

TEXTE

128/2023

Abschlussbericht

Literaturrecherche und Auswertung vorhandener toxikologischer Daten als Grundlage zur Ableitung von Trinkwasserleitwerten für PFAS

von:

Dr. Alexandra Polcher, Dr. Maren Krause, Dr. Radka Prichystalova, Jennifer Kurzke, Marco Rahm, Tracy Greene, Linda Dell, Dr. Meera Cush, Lori Crawford, Louise Fortunato, Jenny Butcher, Dr. Nataliya Kitsera, Sara Grundén, Dr. Thomas Rücker

Ramboll Deutschland, München

Dr. Jens-Uwe Voss

Toxikologische Beratung, Müllheim/Baden

Herausgeber:

Umweltbundesamt

TEXTE 128/2023

Projektnummer 170824

FB001260

Abschlussbericht

Literaturrecherche und Auswertung vorhandener toxikologischer Daten als Grundlage zur Ableitung von Trinkwasserleitwerten für PFAS

von

Dr. Alexandra Polcher, Dr. Maren Krause, Dr. Radka
Prichystalova, Jennifer Kurzke, Marco Rahm, Tracy Greene,
Linda Dell, Dr. Meera Cush, Lori Crawford, Louise Fortunato,
Jenny Butcher, Dr. Nataliya Kitsera, Sara Grundén, Dr.
Thomas Rücker
Ramboll Deutschland, München

Dr. Jens-Uwe Voss
Toxikologische Beratung, Müllheim/Baden

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Impressum

Herausgeber

Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
buergerservice@uba.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

[f/umweltbundesamt.de](https://www.facebook.com/umweltbundesamt.de)

[t/umweltbundesamt](https://www.twitter.com/umweltbundesamt)

Durchführung der Studie:

Ramboll Deutschland GmbH
Werinherstrasse 79
851541 München

Abschlussdatum:

November 2022

Redaktion:

Fachgebiet II 3.6
Jochen Kuckelkorn, Dr. Alexander Eckhardt

Publikationen als pdf:

<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen>

ISSN 1862-4804

Dessau-Roßlau, September 2023

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

Kurzbeschreibung: Literaturrecherche und Auswertung vorhandener toxikologischer Daten als Grundlage zur Ableitung von Trinkwasserleitwerten für PFAS

Per- und Polyfluoralkylsubstanzen (PFAS) sind eine große Gruppe von Substanzen, die aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaften seit vielen Jahren weit verbreitet in Produkten eingesetzt werden. PFAS sind nicht leicht abbaubar und können jahrzehntelang in der Umwelt verbleiben. Sie wurden in der Umwelt und bei Menschen in ganz Europa gefunden. Die Exposition von PFAS durch das Trinkwasser ist aufgrund möglicher gesundheitsschädlicher Auswirkungen von besonderer Bedeutung. Im Jahre 2020 wurde die Richtlinie (EU) 2020/2184 des Europäischen Parlaments und des Rates über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch verabschiedet. Unter anderem wurde der neue Parameter „Summe PFAS“ als Summe von 20 perfluorierten Carbon- und Sulfonsäuren mit einer Kettenlänge von 4 bis 13 Kohlenstoffatomen mit einem Parameterwert von 0,1 µg/l definiert. Bereits 2020 hat die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) für vier einzelne PFAS-Stoffe eine tolerierbare wöchentliche Aufnahme (TWI) von 4,4 ng/kg Körpergewicht abgeleitet. Dieser Wert würde zu einer Trinkwasserkonzentration führen, die deutlich unter dem oben genannten Parameterwert der Trinkwasserrichtlinie und den bisher in Deutschland gültigen Werten liegt. Ziel dieses Projektes war es, die verbleibenden 16 PFAS durch Literaturrecherchen zu toxikologischen und epidemiologischen Daten zu bewerten, indem Grundlagen für die Ableitung von Trinkwasserleitwerten identifiziert wurden. Für die vier von der EFSA bewerteten PFAS wurde ein Literaturscreening auf potenziell neue toxikologische und epidemiologische Daten durchgeführt, die der EFSA-Bewertung widersprechen könnten. Außerdem wurde eine mögliche Gruppierung und Bewertung von PFAS nach dem Konzept der relativen Potenzfaktoren untersucht sowie toxikologische und epidemiologische Daten zu vier alternativen PFAS, die nicht unter den Parameter „Summe PFAS“ entsprechend der Richtlinie (EU) 2020/2184 fallen.

Abstract: Literature review and assessment of available toxicological data for PFAS

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are a large group of substances that have been widely used in articles since many years due to their unique properties. PFAS are not easily degradable and can remain in the environment for decades. They have been found in the environment and humans across Europe. Exposure to PFAS through drinking water is of significant concern due to potential adverse health effects. In 2020 the "Directive (EU) 2020/2184 of the European Parliament and of the Council on the quality of water intended for human consumption" was adopted. Among other things, the new parameter "sum of PFAS" was defined as the sum of 20 perfluorinated carboxylic and sulfonic acids with a chain length of 4 to 13 carbon atoms with a parameter value of 0.1 µg/L. In 2020, the European Food Safety Authority (EFSA) defined a tolerable weekly intake (TWI) of 4.4 ng/kg body weight for four individual PFAS. This value would lead to a drinking water concentration well below the above parameter value of the Drinking Water Directive and the values previously valid in Germany. The aim of this project was to evaluate the remaining 16 PFAS by conducting literature searches on toxicological and epidemiological data that can be used as basis for the derivation of drinking water limit values. For the four PFAS assessed by EFSA a literature screening on potentially new toxicological and epidemiological data that might contradict with the EFSA assessment was conducted. Also, a possible grouping and the evaluation of PFAS according to the concept of relative potency factors was assessed as well as toxicological and epidemiological data for four alternative PFAS that are not subject to the parameter sum of PFAS of Directive (EU) 2020/2184.

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund und Zielsetzung	32
2	Methodik	34
2.1	Literaturscreening	34
2.1.1	Literaturrecherchen für einzelne PFAS	34
2.1.2	Literaturrecherche zu relativen Potenzfaktoren	35
2.2	Auswertung toxikologischer und epidemiologischer Studien zu einzelnen PFAS-Stoffen ...	35
2.2.1	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren	36
3	Toxikologische Bewertung von Perfluorbutansäure (PFBA)	37
3.1	Chemische und physikalische Informationen	37
3.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	38
3.3	Toxikokinetik	40
3.3.1	Tierdaten	40
3.3.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	40
3.3.1.2	Neue Daten	40
3.3.2	Humandaten	40
3.3.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	40
3.3.2.2	Neue Daten	40
3.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	41
3.4.1	Relevante Tierdaten	41
3.4.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	41
3.4.1.2	Neue Daten	42
3.4.2	Relevante Humandaten	43
3.4.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	43
3.4.2.2	Neue Daten	43
3.5	Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	44
4	Toxikologische Bewertung von Perfluoropentansäure (PFPeA)	45
4.1	Chemische und physikalische Informationen	45
4.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	46
4.3	Toxikokinetik	46
4.3.1	Tierdaten	46
4.3.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	46

4.3.1.2	Neue Daten	46
4.3.2	Humandaten	47
4.3.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	47
4.3.2.2	Neue Daten	47
4.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	47
4.4.1	Relevante Tierdaten.....	47
4.4.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	47
4.4.1.2	Neue Daten	48
4.4.2	Relevante Humandaten	48
4.4.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	48
4.4.2.2	Neue Daten	48
4.5	Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	49
5	Toxikologische Bewertung von Perfluorhexansäure (PFHxA)	50
5.1	Chemische und physikalische Informationen	50
5.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	51
5.3	Toxikokinetik	52
5.3.1	Tierdaten.....	52
5.3.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	52
5.3.1.2	Neue Daten	52
5.3.2	Humandaten	54
5.3.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	54
5.3.2.2	Neue Daten	54
5.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	54
5.4.1	Relevante Tierdaten.....	54
5.4.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	54
5.4.1.2	Neue Daten	56
5.4.2	Relevante Humandaten	57
5.4.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	57
5.4.2.2	Neue Daten	57
5.5	Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	58
6	Toxikologische Bewertung von Perfluorheptansäure (PFHpA)	59
6.1	Chemische und physikalische Informationen	59
6.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	60

6.3	Toxikokinetik.....	61
6.3.1	Tierdaten.....	61
6.3.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden.....	61
6.3.1.2	Neue Daten.....	61
6.3.2	Humandaten.....	61
6.3.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden.....	61
6.3.2.2	Neue Daten.....	61
6.4	Gesundheitliche Auswirkungen bei Mensch und/oder Tier.....	61
6.4.1	Relevante Tierdaten.....	61
6.4.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden.....	61
6.4.1.2	Neue Daten.....	62
6.4.2	Relevante Humandaten.....	65
6.4.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden.....	65
6.4.2.2	Neue Daten.....	65
6.5	Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	67
7	Toxikologische Bewertung von Perfluordecansäure (PFDA).....	69
7.1	Chemische und physikalische Informationen.....	69
7.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser.....	70
7.3	Toxikokinetik.....	70
7.3.1	Tierdaten.....	70
7.3.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden.....	70
7.3.1.2	Neue Daten.....	70
7.3.2	Humandaten.....	73
7.3.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden.....	73
7.3.2.2	Neue Daten.....	73
7.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier.....	73
7.4.1	Relevante Tierdaten.....	73
7.4.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden.....	73
7.4.1.2	Neue Daten.....	74
7.4.2	Relevante Humandaten.....	75
7.4.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden.....	75
7.4.2.2	Neue Daten.....	75
7.5	Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	81

7.5.1	Ausgewählte Studie	81
7.5.2	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung	81
8	Toxikologische Bewertung von Perfluorundecansäure (PFUnDA)	82
8.1	Chemische und physikalische Informationen	82
8.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	83
8.3	Toxikokinetik	83
8.3.1	Tierdaten	83
8.3.1.1	Neue Daten	83
8.3.2	Humandaten	84
8.3.2.1	Neue Daten	84
8.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	84
8.4.1	Relevante Tierdaten	84
8.4.1.1	Neue Daten	84
8.4.2	Relevante Humandaten	87
8.4.2.1	Neue Daten	87
8.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	91
8.5.1	Ausgewählte Studie	91
8.5.2	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung	91
9	Toxikologische Bewertung von Perfluordodecansäure (PFDoDA)	93
9.1	Chemische und physikalische Informationen	93
9.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	94
9.3	Toxikokinetik	94
9.3.1	Tierdaten	94
9.3.1.1	Neue Daten	94
9.3.2	Humandaten	94
9.3.2.1	Neue Daten	94
9.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	95
9.4.1	Relevante Tierdaten	95
9.4.1.1	Neue Daten	95
9.4.2	Relevante Humandaten	99
9.4.2.1	Neue Daten	99
9.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	102
9.5.1	Ausgewählte Studie	102

