

kein Effekt auf Reproduktion

↓ Körpergewicht,
↑ Leber-, Nierengewicht (F1, m):

➤ **LOAEL:** 1 mg/kg KG/Tag

PFOS:

• kein Effekt auf Reproduktion

• ↓ KG-Zunahme:

➤ **NOAEL:** 0,1 mg/kg KG/Tag (F0+F1, f; F2)

➤ **NOAEL:** 0,4 mg/kg KG/Tag (F1, m)

Bewertung: PFOS

(Stellungnahme des BfR, 27. Juli 2006)

Ableitung einer tolerierbaren Aufnahmemenge

Relevante NOAEL-Werte:

- 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag (2-Generationsstudie, Ratte)
- 0,15 mg/kg Körpergewicht/Tag (6 Monatsstudie, Affe)

Unsicherheitsfaktoren:

- 100 für Unterschiede zwischen den Spezies und einzelnen Individuen
- 10 zur Berücksichtigung der langen Halbwertszeit beim Menschen

Tolerierbare Aufnahme von PFOS (vorläufig):

- 0,1 µg/ kg Körpergewicht/Tag
- 6 µg / Person (60 kg)/Tag

Perfluoralkylcarbonsäuren

	PFHxA	PFOA	PFDA
	(mg/kg KG/Tag)		
↓ foetales KG			
Ratte	> 300	< 1,0	-
Maus	-	3,0	0,1/1,0
Leber			
↑ Gew.: Ratte	150	0,6	-
Maus	100	2,5	-
↑ PP: Maus	84	0,8	-
	Halbwertszeit		
Elimination: Ratte	2 – 6 Std.	3 – 16 Std. (♀)	29 – 59 Tage (♀)
	(♂♀)	6 – 8 Tage (♂)	22 – 40 Tage (♂)

8-2 FTOH – Entwicklungsstudie

Orale Einmalgabe (30 mg/kg KG/Tag) an Mäusen (GD 8):

Reduzierte Viabilität

erhöhtes Lebergewicht

Neuralrohrdefekte

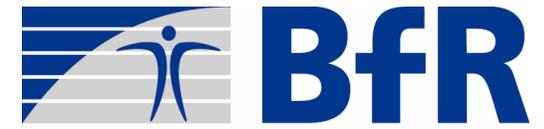
Anstieg der PFOA-Körperlast in Maus-Foeten

(10-70 ng PFOA/g: GD 9 bis GD 18)

Henderson & Smith (2007) Toxicological Sciences 95: 452-461

Toxikologie: Zusammenfassung

- Generelle toxische Wirkungen:
 - Leber (↑Gewicht, Hypertrophie),
 - ↓ Körpergewicht (bzw. KG-Zunahme)
 - ↓ Überleben der Nachkommen
- PFOS stärker toxisch als PFOA
- kürzerkettige PFT : schnellere Elimination, geringere Toxizität
- FTOH-Metabolismus zu PFOA...
- Bewertung von PFT-Gemischen: viele Datenlücken



Risiken erkennen – Gesundheit schützen

DANKE FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT

PD Dr. D. Wölfle

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin • www.bfr.bund.de

Tel. 030 - 84 12 - 34 19 • Fax 030 - 84 12 - 37 63

d.woelfle@bfr.bund.de