9.5.2	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung	102
10	Toxikologische Bewertung von Perfluortridecansäure (PFTrDA)	103
10.1	Chemische und physikalische Informationen	103
10.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	103
10.3	Toxikokinetik	104
10.3.1	Tierdaten	104
10.3.1.1	Neue Daten	104
10.3.2	Humandaten	104
10.3.2.1	Neue Daten	104
10.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	105
10.4.1	Relevante Tierdaten	105
10.4.1.1	Neue Daten	105
10.4.2	Relevante Humandaten	105
10.4.2.1	Neue Daten	105
10.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	106
10.5.1	Ausgewählte Studie	106
10.5.2	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung	106
11	Toxikologische Bewertung von Perfluorbutansulfonsäure (PFBS)	108
11.1	Chemische und physikalische Informationen	108
11.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	108
11.3	Toxikokinetik	110
11.3.1	Tierdaten	110
11.3.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	110
11.3.1.2	Neue Daten	110
11.3.2	Humandaten	112
11.3.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	112
11.3.2.2	Neue Daten	112
11.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	113
11.4.1	Relevante Tierdaten	113
11.4.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	113
11.4.1.2	Neue Daten	114
11.4.2	Relevante Humandaten	116
11.4.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	116

11.4.2.2	Neue Daten	116
11.5	Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	117
12	Toxikologische Bewertung von Perfluorpentansulfonsäure (PFPeS)	119
12.1	Chemische und physikalische Informationen	119
12.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	120
12.3	Toxikokinetik	120
12.3.1	Tierdaten	120
12.3.1.1	Neue Daten	120
12.3.2	Humandaten	120
12.3.2.1	Neue Daten	120
12.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	120
12.4.1	Relevante Tierdaten	120
12.4.1.1	Neue Daten	120
12.4.2	Relevante Humandaten	121
12.4.2.1	Neue Daten	121
12.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	121
13	Toxikologische Bewertung von Perfluorheptansulfonsäure (PFHpS)	122
13.1	Chemische und physikalische Informationen	122
13.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	123
13.3	Toxikokinetik	123
13.3.1	Tierdaten	123
13.3.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	123
13.3.1.2	Neue Daten	123
13.3.2	Humandaten	124
13.3.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	124
13.3.2.2	Neue Daten	124
13.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	125
13.4.1	Relevante Tierdaten	125
13.4.1.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	125
13.4.1.2	Neue Daten	125
13.4.2	Relevante Humandaten	125
13.4.2.1	Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden	125

13.4.2.2	Neue Daten	125
13.5	Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts	127
14	Toxikologische Bewertung von Perfluorononansulfonsäure (PFNS).....	128
14.1	Chemische und physikalische Informationen	128
14.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	128
14.3	Toxikokinetik	129
14.3.1	Tierdaten.....	129
14.3.1.1	Neue Daten	129
14.3.2	Humandaten	129
14.3.2.1	Neue Daten	129
14.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	129
14.4.1	Relevante Tierdaten.....	129
14.4.1.1	Neue Daten	129
14.4.2	Relevante Humandaten	129
14.4.2.1	Neue Daten	129
14.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	130
15	Toxikologische Bewertung von Perfluordecansulfonsäure (PFDS)	131
15.1	Chemische und physikalische Informationen	131
15.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	132
15.3	Toxikokinetik.....	132
15.3.1	Tierdaten.....	132
15.3.1.1	Neue Daten	132
15.3.2	Humandaten	132
15.3.2.1	Neue Daten	132
15.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	132
15.4.1	Relevante Tierdaten.....	132
15.4.1.1	Neue Daten	132
15.4.2	Relevante Humandaten	133
15.4.2.1	Neue Daten	133
15.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	133
16	Toxikologische Bewertung von Perfluorundecansulfonsäure (PFUnDS)	134
16.1	Chemische und physikalische Informationen	134

16.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	134
16.3	Toxikokinetik	135
16.3.1	Tierdaten.....	135
16.3.1.1	Neue Daten	135
16.3.2	Humandaten	135
16.3.2.1	Neue Daten	135
16.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	135
16.4.1	Relevante Tierdaten.....	135
16.4.1.1	Neue Daten	135
16.4.2	Relevante Humandaten	135
16.4.2.1	Neue Daten	135
16.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	135
17	Toxikologische Bewertung von Perfluordodecansulfonsäure (PFDoDS).....	136
17.1	Chemische und physikalische Informationen	136
17.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	136
17.3	Toxikokinetik	137
17.3.1	Tierdaten.....	137
17.3.1.1	Neue Daten	137
17.3.2	Humandaten	137
17.3.2.1	Neue Daten	137
17.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	137
17.4.1	Relevante Tierdaten.....	137
17.4.1.1	Neue Daten	137
17.4.2	Relevante Humandaten	137
17.4.2.1	Neue Daten	137
17.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	137
18	Toxikologische Bewertung von Perfluortridecansulfonsäure (PFTrDS)	138
18.1	Chemische und physikalische Informationen	138
18.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	138
18.3	Toxikokinetik	139
18.3.1	Tierdaten.....	139
18.3.1.1	Neue Daten	139

18.3.2	Humandaten	139
18.3.2.1	Neue Daten	139
18.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	139
18.4.1	Relevante Tierdaten.....	139
18.4.1.1	Neue Daten	139
18.4.2	Relevante Humandaten	139
18.4.2.1	Neue Daten	139
18.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	140
19	Neue toxikologische Erkenntnisse, die die Bewertung der EFSA für PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS beeinflussen könnten.....	141
19.1	Hintergrund der EFSA-Bewertung.....	141
19.2	Perfluorooctansäure (PFOA)	142
19.2.1	Überlegungen der US EPA.....	142
19.2.2	Identifizierte Studien, die die Bewertung der EFSA ändern könnten	147
19.2.2.1	Jüngste toxikologische Studien	147
19.2.2.2	Neuere epidemiologische Studien.....	150
19.3	Perfluornonansäure (PFNA)	154
19.3.1	Identifizierte Studien, die die Bewertung der EFSA ändern könnten	154
19.3.1.1	Jüngste toxikologische Studien	154
19.3.1.2	Neuere epidemiologische Studien.....	154
19.4	Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS)	157
19.4.1	Identifizierte Studien, die die Bewertung der EFSA ändern könnten	157
19.4.1.1	Jüngste toxikologische Studien	157
19.4.1.2	Neuere epidemiologische Studien.....	159
19.4.1.3	Diskussion der EFSA-Bewertung in Übersichtsarbeiten	160
19.5	Perfluorooctansulfonsäure (PFOS).....	161
19.5.1	Überlegungen des US EPA	161
19.5.2	Identifizierte Studien, die die Bewertung der EFSA ändern könnten	166
19.5.2.1	Jüngste toxikologische Studien	166
19.5.2.2	Neuere epidemiologische Studien.....	172
20	Toxikologische Bewertung von Tetrafluor-2-(heptafluor-propoxy)propansäure (HPFO-DA)	175
20.1	Chemische und physikalische Informationen	175
20.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	176
20.3	Toxikokinetik	177

20.3.1	Tierdaten.....	177
20.3.1.1	Daten/Studien, über die in früheren staatlichen und allgemeinen Überprüfungen berichtet wurde	177
20.3.1.2	Neue Daten	182
20.3.2	Humandaten	183
20.3.2.1	Neue Daten	184
20.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	184
20.4.1	Relevante Tierdaten.....	184
20.4.1.1	Daten/Studien, die in früheren staatlichen und allgemeinen Überprüfungen berichtet wurden	184
20.4.1.2	Neue Daten	193
20.4.2	Relevante Humandaten	200
20.4.2.1	Neue Daten	200
20.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	200
20.5.1	Ausgewählte Studien	200
20.5.2	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung	203
21	Toxikologische Bewertung von Ammonium-4,8-dioxa-3H-4,8-per-fluorononanoat (ADONA)....	204
21.1	Chemische und physikalische Informationen	204
21.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	205
21.3	Toxikokinetik	205
21.3.1	Tierdaten.....	205
21.3.1.1	Neue Daten	205
21.3.2	Humandaten	206
21.3.2.1	Neue Daten	206
21.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	207
21.4.1	Relevante Tierdaten.....	207
21.4.1.1	Neue Daten	207
21.4.2	Relevante Humandaten	211
21.4.2.1	Neue Daten	211
21.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	211
21.5.1	Ausgewählte Studie	211
21.5.2	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung	211
22	Toxikologische Bewertung von 6:2-Fluortelomer-Sulfonsäure (6:2 FTSA)	212
22.1	Chemische und physikalische Informationen	212

22.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	213
22.3	Toxikokinetik	213
22.3.1	Tierdaten.....	213
22.3.1.1	Neue Daten	213
22.3.2	Humandaten	214
22.3.2.1	Neue Daten	214
22.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	214
22.4.1	Relevante Tierdaten.....	214
22.4.1.1	Neue Daten	214
22.4.2	Relevante Humandaten	217
22.4.2.1	Neue Daten	217
22.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	217
22.5.1	Ausgewählte Studien	217
22.5.2	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung	219
22.5.2.1	Toxizitätsstudie bei wiederholter Verabreichung mit dem Reproduktions-/Entwicklungstoxizitätstest nach OECD TG 422 an Ratten (Studienbericht, ungenannt, 2018).....	219
22.5.2.2	Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung über 28 Tage an Mäusen (Sheng et al., 2017)	219
23	Toxikologische Bewertung von Perfluor- ([5-Methoxy-1,3-dioxolan-4-yl]oxy)essigsäure (C604)	220
23.1	Chemische und physikalische Informationen	220
23.2	Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser	221
23.3	Toxikokinetik	221
23.3.1	Tierdaten.....	221
23.3.1.1	Neue Daten	221
23.3.2	Humandaten	222
23.3.2.1	Neue Daten	222
23.4	Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier	222
23.4.1	Relevante Tierdaten.....	222
23.4.1.1	Neue Daten	222
23.4.2	Relevante Humandaten	225
23.4.2.1	Neue Daten	225

23.5	Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts.....	226
23.5.1	Ausgewählte Studien	226
23.5.2	Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung	227
24	Relative für PFAS entwickelte Wirksamkeitsfaktoren.....	230
24.1	Einführung.....	230
24.2	Überblick über Veröffentlichungen zu RPFs	230
24.3	Bewertung der derzeit veröffentlichten RPFs.....	234
24.4	Vergleich der toxikologischen Daten für PFAS.....	236
24.5	Empfehlung für die künftige Bewertung nach dem RPF-Ansatz.....	243
24.5.1	Allgemeine Empfehlung aus der offenen Literatur	243
24.5.2	Allgemeine Empfehlung des Auftragnehmers.....	243
25	Quellenverzeichnis	245
A.1	Suchstrategie für PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFDA, PFBS	268
A.2	Suchstrategie für PFUnDA, PFDODA, PFTrDA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDods, PFTrDS	268
A.3	Suchstrategie für PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS	268
A.4	Suchstrategie für HPFO-DA (Gen-X), ADONA, 6:2 FTSA and C604.....	268
A.5	Suchstrategie für RPFs	269
A.6	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	269
A.7	Risk of Bias (ROB) analysis.....	271

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Methodik des Literaturscreenings.....	34
Abbildung 2:	Molekulare Struktur von HPFO-DA.....	175
Abbildung 3:	Molekulare Struktur von ADONA	204
Abbildung 4:	Molekulare Struktur von 6:2 FTSA.....	212
Abbildung 5:	Molekulare Struktur von C604 in seiner Säureform.....	220

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammenfassung neuer Startpunkte zur Ableitung eines TW_{LW}	28
Tabelle 2:	Zusammenfassung neuer Startpunkte zur Ableitung eines TW_{LW} für alternative PFAS	30
Tabelle 3:	Häufigste Ausschlusskriterien (>100 Ausschlüsse) in allen kombinierten Literaturrecherchen zu einzelnen PFAS.....	35
Tabelle 4:	Chemische Identität von Perfluorbutansäure (PFBA, CAS 375-22-4).....	37
Tabelle 5:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorbutansäure (PFBA, CAS 375-22-4).....	37
Tabelle 6:	Zusammenfassung der quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFBA und der entsprechenden Gesundheitsendpunkte	38
Tabelle 7:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFBA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden	39
Tabelle 8:	Zusammenfassung der bei Menschen und Versuchstieren geschätzten Eliminationshalbwertszeiten von Perfluoralkylen (ATSDR, 2021).....	41
Tabelle 9:	Aus epidemiologischen Studien abgeleiteter Ausgangspunkt (Point of Departure, POD) für PFBA	44
Tabelle 10:	Chemische Identität von Perfluorpentansäure (PFPeA, CAS 2706-90-3)	45
Tabelle 11:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorpentansäure (PFPeA, CAS 2706-90-3)	45
Tabelle 12:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFPeA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden	46
Tabelle 13:	Chemische Identität von Perfluorhexansäure (PFHxA, CAS 307-24-4).....	50
Tabelle 14:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorhexansäure (PFHxA, CAS 307-24-4).....	50
Tabelle 15:	Zusammenfassung der quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFHxA und der entsprechenden Gesundheitsendpunkte	51

Tabelle 16:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFHxA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden51
Tabelle 17:	Chemische Identität von Perfluorheptansäure (PFHpA, CAS 375-85-9)59
Tabelle 18:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorheptansäure (PFHpA, CAS 375-85-9).....59
Tabelle 19:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFHpA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden60
Tabelle 20:	Chemische Identität von Perfluordecansäure (PFDA, CAS 335-76-2).....69
Tabelle 21:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluordecansäure (PFDA, CAS 335-76-2)69
Tabelle 22:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFDA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden70
Tabelle 23	Pharmakokinetische Eigenschaften von PFDA, wie veröffentlicht von (Dzierlenga et al., 2020).....72
Tabelle 24	Aus epidemiologischen Studien abgeleiteter Ausgangspunkt (Point of Departure, POD) für PFDA80
Tabelle 25:	Chemische Identität von Perfluorundecansäure (PFUnDA, CAS 2058-94-8)82
Tabelle 26:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorundecansäure (PFUnDA, CAS 2058-94-8).....82
Tabelle 27:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFUnDA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden83
Tabelle 28:	Chemische Identität von Perfluordodecansäure (PFDoDA, CAS 307-55-1)93
Tabelle 29:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluordodecansäure (PFDoDA, CAS 307-55-1).....93
Tabelle 30:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFDoDA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden94
Tabelle 31:	Chemische Identität von Perfluortridecansäure (PFTrDA, CAS 72629-94-8)103
Tabelle 32:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluortridecansäure (PFTrDA, CAS 72629-94-8).....103
Tabelle 33:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFTrDA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden104
Tabelle 34:	Chemische Identität von Perfluorbutansulfonsäure (PFBS, CAS 375-73-5)108
Tabelle 35:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorbutansulfonsäure (PFBS, CAS 375-73-5).....108
Tabelle 36:	Zusammenfassung der quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFBS und der entsprechenden Gesundheitsendpunkte109

Tabelle 37:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFBS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden	109
Tabelle 38:	Pharmakokinetische Eigenschaften von PFBS, wie veröffentlicht von (M. C. Huang et al., 2019).	111
Tabelle 39:	Vergleich der alten und neuen Extrapolationsfaktoren	118
Tabelle 40:	Chemische Identität von Perfluorpentansulfonsäure (PFPeS, CAS 2706-91-4)	119
Tabelle 41:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorpentansulfonsäure (PFPeS, CAS 2706-91-4)	119
Tabelle 42:	Trinkwasser-Höchstwerte für PFPeS oder die Summe der PFAS ermittelt	120
Tabelle 43:	Chemische Identität von Perfluorheptansulfonsäure (PFHpS, CAS 375-92-8)	122
Tabelle 44:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorheptansulfonsäure (PFHpS, CAS 375-92-8)	122
Tabelle 45:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFHpS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden	123
Tabelle 46:	Chemische Identität von Perfluoronansulfonsäure (PFNS, CAS 68259-12-1)	128
Tabelle 47:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluoronansulfonsäure (PFNS, CAS 68259-12-1)	128
Tabelle 48:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFNS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden	129
Tabelle 49:	Chemische Identität von Perfluordecansulfonsäure (PFDS, CAS 335-77-3)	131
Tabelle 50:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluordecansulfonsäure (PFDS, CAS 335-77-3)	131
Tabelle 51:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFDS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden	132
Tabelle 52:	Chemische Identität von Perfluorundecansulfonsäure (PFUnDS, CAS 749786-16-1)	134
Tabelle 53:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorundecansulfonsäure (PFUnDS, CAS 749786-16-1)	134
Tabelle 54:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFUnDS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden	135
Tabelle 55:	Chemische Identität von Perfluordodecansulfonsäure (PFDoDS, CAS 79780-39-5)	136
Tabelle 56:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluordodecansulfonsäure (PFDoDS, CAS 79780-39-5)	136
Tabelle 57:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFBS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden	137
Tabelle 58:	Chemische Identität von Perfluortridecansulfonsäure (PFTrDS, CAS 791563-89-8)	138

Tabelle 59:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluortridecansulfonsäure (PFTrDS, CAS 791563-89-8)138
Tabelle 60:	Trinkwasserhöchstwerte, die für PFTrDS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden139
Tabelle 61:	Zusammenfassung der für die POD-Ableitung von PFOA identifizierten Studien und Endpunkte von (US EPA, 2021b) (Seite 317ff)143
Tabelle 62:	Zusammenfassung neuerer toxikologischer Studien nach Exposition gegenüber PFOA147
Tabelle 63:	Zusammenfassung neuerer epidemiologischer Studien nach Exposition gegenüber PFOA153
Tabelle 64:	Zusammenfassung neuerer toxikologischer Studien nach Exposition gegenüber PFNA154
Tabelle 65:	Zusammenfassung neuerer epidemiologischer Studien nach Exposition gegenüber PFNA156
Tabelle 66:	Zusammenfassung neuerer toxikologischer Studien nach Exposition gegenüber PFHxS157
Tabelle 67:	Zusammenfassung neuerer epidemiologischer Studien nach Exposition gegenüber PFHxS160
Tabelle 68:	POD _{HEDs} die bei der Ableitung von Referenzdosis (RfD)-Kandidatenwerten von (US EPA, 2021a) berücksichtigt wurden. (Seite 305ff)162
Tabelle 69:	Zusammenfassung neuerer toxikologischer Studien nach Exposition gegenüber PFOS.....166
Tabelle 70:	Zusammenfassung neuerer epidemiologischer Studien nach Exposition gegenüber PFOS.....174
Tabelle 71:	Chemische Identität von 2,3,3,3-Tetrafluor-2-(heptafluorpropoxy)propionsäure (HFPO-DA, CAS 13252-13-6)175
Tabelle 72:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von 2,3,3,3-Tetrafluor-2-(heptafluorpropoxy)propionsäure (HFPO-DA, CAS 13252-13-6)176
Tabelle 73:	Zusammenfassung der quantitativen toxikologischen Bewertungen von HFPO-DA/GenX und der entsprechenden Gesundheitsendpunkte durch andere Einrichtungen176
Tabelle 74:	Ermittelte Trinkwasserhöchstwerte für HFPO-DA/GenX oder Summe der PFAS177
Tabelle 75:	Plasmakonzentration bei Mäusen 2 Stunden nach der Exposition (Schlundsonde) mit FRD-902 ((MacKenzie, 2010) zitiert in (ECHA, 2019))178
Tabelle 76:	Pharmakokinetische Parameter aus (Gannon et al., 2016)....182
Tabelle 77:	Derzeit empfohlene Ausgangspunkte und orale Referenzwerte für GenX.....200

Tabelle 78:	Chemische Identität von 3H-Perfluor-3-[(3-methoxypropoxy)propansäure], Ammoniumsalz (ADONA, CAS 958445-44-8).....	204
Tabelle 79:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von 3H-Perfluor-3-[(3-methoxypropoxy)propansäure], Ammoniumsalz (ADONA, CAS 958445-44-8)	205
Tabelle 80:	Chemische Identität von 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tridecafluorooctansulfonsäure; 6:2-Fluortelomer-Sulfonsäure (6:2 FTSA, CAS 27619-97-2)	212
Tabelle 81:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tridecafluorooctansulfonsäure; 6:2-Fluortomersulfonsäure (6:2 FTSA, CAS 27619-97-2)	212
Tabelle 82:	Chemische Identität von Perfluor-2-[(5-methoxy-1,3-dioxolan-4-yl)oxy]-essigsäure} (C604, CAS 1190931-41-9).	220
Tabelle 83:	Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluor-2-[(5-methoxy-1,3-dioxolan-4-yl)oxy]-essigsäure} (C604, CAS 1190931-41-9)	221
Tabelle 84:	Zusammenfassung von Studien mit relativen Potenzfaktoren für bestimmte Wirkungen und PFAS-Stoffe	231
Tabelle 84:	Zusammenfassung der relativen Potenzfaktoren für spezifische Wirkungen und PFAS-Stoffe	233
Tabelle 86:	Zusammenfassung der toxikologischen Daten, die für die Festlegung der relativen Potenzfaktoren relevant sind	237
Tabelle 87:	Gruppierung der PFAS-Stoffe nach schädlicher Wirkung.....	242
Tabelle 88:	Einschluss- und Ausschlusskriterien für das Literaturscreening auf der Grundlage von Titel/Abstract.....	269
Tabelle 89:	Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Auswahl eines POD (Volltextscreening)	270
Tabelle 90:	Overview of questions addressed in ROB analysis.....	272
Tabelle 91:	Explanation of figures for ROB response.....	272
Tabelle 92:	ROB analysis of (Crebelli et al., 2019).....	273
Tabelle 93:	ROB analysis of (Kato et al., 2015).....	275
Tabelle 94:	ROB analysis of (H. Zhang et al., 2008).....	278
Tabelle 95:	ROB analysis of (Greaves et al., 2013).....	280
Tabelle 96:	ROB analysis of (Z. Shi et al., 2010)	283
Tabelle 97:	ROB analysis of (C. Li et al., 2021)	285
Tabelle 98:	ROB analysis of (Z. Shi, Zhang, et al., 2009).....	287
Tabelle 99:	ROB analysis of (H. Zhang et al., 2011).....	289
Tabelle 100:	ROB analysis of (Z. Shi et al., 2013)	292
Tabelle 101:	ROB analysis of (Z. Shi, Ding, et al., 2009)	294
Tabelle 102:	ROB analysis of (Z. Shi et al., 2007)	296
Tabelle 103:	ROB analysis of (H. Liu et al., 2016)	299
Tabelle 104:	ROB analysis of (Xin et al., 2022)	301

Tabelle 105:	ROB analysis of (Ding et al., 2009).....	303
Tabelle 106:	ROB analysis of (Chen et al., 2019).....	305
Tabelle 107:	ROB analysis of (H. Zhang et al., 2013).....	308
Tabelle 108:	ROB analysis of (Yan et al., 2021).....	310
Tabelle 109:	ROB analysis of (Feng et al., 2017)	312
Tabelle 110:	ROB analysis of (X. Cao et al., 2020).....	314
Tabelle 111:	ROB analysis of (NTP, 2022)	317
Tabelle 112:	ROB analysis of (Conley et al., 2021)	320
Tabelle 113:	ROB analysis of (Conley et al., 2019)	327
Tabelle 114:	ROB analysis of (Cope et al., 2021).....	332
Tabelle 115:	ROB analysis of (Blake et al., 2020)	338
Tabelle 116:	ROB analysis of (Guo, Chen, et al., 2021)	341
Tabelle 117:	ROB analysis of (Guo, Sheng, et al., 2021).....	343
Tabelle 118:	ROB analysis of (Gordon, 2011).....	345

Abkürzungsverzeichnis

2-D DIGE	Zweidimensionale differentielle Gelelektrophorese
6:2 FTSA	6:2-Fluortelomersulfonsäure
Ach	Acetylcholin
ADME	Absorption, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung (<i>Absorption, distribution, metabolism and excretion</i>)
ADONA	Ammonium-4,8-dioxa-3H-4,8-per-fluornonanoat
AF	Extrapolationsfaktor (<i>assessment factor</i>)
AFFF	Wässriger filmbildender Feuerlöschschaum
AGD	Anogenitalabstand (<i>anogenital distance</i>)
ALB	Albumin
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Transaminase
APFB	Ammonium-Perfluor-Butyrat
APO	Apolipoprotein
APrON	Alberta Schwangerschaftsergebnisse und Ernährung (Alberta Pregnancy Outcomes and Nutrition)
AST	Aspartat-Transaminase
ATSDR	Agentur für Toxische Substanzen und Krankheitsregistrierung (Agency for Toxic Substances and Disease Registry)
BMD	Benchmark-Dosis
BMI	Body-Mass-Index
BUN	Harnstoff-Stickstoff
C604	Perfluor-(2-[(5-methoxy-1,3-dioxo-lan-4-yl)oxy]-essigsäure)
CAS	Chemical Abstract Service
CDC2	Zellteilungszyklus-Protein 2
CONTAM	EFSA-Gremium für Kontaminanten in der Lebensmittelkette

CRE	Kreatinin
DA	Dopamin
DevTox	Entwicklungstoxizität (<i>developmental toxicity</i>)
DNT	Entwicklungsneurotoxizität (<i>developmental neurotoxicity</i>)
DPF	Tage nach der Befruchtung (<i>days post fertilisation</i>)
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
FEPOS	Fötale Programmierung der Spermienqualität
FOB	Funktionale Beobachtungsbatterie
GCT	Keimzelltumoren (<i>germ cell tumours</i>)
GenX	Ammonium-2,3,3,3-tetrafluor-2-(heptafluorpropoxy)propanoat
GOW	Gesundheitlicher Orientierungswert (gesundheitsbezogener Indikatorwert)
HBGV	Gesundheitsbasierter Leitwert
HDL	Lipoprotein hoher Dichte
HED	Menschliche Äquivalentdosis (human equivalent dose)
Hib	Hämophilus influenza Typ b
HFPO-DA	Tetrafluor-2-(heptafluor-propoxy)propansäure
HWZ	Halbwertszeit
ITRC	Zwischenstaatlicher Technologie- und Regulierungsrat
KPFB	Kaliumperfluorbutyrat
LDL	Lipoprotein niedriger Dichte
LDL-C	Lipidcholesterin niedriger Dichte
LOAEL	Niedrigste Konzentration mit beobachteter unerwünschter Wirkung (<i>lowest observed adverse effect level</i>)
LUBW	Landesanstalt für Umwelt Baden-Württemberg
MCLG	Ziel für den Höchstgehalt an Schadstoffen (<i>maximum contaminant level goal</i>)
Na-PFHx	Natriumperfluorhexanoat
NHANES	US National Health and Nutrition Examination Survey
NIS	Natrium-Iodid-Symporter
NMR	Magnetische Kernresonanzspektroskopie
NOAEL	Konzentration ohne beobachtete nachteilige Wirkungen
NTP	Nationales Toxikologie Programm
OECD	Die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung

PBT	Persistent, bioakkumulierend und toxisch
PCE/EC	Polychromatische Erythrozyten/ Erythrozyten
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
PFAS	Per- und Polyfluoralkylstoffe
PFBA	Perfluorbutansäure
PFBS	Perfluorbutansulfonsäure
PFDA	Perfluordecansäure
PFDoDA	Perfluordodecansäure
PFDoDS	Perfluordodecansulfonsäure
PFDS	Perfluordecansulfonsäure
PFHpA	Perfluorheptansäure
PFHpS	Perfluorheptansulfonsäure
PFHxA	Perfluorhexansäure
PFHxS	Perfluorhexansulfonsäure
PFHxSK	Perfluorhexansulfonat Kaliumsalz
PFNA	Perfluornonansäure
PFNS	Perfluornonansulfonsäure
PFOA	Perfluoroctansäure
PFOS	Perfluoroctansulfonsäure
PFPeA	Perfluorpentansäure
PFPeS	Perfluorpentansulfonsäure
PFTrDA	Perfluortridecansäure
PFTrDS	Perfluortridecansulfonsäure
PFUnDA	Perfluorundecansäure
PFUnDS	Perfluorundecansulfonsäure
PLCO	Prostata, Lunge, Kolorektal und Eierstock
PND	Postnataler Tag
POD	Ausgangspunkt (<i>point of departure</i>)
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren
RAC	Ausschuss für Risikobewertung (<i>risk assessment committee</i>)
REACH	Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung von Chemikalien

RfD	Referenzdosis
ROB	Risiko der Verzerrung (<i>risk of bias</i>)
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
RPF	Relativer Wirksamkeitsfaktor (<i>relative potency factor</i>)
SCHEER	Ausschuss für Gesundheit, Umwelt- und neu auftretende Risiken (<i>Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks</i>)
SDH	Sorbitdehydrogenase
SDS	Bewertung der Standardabweichung (<i>standard deviation score</i>)
SELMA	Schwedische Umweltstudie, Längsschnittstudie, Mutter und Kind, Asthma und Allergie
SGA	Klein für das Gestationsalter (<i>small for gestational age</i>)
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
TBA	Gallensäuren insgesamt (<i>total billiary acid</i>)
T-Bil	Bilirubin insgesamt
TDAR	T-abhängiger Antikörper-Reaktionsassay
TG	Triglyceride
TPO	Thyreoperoxidase
TPOAb	Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (thyroid peroxidase antibodies)
TSH	Schilddrüsenstimulierendes Hormon
TWI	Zulässige wöchentliche Aufnahme (<i>tolerable daily intake</i>)
TW_{LW}	Trinkwasserleitwert
UBA	Umweltbundesamt
UF	Unsicherheitsfaktor
US-EPA	U.S. Environmental Protection Agency
vPvB	Sehr persistent und sehr bioakkumulativ
WHO	Weltgesundheitsorganisation
WST-1	Wasserlösliches Tetrazoliumsalz
WTC	World Trade Center

Zusammenfassung

Ziel des Projektes war die toxikologische Betrachtung von insgesamt 16 per- und polyfluorierten Alkylsubstanzen (PFAS) zum Vorschlag von Startpunkten zur Ableitung eines Trinkwasserleitwertes (TW_{LW}). Für alle Einzelsubstanzen wurden umfangreiche Literaturrecherchen durchgeführt, um relevante toxikologische und epidemiologische Studien zu identifizieren. Für sieben der 16 Stoffe diente eine bereits vorangegangene Bewertung des UBA von 2016/2017 als Grundlage.

Insgesamt konnte für sechs der 16 bewerteten Substanzen auf Grund der verfügbaren Literatur ein neuer Startpunkt (POD) zur Ableitung eines TW_{LW} identifiziert werden und Extrapolationsfaktoren (AF) vorgeschlagen werden. AFs werden erforderlichenfalls auf den POD angewandt. AFs sind numerische Werte, die verwendet werden, um die Unterschiede und Unsicherheiten bei der Extrapolation von experimentellen (Tier- oder Human-) Daten auf die relevante Expositionssituation beim Menschen zu berücksichtigen. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse.

Tabelle 1: Zusammenfassung neuer Startpunkte zur Ableitung eines TW_{LW}

Vorschlag für einen neuen Startpunkt (POD) zur Ableitung eines TW_{LW} und vorgeschlagene Extrapolationsfaktoren (AF) (Gesamtwert ergibt sich durch Multiplikation der Einzelfaktoren).

PFAS	Vorschlag für einen neuen Startpunkt (POD) zur Ableitung eines TW_{LW}	Zeit AF	Interspezies AF	Intraspezies AF	Insgesamt AF
------	--	---------	-----------------	-----------------	--------------

Bereits 2016/2017 berücksichtigte Stoffe

PFBA	Kein neuer POD, Bewertung aus 2016 bleibt bestehen				
PFPeA	Kein neuer POD, Bewertung aus 2016 bleibt bestehen				
PFHxA	Kein neuer POD, Bewertung aus 2016 bleibt bestehen				
PFHpA	Es konnte ein LOAL = 0,5 mg/kg/d basierend auf nekrotischen Effekten in der Leber von Mäusen	2 (subchronische 90-Tage-Exposition zu chronisch).	Als Grundlage könnte eine ungefähre Halbwertszeit beim Menschen von 62 Tagen bis 1,5 Jahren (= 548 Tage) im Vergleich zu etwa 0,19 Tagen bei Mäusen (AF = Halbwertszeit	10 (Allgemeinbevölkerung)	

PFAS	Vorschlag für einen neuen Startpunkt (POD) zur Ableitung eines TW _{LW}	Zeit AF	Interspezies AF	Intraspezies AF	Insgesamt AF
	identifiziert werden. Die Verwendung wird jedoch nicht empfohlen, sondern auf einen BMD-Ansatz verwiesen.		Mensch/Halbwertszeit (Tage) verwendet werden. und 2,5 (Toxikodynamik)		
PFDA	NOAEL = 0,125 mg/kg/d basierend auf Immuntoxizität bei Ratten	6 (subakut zu chronisch)	84 (Toxikokinetik PFDA) und 2,5 (Toxikodynamik)	10 (Allgemeinbevölkerung)	12.600
PFBS	NOAEL = 50 mg/kg/d	1	235 (Toxikokinetik PFBS) und 2,5 (Toxikodynamik)	10 (Allgemeinbevölkerung)	5.875
PFHpS	Analog zu 2016 konnte kein POD identifiziert werden.				

Stoffe mit Neubewertung

PFUnDA	NOAEL = 0,1 mg/kg/d basierend auf Toxizität in der Leber von Ratten.	6 (subakut zu chronisch)	84 (Toxikokinetik PFDA) und 2,5 (Toxikodynamik)	10 (Allgemeinbevölkerung)	12.600
PFDoDA	NOAEL = 0,1 mg/kg/d basierend auf Zunahme des relativen Lebergewichts in Ratten.	6 (subakut zu chronisch)	84 (Toxikokinetik PFDA) und 2,5 (Toxikodynamik)	10 (Allgemeinbevölkerung)	12.600
PFTTrDA	LOEL = 1 mg/kg Körpergewicht basierend auf reduzierten Testosteron-Level in	1	84 (Toxikokinetik PFDA) und 2,5 (Toxikodynamik)	10 (Allgemeinbevölkerung)	2.100

PFAS	Vorschlag für einen neuen Startpunkt (POD) zur Ableitung eines TW _{LW}	Zeit AF	Interspezies AF	Intraspezies AF	Insgesamt AF
	männlichen Welpen.				
PFPeS	Es konnte kein POD identifiziert werden.				
PFNS	Es konnte kein POD identifiziert werden.				
PFDS	Es konnte kein POD identifiziert werden.				
PFUnDS	Es konnte kein POD identifiziert werden.				
PFDoDS	Es konnte kein POD identifiziert werden.				
PFTTrDS	Es konnte kein POD identifiziert werden.				

Vier weitere PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS) Einzelsubstanzen wurden bereits 2020 von der EFSA bewertet und es wurde ein gemeinsamer TWI (tolerable weekly intake) abgeleitet. Für diese Substanzen wurde keine neue toxikologische Bewertung vorgenommen, stattdessen wurden aktuelle Studien auf eine mögliche Änderung der EFSA-Bewertung geprüft. Dabei wurden für alle Einzelstoffe keine toxikologischen Studien gefunden, die den abgeleiteten TWI beeinflussen würden. Allerdings konnten verschiedene epidemiologische Studien identifiziert werden, die potenziell den Wert beeinflussen könnten. Um dies zu überprüfen, müssten jedoch weitere Modellierungen durchgeführt werden.

Hinsichtlich der vier alternativen PFAS konnten die folgenden Daten zusammengestellt werden.

Tabelle 2: Zusammenfassung neuer Startpunkte zur Ableitung eines TW_{LW} für alternative PFAS

Vorschlag für einen neuen Ausgangspunkt (POD) für die Ableitung eines TW_{LW} und vorgeschlagene Extrapolationsfaktoren (AF) (der Gesamtwert ergibt sich aus der Multiplikation der einzelnen Faktoren).

PFAS	Vorschlag für einen neuen Startpunkt (POD) zur Ableitung eines TW _{LW}	Zeit AF	Interspezies AF	Intraspezies AF	Insgesamt AF
HPFO-DA (GenX)	NOAEL= 0,1 mg/kg KG/d	1	4 (allometrischer Skalierungsfaktor) and 2.5 (Toxikodynamik)	10 (Allgemeinbevölkerung)	100
ADONA	NOAEL = 10 mg/kg KG/d	1	4 (allometrischer Skalierungsfaktor) and 2.5 (Toxikodynamik)	10 (Allgemeinbevölkerung)	100

Für 6:2 FTSA und C604 gibt es mehrere Optionen für einen vorgeschlagenen POD und die entsprechenden AFs. Siehe hierzu Kapitel **Error! Reference source not found.** bzw. **Error! Reference source not found.** In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse im Detail vorgestellt.

1 Hintergrund und Zielsetzung

Zielsetzungen in Kürze

Ziel dieses Projekts war es, die toxikologische Datenbasis für die Ableitung von Trinkwasserleitwerten für 16 PFAS bereitzustellen. Einige dieser PFAS wurden bereits in einer früheren Arbeit bewertet. Abhängig von den früheren Bewertungen waren die Ziele für die einzelnen PFAS unterschiedlich:

- ▶ Aktualisierung der Bewertung für 7 PFAS (PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFDA, PFBS, PFHpS), die bereits 2016/2017 vom UBA bewertet wurden.
- ▶ Neue toxikologische Bewertungen für 9 PFAS (PFUnDA, PFDODA, PFTrDA, PFPeS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDODS, PFTrDS), die zuvor nicht bewertet wurden.

Weitere Ziele in diesem Projekt waren:

- ▶ Bewertung der jüngsten toxikologischen Erkenntnisse für 4 PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS), die die Bewertung durch die EFSA im Jahr 2020 ändern könnten.
- ▶ Evaluierung einer möglichen Bewertung von PFAS anhand von relativen Potenzfaktoren (RPFs)
- ▶ Auswertung toxikologischer und epidemiologischer Daten für vier alternative PFAS (HPFO-DA (Gen-X), ADONA, 6:2 FTSA, C604)

Per- und polyfluorierte Alkylsubstanzen (PFAS) sind eine große Gruppe von Substanzen, die seit vielen Jahren weit verbreitet in Produkten eingesetzt werden. Infolge der starken C-F-Bindungen haben PFAS einzigartige Eigenschaften. Zu diesen Eigenschaften gehört eine hohe Beständigkeit gegen äußere Faktoren wie extreme Temperaturen, pH-Wert, Oxidation (nicht entflammbar) und Abrieb. Sie sind überall dort zu finden, wo extreme Bedingungen herrschen und besonders hohe Anforderungen an die Materialien gestellt werden. Ihr Einsatz erstreckt sich über viele verschiedene Bereiche, von Feuerlöschschäumen bis hin zur Herstellung von Alltagsgegenständen wie wasserabweisenden Outdoor-Jacken oder Fleckenschutzmitteln. Andererseits sind PFAS nicht leicht abbaubar und können jahrzehntelang in der Umwelt verbleiben. Darüber hinaus hat die Verwendung von PFAS Bedenken hinsichtlich Mensch und Umwelt hervorgerufen. In Europa werden daher einige PFAS im Rahmen der REACH-Verordnung als persistent, bioakkumulierend und toxisch (PBT) und sehr persistent und sehr bioakkumulierend (vPvB) eingestuft.

PFAS sind in ganz Europa in der Umwelt und im Menschen zu finden, wobei Gebiete in der Nähe von industriellen Produktions-, Herstellungs- und Anwendungsstandorten als besonders kontaminiert gelten. Dies hat zu kontaminiertem Trinkwasser in der Nähe von PFAS-Fabriken in Belgien, Italien und den Niederlanden sowie in der Nähe von Flughäfen und Militärstützpunkten mit Feuerlöschübungsplätzen in Deutschland, Schweden, Dänemark, Norwegen und dem Vereinigten Königreich geführt. Die Exposition gegenüber diesen Chemikalien kann zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen. Menschen können PFAS auf unterschiedliche Weise ausgesetzt sein, unter anderem über Lebensmittel, wo diese Stoffe am häufigsten in Trinkwasser, Fisch, Obst, Eiern und Eiprodukten vorkommen.

Im Zuge der Verabschiedung der Richtlinie (EU) 2020/2184 des Europäischen Parlaments und des Rates über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch wurde ein neuer Parameter „Summe der PFAS“ als Summe von 20 perfluorierten Carbon- und Sulfonsäuren mit

einer Kettenlänge von 4 bis 13 Kohlenstoffatomen definiert. Vier der Einzelsubstanzen wurden bereits 2020 durch die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA bewertet. Für die Gruppe der Perfluorooctansäure (PFOA), Perfluorononansäure (PFNA), Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS) und Perfluorooctansulfonsäure (PFOS) legte die EFSA eine tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (TWI) von 4,4 ng/kg Körpergewicht fest. Dieser Wert würde zu einer Trinkwasserkonzentration führen, die deutlich unter dem Parameterwert der Trinkwasserrichtlinie und den bisher in Deutschland geltenden Werten liegt.

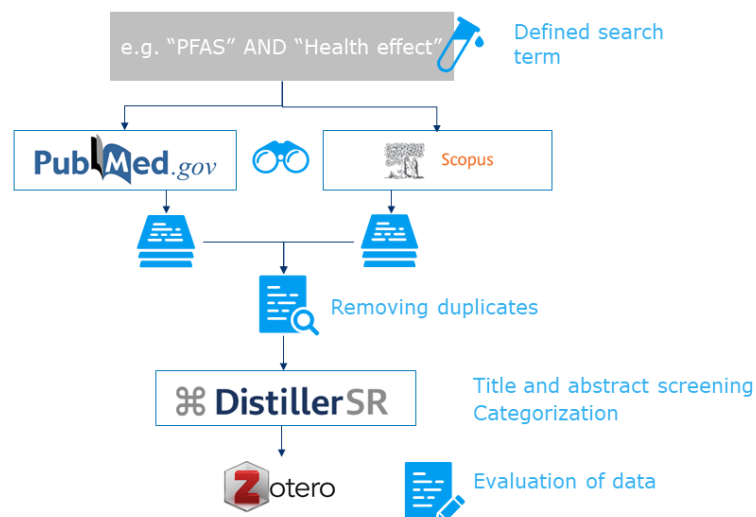
Vor diesem Hintergrund initiierte das Umweltbundesamt (UBA) ein Projekt zur Überprüfung der toxikologischen Datenbasis für die übrigen 16 PFAS. Ziel dieses Projektes war es, die aktuellen toxikologischen und epidemiologischen Forschungsdaten für die 16 PFAS zu überprüfen und so aufzubereiten, dass sie als Grundlage für die Ableitung von Trinkwasserleitwerten verwendet werden können. Für 7 der 16 Stoffe basiert die toxikologische Bewertung auf den bisherigen Arbeiten des UBA aus den Jahren 2016/2017, während für 9 Stoffe eine neue Zusammenstellung der verfügbaren Daten vorgenommen wurde. Darüber hinaus suchte das Projektteam nach neueren Studien für die vier von der EFSA bewerteten PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS), die den TWI beeinflussen könnten, und prüfte die Möglichkeit, relative Potenzfaktoren (RPF) anzuwenden. Abschließend wurden toxikologische und epidemiologische Daten für vier alternative PFAS (HPFO-DA (GenX), ADONA, 6:2 FTSA, C604) gesammelt und ausgewertet. Die Ergebnisse sind in vorliegendem Bericht zusammengefasst.

2 Methodik

2.1 Literaturscreening

Im Rahmen dieses Projekts wurden Daten mit Hilfe eines umfassendes Literaturscreenings gesammelt. Die allgemeine Methodik ist in der folgenden Abbildung dargestellt. Hierzu wurde je nach Forschungsziel ein bestimmter Begriff definiert. Alle Recherchen wurden parallel in zwei Datenbanken (Pubmed und Scopus) durchgeführt und die Ergebnisse zur weiteren Bearbeitung in die Online-Software Distiller SR übertragen. Bereits bei der Übertragung wurden Duplikate automatisch entfernt. Die verbleibenden Duplikate wurden dann manuell entfernt. Im Distiller SR wurden die Artikel nach Titel und Abstract auf Relevanz geprüft und kategorisiert. Die verbleibenden relevanten Artikel wurden in einen Zitationsmanager (Zotero) übertragen und die Volltexte wurden für eine weitere Auswertung der Daten heruntergeladen.

Abbildung 1: Methodik des Literaturscreenings



Quelle: eigene Darstellung, Ramboll

2.1.1 Literaturrecherchen für einzelne PFAS

Für alle PFAS wurden kombinierte Literaturrecherchen durchgeführt, um die Datenbasis für die toxikologische Bewertung der einzelnen Stoffe zusammenzustellen. Der Suchalgorithmus setzte sich jeweils aus Synonymen des Substanznamens kombiniert mit Suchbegriffen in Hinblick auf die Toxikologie zusammen. Die vollständigen Suchbegriffe sind in Anhang A aufgeführt.

Für Stoffe, die bereits früher bewertet wurden, wurde der Suchzeitraum entsprechend eingeschränkt. Für die 7 PFAS, die vom UBA 2016/2017 bewertet wurden, wurde die Suche auf Studien ab 2017 beschränkt, während für die 4 PFAS, die von der EFSA im Jahr 2020 bewertet werden, der Zeitrahmen der Suche auf Studien ab 2020 limitiert wurde.

Alle Suchergebnisse wurden kombiniert und Duplikate entfernt. Insgesamt lieferten die Literatursuchen 3.560 einzelne wissenschaftliche Artikel. Diese Artikel wurden anschließend anhand ihres Titels und ihrer Zusammenfassung auf Relevanz geprüft. Dabei wurden vor allem Studien ausgeschlossen, in denen keine relevanten PFAS untersucht wurden oder bei denen es sich nicht um toxikologische, toxikokinetische oder epidemiologische Studien handelte (z.B.

Monitoring in der Umwelt, Zersetzungs-Studien, Bioakkumulation etc.). Die detaillierten hierbei verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind im Anhang A.6 zusammengefasst. Insgesamt wurden 2.419 Artikel im ersten Screening Prozess ausgeschlossen. Die häufigsten Ausschlussgründe sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 3: Häufigste Ausschlusskriterien (>100 Ausschlüsse) in allen kombinierten Literaturrecherchen zu einzelnen PFAS

Grund für den Ausschluss	Anzahl der Ausschlüsse
Keine PFAS enthalten	949
Umweltüberwachungsdaten	240
Human-Biomonitoring-Daten (ohne epidemiologische Daten)	193
Studie zum Abbau und/oder zur Entfernung aus der Umwelt	198
Biomonitoring-Daten (Tiere)	152
Studie zur Ökotoxizität	155
Studie zur Bioakkumulation	125

Die verbleibenden 1.141 Artikel wurden nach dem Studientyp (toxikologische, toxikokinetische und/oder epidemiologische Daten) und den in der Studie berücksichtigten PFAS kategorisiert. Im Anschluss wurden die Volltexte heruntergeladen, und die Daten wurden von einem Expertenteam aus Toxikologen*innen und Epidemiologen*innen ausgewertet (siehe Kapitel 2.2).

2.1.2 Literaturrecherche zu relativen Potenzfaktoren

Eine separate Literaturrecherche wurde hinsichtlich der Möglichkeit relative Potenzfaktoren (RPF) für eine mögliche Bewertung von PFAS zu nutzen durchgeführt. Der definierte Suchbegriff bestand aus einem allgemeinen Begriff für PFAS und Begriffen für den relativen Potenzfaktor. Der vollständige Suchbegriff ist in Anhang A.5 wiedergegeben. Die Suche wurde in PubMed, Scopus und Google durchgeführt. Es wurden insgesamt 20 Veröffentlichungen gefunden. Nach einem ersten Screening der Titel/Abstracts wurden vier Studien identifiziert, die relative Potenzfaktoren für Untergruppen und nicht für die breite Klasse der PFAS beinhalten. Ein Überblick über diese Studien wird in den jeweiligen Unterkapiteln dargestellt.

2.2 Auswertung toxikologischer und epidemiologischer Studien zu einzelnen PFAS-Stoffen

Volltexte von Artikeln, die bei der Literaturrecherche zu einzelnen Stoffen identifiziert wurden, wurden von einem Expertenteam aus Toxikologen*innen und Epidemiologen*innen in Hinblick auf einen möglichen neuen Startpunkt (POD) ausgewertet, der für die Ableitung eines Trinkwasserleitwertes (TW_{LW}) herangezogen werden könnte. Die Kriterien, die für einen potenziellen POD in Betracht gezogen wurden, sind im Anhang A.6 zusammengefasst. Wenn ein neuer POD identifiziert werden konnte, wurde eine Qualitätsbewertung der entsprechenden Studie durch eine Risk of Bias (ROB)-Analyse durchgeführt (für weitere Informationen siehe Anhang A.7). Die Ausschlusskriterien für jede Studie wurden in einer separaten Excel-Tabelle festgehalten. Alle relevanten Ergebnisse wurden anschließend in spezifischen Unterkapiteln der

einzelnen PFAS zusammengefasst. Selbst wenn Studien für einen potenziellen POD nicht relevant waren, konnten in einigen Fällen toxikologisch oder toxikokinetisch relevante Informationen extrahiert werden, die ebenfalls zusammengefasst wurden. Sekundäre Daten (z.B. Übersichten, Berichte) wurden verwendet, um weitere relevante Artikel zu ermitteln. Auch Literatur, die keinem peer-review Prozess unterzogen wurde, wurde berücksichtigt, aber als solche hervorgehoben.

2.2.1 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren

Extrapolationsfaktoren (AF) werden angewandt, um einen spezifischen Schwellenwert zu erhalten. AFs sind numerische Werte, die verwendet werden, um die Unterschiede und Unsicherheiten bei der Extrapolation von experimentellen (Tier- oder Human-)daten auf die relevante Expositionssituation beim Menschen zu berücksichtigen. Im Idealfall werden diese Unterschiede mit stoffspezifischen AFs ausgeglichen, die aus gesundheitsgefährdenden und/oder toxikokinetischen Informationen über den Stoff abgeleitet werden. In vielen Fällen sind jedoch die für die Ableitung dieser stoffspezifischen AFs erforderlichen Daten nicht verfügbar, sodass meist Standard-AFs verwendet werden. Die Europäische Chemikalienagentur verweist auf die folgenden fünf Bereiche in denen Unterschiede/Unsicherheiten bestehen und somit Extrapolationsfaktoren berücksichtigt werden sollten (ECHA, 2012).

Interspezies Unterschiede (zwischen den Spezies) berücksichtigen die Unterschiede in den Reaktionen, die bei Versuchstieren und Menschen aufgrund von Unterschieden in der Toxikokinetik und Toxikodynamik beobachtet werden. Wenn keine substanzspezifischen Daten verfügbar sind, werden Standardwerte für Unterschiede in der Stoffwechselrate (d.h. allometrische Skalierung auf der Grundlage des Körpergewichts) und ein zusätzlicher Faktor von 2,5 zur Berücksichtigung anderer Unterschiede zwischen den Spezies angewandt. Der Unterschied in der Stoffwechselrate beträgt z.B. für die Ratte im Vergleich zum Menschen 4, für die Maus im Vergleich zum Menschen 7.

Intraspezies- oder intraindividuelle Unterschiede erklären die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber chemischen Expositionen aufgrund von Faktoren wie genetischen Unterschieden bei Absorption und Stoffwechsel, Alter, Geschlecht, Gesundheitszustand und Ernährungszustand. Um empfindliche Teilpopulationen der Allgemeinbevölkerung zu erfassen, wird ein Standard-AF = 10 verwendet.

Die empfohlenen AF für Unterschiede in der Expositionsdauer sind AF = 3 für subakute (28 Tage) bis subchronische Exposition, AF = 6 für subakute bis chronische Exposition des Menschen und AF = 2 für subchronische (90 Tage) bis chronische Exposition des Menschen.

Darüber hinaus können auch Extrapolationsfaktoren für Abweichungen in der Dosis-Wirkungs-Beziehung (z.B. generell bei der Verwendung eines NOAEL AF = 1, die ECHA-Leitlinie gibt verschiedene Kriterien für die Abweichung vom Standard-Faktor vor) und für die Qualität der gesamten Datenbasis angewendet werden.

3 Toxikologische Bewertung von Perfluorbutansäure (PFBA)

3.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 4 und Tabelle 5 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 4: Chemische Identität von Perfluorbutansäure (PFBA, CAS 375-22-4)

Name	Perfluorbutansäure
Englischer Name	Perfluorobutanoic acid
Akronym	PFBA
Mol. Formel	C ₄ HF ₇ O ₂
Mol. Gewicht (g/mol)	214,0
CAS	375-22-4
EC	206-786-3

Tabelle 5: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorbutansäure (PFBA, CAS 375-22-4)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,651 (exp. bei 20 °C)	ATSDR 2021 von (Lide, 2005)
Schmelzpunkt (°C)	-17,5 (exp.)	ATSDR 2021 von (Lide, 2005)
Siedepunkt (°C)	121 (exp.)	ATSDR 2021 von (Lide, 2005)
Dampfdruck (Pa)	1.260 (exp. bei 25 °C)	(Kwan, 2001)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	1,24 (exp. bei 25 °C)	(Kwan, 2001)
	4,9 x 10 ³ (exp. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)
pKa	0,4 (exp. bei 25 °C)	(Moroi et al., 2001)
Log Koc	1,88 (±0,11) (exp.)	(Guelfo & Higgins, 2013)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	2,14 x 10 ⁵ (25 °C)	ATSDR 2021 von (Kwan, 2001)
	4,9 x 10 ⁴ (ext. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)

(exp. = experimentell, ext. = extrapoliert)

3.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über quantitative toxikologische Risikobewertungen von PFBA (Tabelle 6) anhand von Humandaten, sowie über bestehende Trinkwasserhöchstwerte (Tabelle 7) die von anderen Institutionen ermittelt wurden. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetsuche ermittelt.

Tabelle 6: Zusammenfassung der quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFBA und der entsprechenden Gesundheitsendpunkte

Agentur	Quantitative Bewertung	Gesundheitsendpunkt	Wert	Referenz
ANSES	Chronische Richtwerte für die Toxizität	Auswirkungen auf die Leber	0,024 mg/kg Körpergewicht pro Tag	(ANSES, 2017)
US EPA	Die orale Referenzdosis (RfD)	Auswirkungen auf Leber und Schilddrüse	1×10^{-3} mg/kg-Tag	(US EPA, 2021e)
Ministerium für Gesundheit Minnesota	Gesundheitsrisiko nach Kurzzeit-Exposition ($nHRL_{Short-term}$) = 7 µg/l	Kritische Wirkung(en): Verringertes Cholesterin Ko-kritische Wirkung(en): Erhöhtes relatives Schilddrüsengewicht, vermindertes Serum-Gesamt-Thyroxin (TT4), vermindertes Dialyse-freies Thyroxin (dFT4) Additivitätspunkt(e): Hepatisches (Leber) System, Schilddrüse (E)	7 µg/l	(MDH, 2018)
Ministerium für Gesundheit Minnesota	Grenzwert für das subchronische Nicht-Krebs-Gesundheitsrisiko ($nHRL_{Subchronisch}$) = $nHRL_{Kurzfristig}$ = 7 µg/l	Kritische Wirkung(en): Gewichtsveränderungen in der Leber, morphologische Veränderungen in Leber und Schilddrüse, vermindertes TT4, verminderte rote Blutkörperchen, verminderter Hämatokrit und Hämoglobin Ko-kritische Wirkung(en): Erhöhtes relatives Schilddrüsengewicht, vermindertes Serum TT4 und dFT4, vermindertes Cholesterin, verzögerte Augenöffnung Additivitätspunkt(e): Entwicklung, Hämatologisches (Blut) System, Hepatisches (Leber) System, Schilddrüse (E)	7 µg/l	(MDH, 2018)
Ministerium für	Grenzwert für das chronische Nicht-Krebs-	Kritische Wirkung(en): Gewichtsveränderungen in der Leber, morphologische	7 µg/l	(MDH, 2018)

Agentur	Quantitative Bewertung	Gesundheitsendpunkt	Wert	Referenz
Gesundheit Minnesota	Gesundheitsrisiko (nHRLChronic) = nHRLShort-term	Veränderungen in Leber und Schilddrüse, vermindertes TT4, verminderte rote Blutkörperchen, verminderter Hämatokrit und Hämoglobin Ko-kritische Wirkung(en): Erhöhtes relatives Schilddrüsengewicht, vermindertes Serum TT4 und dFT4, vermindertes Cholesterin, verzögerte Augenöffnung Additivitätseffekt(e): Entwicklung, Hämatologisches (Blut) System, Hepatisches (Leber) System, Schilddrüse (E)		

Tabelle 7: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFBA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/ Institution	PFBA-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Deutschland/ UBA	10	Trinkwasserleitwert	(UBA, 2017)
Hawaii (USA)	7,6	Richtwert für Trinkwasser	(ECOS, 2022)
Wisconsin (USA)	10	Richtwert für Trinkwasser	(ECOS, 2022)
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 20 PFAS einschließlich PFBA, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

Der Trinkwasserleitwert des UBA (TW_{LW}) wurde unter Verwendung einer POD von 6 mg/kg Tag und der Anwendung folgender Extrapolationsfaktoren berechnet: Faktor 10 für die Zeitextrapolation und Faktor 8 für die Interspezies-Extrapolation für toxikokinetische Unterschiede, Faktor 2,5 für toxikodynamische Unterschiede und Faktor 10 für Intraspezies-Unterschiede. Nach erneuter Berücksichtigung eines Faktors von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede und einer höheren Quote des Trinkwasseranteils der tolerierbaren Dosis ergibt sich eine tolerierbare Dosis zwischen 3 µg/kg-d (mit der Annahme toxikodynamischer Unterschiede, EF_{total} 2.000) bzw. eine Trinkwasserkonzentration von etwa 10 µg/l (Trinkwasserquote 10%) und 7,5 µg/kg-d (ohne die Annahme toxikodynamischer Unterschiede, EF_{total} 800) bzw. etwa 52 µg/l (Trinkwasserquote 20%). Bei einer 10%igen Allokation der niedrigsten tolerierbaren Dosis zum Trinkwasserkonsum und 2 Litern Konsum pro Tag und 70 kg Körpergewicht wird als Vorsorgegedanke der Trinkwasserverordnung ein TW_{LW} von 10 µg/l vorgeschlagen. Es ist zu überdenken, dass für die Zeitextrapolation von der subchronischen zur chronischen Exposition ein weitgehend akzeptierter Faktor von 2 verwendet werden sollte (z.B. UBA, ECHA). Der derzeitige Ansatz der Trinkwasserkommission mit einem Faktor von 10 ist recht konservativ und sollte möglicherweise diskutiert werden.

3.3 Toxikokinetik

3.3.1 Tierdaten

3.3.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Die Absorption von PFBA betrug bei Ratten nach einer oralen Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht >95 %. PFBA wurde bei mit Ammoniumperfluorbutyrat (APFB) behandelten Mäusen innerhalb von 96 Stunden hauptsächlich über den Urin (35 % bei Männchen und 65-69 % bei Weibchen) und die Fäkalien (4-11 % bei Männchen und 5-7 % bei Weibchen) ausgeschieden. Die Ausscheidung nach einer Magendosis von 30 mg/kg Körpergewicht APFB erfolgte bei weiblichen Tieren (Ratten: $1,76 \pm 0,26$ h; Mäuse: $3,08 \pm 0,26$ h) schneller als bei ihren männlichen Artgenossen (Ratten: $9,22 \pm 0,75$ h; Mäuse: $16,25 \pm 7,19$ h). Bei oraler Verabreichung wurde eine längere Eliminationszeit als bei intravenöser Verabreichung beobachtet. Die Plasmaelimination bei mit 10 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreichtem Kaliumperfluorbutyrat (KPFB) beträgt bei Cynomolgus-Affen etwa 40,32 (Männchen) - 41,04 (Weibchen) Stunden. (UBA, 2017).

3.3.1.2 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

3.3.2 Humandaten

3.3.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Das arithmetische Mittel der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) für drei männliche Fluorchemiker betrug 68 Stunden, und die Eliminationshalbwertszeit für Menschen lag bei 72,16 Stunden für sieben Männer und 87 Stunden für zwei Frauen (Chang et al., 2008). Diese Daten wurden von (ATSDR, 2009) berechnet und ergaben eine mittlere $t_{1/2}$ von 72 ± 38 h (von 56 und 118 h für zwei Frauen) und eine $t_{1/2}$ von 75 ± 38 h im Durchschnitt für 12 Personen.

Die PFBA-Serumkonzentrationen lagen bei 73,2 % der 127 ehemaligen und 68,0 % der 50 aktuellen Produktionsmitarbeitenden unter der Bestimmungsgrenze (0,5 ng/ml). Nur 4 % der Serumproben lagen über 2 ng/ml, mit einem Maximum von 6,2 ng/ml bei den ehemaligen und 2,2 ng/ml bei den aktuellen Mitarbeitern*Mitarbeiterinnen (Chang et al., 2008).

3.3.2.2 Neue Daten

Es lagen keine Humanstudien vor, die Aufschluss über das Potenzial der PFBA-Exposition zur Beeinträchtigung empfindlicher Subpopulationen oder Lebensstadien gegeben hätten. Bei erwachsenen Tieren, die subchronisch ausgesetzt wurden, wurde durchweg beobachtet, dass die PFBA-Exposition bei männlichen Ratten stärkere Reaktionen auslöste als bei weiblichen Ratten. Der Grund für diese Geschlechtsabhängigkeit ist höchstwahrscheinlich auf Unterschiede in der Toxikokinetik zwischen Männchen und Weibchen zurückzuführen. Es scheint zwar eine eindeutige Geschlechtsabhängigkeit für einige PFBA-induzierte gesundheitliche Wirkungen bei erwachsenen Nagetieren zu bestehen, das beobachtete Fehlen einer geschlechtsspezifischen Empfindlichkeit für andere Wirkungen bei erwachsenen und unreifen Nagetieren und das offensichtliche Fehlen von toxikokinetischen Unterschieden zwischen den Geschlechtern bei Primaten (und einer einzigen Studie am Arbeitsplatz beim Menschen) schließen die Identifizierung von Männchen als allgemein empfindliche Teilpopulation für PFBA-induzierte gesundheitliche Wirkungen beim Menschen jedoch aus. In Anbetracht der bei trächtigen Mäusen beobachteten Wirkungen (erhöhtes Lebergewicht, Resorption des gesamten Wurfes) und des sich entwickelnden Organismus (fötaler/postnataler Tod und Verzögerungen bei der

Augenöffnung, der Vaginalöffnung und der Präputialseparation) ist es möglich, dass Schwangerschaft und frühes Leben zwei empfindliche Lebensabschnitte für die PFBA-Exposition darstellen (ATSDR, 2021).

Tabelle 8: Zusammenfassung der bei Menschen und Versuchstieren geschätzten Eliminationshalbwertszeiten von Perfluoralkylen (ATSDR, 2021)

Spezies, Alter und Geschlecht	Route	Dosis	Dauer der Exposition	Eliminationshalbwertszeit	Referenz
Mensch (n=3), erwachsen, M	NA	NA	NA	81 Stunden (SD 41)	(Chang et al., 2008)
Mensch (n=9), erwachsen, M (7), F (2)	NA	NA	NA	72 Stunden (SD 38)	(Chang et al., 2008)

3.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

3.4.1 Relevante Tierdaten

3.4.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

3.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die entscheidende Studie bei der Ableitung des Trinkwasserleitwerts für PFBA war eine subchronische 90-Tage-Studie mit oraler Verabreichung (J. L. Butenhoff, Bjork, et al., 2012). In dieser Studie wurden Sprague-Dawley-Ratten (10/Geschlecht/Dosis) 0, 1, 2, 6 oder 30 mg/kg Körpergewicht/Tag Ammoniumperfluorbutyrat (APFB) in der Formulierung MTDID-8391 verabreicht.

Die Formulierung bestand aus einer wässrigen Lösung von APFB mit einem nominalen Gehalt von 33,2 %, der auf den PFBA-Gehalt umgerechnet wurde. Bei männlichen Ratten wurden in der 90-Tage-Studie bei 30 mg/kg Körpergewicht/Tag eine dosisabhängige Zunahme des Lebergewichts und eine hepatozelluläre Hypertrophie (fünf Tiere mit minimaler und vier Tiere mit leichter Hypertrophie) beobachtet. Eine Zunahme des absoluten Lebergewichts wurde auch in einer parallelen 28-Tage-Studie bei 150 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet. Diese Wirkungen kehrten sich während der dreiwöchigen Erholungsphase um und zeigten, dass sie mit einer hepatischen Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-Rezeptors übereinstimmen. Eine dosisabhängige Schilddrüsenfollikelhyperplasie und -hypertrophie (leicht bei fünf von zehn Tieren) wurde auch bei männlichen Tieren bei 30 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet. Diese Wirkungen bildeten sich während der Nachbeobachtungszeit von drei Wochen nicht vollständig zurück. Diese Wirkungen waren weniger ausgeprägt, wurden aber auch in einer parallelen 28-Tage-Studie (nur geringfügig bei neun von zehn Tieren) in der 30 mg/kg-d-Gruppe und (geringfügig/leicht bei sieben von zehn Tieren) in der 150 mg/kg-d-Gruppe beobachtet. In der 90-Tage-Studie wurde ein NOAEL-Wert von 6 mg/kg Körpergewicht/Tag ermittelt, der auch als NOAEL-Wert für die männlichen Tiere in dieser parallelen 28-Tage-Subakutstudie angegeben wurde.

3.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

3.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

3.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Die Behandlung von CD1-Mäusen mit APFB in einer Dosierung von 35, 175 oder 350 mg/kg·d über die Magensonde während der Tage 1 bis 18 der Trächtigkeit führte zu einer erhöhten Anzahl von Müttern mit vollständiger Resorption des Fötus (11,1 % bei 175 mg/kg·d und 29,6 % bei 350 mg/kg·d, verglichen mit 6,8 % in den Kontrollen) und einem erhöhten Lebergewicht nach dem ersten Tag, das nur zehn Tage nach der Geburt anhielt, einer leicht verzögerten Augenöffnung (etwa 1,5 Tage in allen Dosisgruppen) und einem verzögerten Einsetzen der Pubertät in der Hochdosisgruppe (Das et al., 2008).

3.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

PFBA führte nicht zur Bildung von 17 β -Östradiol oder Testosteron im Steroidogenese-Assay und reagierte auch nicht in Reporter-Gen-Tests mit menschlichen Östrogen-, Androgen- oder Ah-Rezeptoren (Rosenmai, 2014).

3.4.1.2 Neue Daten

3.4.1.2.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

3.4.1.2.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

3.4.1.2.3 Mutagenität

Männlichen Mäusen (C57B1/6) wurde PFBA 5 mg/kg Körpergewicht fünf Wochen lang über das Trinkwasser verabreicht (Crebelli et al., 2019). Marker für Zelltoxizität, oxidativer Stress und DNA-Strangbrüche wurden in der Leber gemessen. Die systemische Genotoxizität wurde auch durch die Analyse von Mikronuklei in Retikulozyten und Milzlymphozyten und die Auswirkungen auf Keimzellen durch den Comet-Assay an Hodenzellen bewertet. Bei den mit PFBA behandelten Mäusen wurde nur eine leichte Leberhypertrophie ohne andere Anzeichen von Toxizität, Genotoxizität und geringerer Tendenz zur Bioakkumulation festgestellt. In dieser subakuten Studie wurden die Mäuse nur einer Dosis ausgesetzt, und es liegen keine Informationen über die histopathologischen Veränderungen in der Leber der mit PFBA behandelten Mäuse vor (z.B. Anzahl der betroffenen Tiere oder Beschreibung der beobachteten Veränderungen). Darüber hinaus wurden in dieser Studie keine Veränderungen des Lebergewichts, der Leberenzyme oder der hyperploiden Zellen festgestellt. In Anbetracht des Mangels an Daten für diesen Endpunkt wird er daher nicht als POD verwendet.

3.4.1.2.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

3.4.1.2.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

PFBA verstärkte die Aktivität des Östrogenrezeptors alpha oder beta nicht, aber die durch Dihydrotestosteron stimulierte Androgenrezeptoraktivität bei Konzentrationen über 10 μ M in menschlichen Zelllinien (Behr et al., 2018). Blutserumkonzentrationen von verschiedenen PFAS (u.a. PFOA, PFOS, PFHxA, PFBA und PFBS) in der allgemeinen westlichen Bevölkerung, wurden nach Angaben der Autoren*Autorinnen im Bereich von 10 nM bestimmt. Sie zogen daher den Schluss gezogen, dass die endokrinen Wirkungen beim Menschen bei expositionsrelevanten Konzentrationen nicht zu beobachten sind.

PFBA in einer Konzentration von 0,0001 bis 100 µM induzierte keine akuten zytotoxischen Effekte oder TSH-induzierte cAMP-Produktion in Schilddrüsenzellen (Croce et al., 2019).

PFBA wurde auf Zytotoxizität, potenzielle adipogene und osteogene Entwicklungstoxizität in menschlichen mesenchymalen Stammzellen untersucht (S. Liu et al., 2020). PFBA in einer Konzentration von 50 bis 300 µmol/l führte weder zu Zytotoxizität noch zu einem Anstieg der Kalziumkonzentration, des mitochondrialen Membranpotenzials oder der Ausprägung der osteogenen Differenzierung oder zu einem Anstieg der Kollagensekretion, aber zu einem signifikanten Anstieg von ROS und zu einer Herunterregulierung von Selbsterneuerungsmarkern und einer Hochregulierung von Adipogenesemarkern, Genen und Fettsäuresynthese in humanen mesenchymalen Stammzellen. HepG2-Zellen, die mit 10µM bis 100µM PFBA behandelt wurden, wiesen die niedrigste Zellkonzentration auf, aber bei der höchsten Konzentration wurde ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen Zellkonzentration und zweifacher Erhöhung der PPAR-alpha-Aktivität beobachtet (Rosenmai et al., 2018).

3.4.2 Relevante Humandaten

3.4.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

3.4.2.2 Neue Daten

Epidemiologische Studien über PFBA im Blutserum untersuchten in der Regel gesundheitliche Ergebnisse oder gesundheitsrelevante Biomarker in Bezug auf log-transformierte kontinuierliche PFBA-Werte (ng/ml).

In einer aktuellen Studie (Grandjean et al., 2020) wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von PFBA mit einem erhöhten Risiko eines schwereren Verlaufs einer COVID-19 Infektion assoziiert. Allerdings wurde lediglich die Aufnahme von PFBA analysiert und mit >LOD/<LOD (Anwesenheit/ Abwesenheit) angegeben, wodurch keine Aussagen zur Expositions-Antwort möglich sind. Die anderen in dieser Studie betrachteten PFAS wurden als kontinuierliche Variablen betrachtet; ohne einer Quantifizierung der PFAS-Exposition (Tertile, Quartile usw. mit bestimmten Schnittpunkten) assoziiert mit einer Risikoabschätzung, ist ebenfalls keine Auswertung der Expositions-Antwort möglich. (Gao et al., 2019) führten eine Querschnittsstudie zur mütterlichen PFAS-Exposition, einschließlich PFBA, und zu den Geburtsergebnissen durch. Die Studienpopulation umfasste 132 schwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31,0 Jahren, die in den Jahren 2015 und 2016 in einem Universitätskrankenhaus in Peking ein Kind zur Welt brachten. Die mütterlichen Blutproben für die Expositionsabschätzung wurden ein bis zwei Tage vor der Entbindung entnommen, und die Nabelschnurblutproben wurden unmittelbar nach der Geburt entnommen. Die mittlere Konzentration von PFBA betrug 0,10 ng/ml und 0,12 ng/ml im mütterlichen Serum bzw. im Nabelschnurblut. Mütterliches PFBA > 0,132 ng/ml war mit einer Abnahme der Geburtslänge um 0,60 cm (95% CI -1,03 bis -0,17 cm) verbunden im Vergleich zu mütterlichem PFBA < 0,079 ng/ml (p für Trend 0,004). Es gab keine Expositions-Wirkungs-Zusammenhänge zwischen anderen mütterlichen PFAS-Konzentrationen und der Geburtslänge. Es gab keinen Expositions-Wirkungs-Zusammenhang zwischen PFBA im Nabelschnur-Serum und der Geburtslänge; es gab keinen Expositions-Wirkungs-Zusammenhang zwischen PFBA im mütterlichen Serum oder PFBA im Nabelschnur-Serum und anderen Geburtsergebnissen (Geburtsgewicht, Gestationsalter und Ponderal-Index). Der POD aus dieser epidemiologischen Studie kann jedoch erst dann als verlässlich angesehen werden, wenn die Gesamtheit der epidemiologischen Studien zur PFBA-Exposition und den Geburtsergebnissen zusammengefasst und im Rahmen einer Weight-of-Evidence-Analyse betrachtet wird. Darüber

hinaus wurden auch andere PFAS mit den Geburtsergebnissen in Verbindung gebracht. PFDoDA im Nabelschnur-Serum > 0,316 ng/ml war im Vergleich zu PFDoDA im Nabelschnur-Serum < 0,0184 ng/ml mit einer Zunahme der Geburtslänge um 0,50 cm (95% CI 0,07-0,92) verbunden (p für Trend=0,018). PFTrDA im Nabelschnur-Serum 0,056-0,44 ng/ml war mit einer Zunahme des Geburtsgewichts um 263 g (95% CI 52,9 - 474) assoziiert und PFTrDA im Nabelschnur-Serum >0,44 ng/ml war mit einer Zunahme des Geburtsgewichts um 161,1 g (95% CI -48,3-370,7) assoziiert, verglichen mit PFTrDA im Nabelschnur-Serum ≤0,056 ng/ml (p für Trend=0,044).

Tabelle 9: Aus epidemiologischen Studien abgeleiteter Ausgangspunkt (Point of Departure, POD) für PFBA

Referenz	Ergebnis	Konzentration im Serum (ng/ml)	Externe Dosis (ng/kg-d)	Andere gemessene PFAS
(Gao et al., 2019)	Verringerung der Geburtslänge, <i>p</i> -für-Trend=0,004, 132 Mutter-Kind-Paare, PFBA-Median mütterliches Serum, 0,10 ng/ml	> 0,132	Nicht berichtet	PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA 6:2 Cl-PFESA, PFBS, PFHxS, PFOS

3.5 Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es wird nicht empfohlen, einen neuen Trinkwasserleitwert für PFBA abzuleiten, da für diesen Stoff keine relevanten neuen Informationen vorliegen, die den in der vorangegangenen UBA-Bewertung (UBA, 2016) verwendeten NOAEL-Wert von 6 mg/kg Körpergewicht/Tag ändern würden. Dieser Wert beruht auf einer erhöhten Inzidenz von follikulärer Hyperplasie/Hypertrophie der Schilddrüse und hepatozellulärer Hypertrophie in einer 90-Tage-Studie an männlichen Ratten. Der POD wird gestützt durch die EPA-IRIS Bewertung (US EPA, 2022c).

Weiterhin wurde in (UBA, 2016) eine Trinkwasserquotierung von 10% und ein Gesamt-Extrapolationsfaktor von 2000 gewählt, der sich wie folgt zusammensetzt:

- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung der zeitlichen Extrapolation (Anpassung der subchronischen an die chronische Exposition) Hinweis: Dieser Ansatz entspricht nicht dem Ansatz der ECHA nach der ein Faktor von 2 als ausreichend angesehen wird.
- ▶ AF von 8 für toxikokinetische Unterschiede (siehe Begründung in (UBA, 2017))
- ▶ AF von 2,5 für interspezies-toxikodynamische Unterschiede
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den Arten (allgemeine Bevölkerung)

4 Toxikologische Bewertung von Perfluorpentansäure (PFPeA)

4.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 10 und Tabelle 11 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 10: Chemische Identität von Perfluorpentansäure (PFPeA, CAS 2706-90-3)

Name	Perfluorpentansäure
Englischer Name	Perfluoropentanoic acid
Akronym	PFPeA
Mol. Formel	C ₅ HF ₉ O ₂
Mol. Gewicht (g/mol)	264,05
CAS	2706-90-3
EC	220-300-7

Tabelle 11: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorpentansäure (PFPeA, CAS 2706-90-3)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,713 (exp. bei 20 °C)	(Kauck & Diesslin, 1951)
Schmelzpunkt (°C)	-13,2 - -5,9 (exp.)	(M. Zhang et al., 2020)
Siedepunkt (°C)	139 (exp.)	(Kauck & Diesslin, 1951)
Dampfdruck (Pa)	2.720 (exp. bei 25 °C)	(Kwan, 2001)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	1,5 (exp. bei 25 °C)	(Kwan, 2001)
	1,8 x 10 ⁴ (exp. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)
pKa	0,4 (exp. bei 25 °C)	(Moroi et al., 2001)
Log Koc	1,37 (±0,46) (exp.)	(Guelfo & Higgins, 2013)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	9,81 x 10 ³ (ext. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)

(exp. = experimentell, ext. = extrapoliert)

4.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFPeA verglichen (Tabelle 12). Die Daten wurden durch allgemeine Internetrecherche ermittelt. Außer dem vom UBA ermittelten GOW von 3 µg/l wurden nur Summenwerte für PFAS einschließlich PFPeA gefunden. Es wurden keine quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFPeA anhand von Humandaten gefunden, die von anderen Institutionen ermittelt wurden.

Tabelle 12: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFPeA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/Institution	PFPeA-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Deutschland/UBA	3	Gesundheitlicher Orientierungswert (GOW)	(UBA, 2017)
Schweden/Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 20 PFAS einschließlich PFPeA, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)
Hawaii (USA)	0,800	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)

4.3 Toxikokinetik

4.3.1 Tierdaten

4.3.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Bei der letzten UBA-Bewertung waren keine Daten zur Toxizität oder Toxikokinetik verfügbar. Eine von der EFSA durchgeführte umfassende Überprüfung (Bull et al., 2014) wurde in dem Bericht zitiert, in dem keine relevanten Informationen zur Toxikokinetik, zur Toxikologie bei Labortieren oder zur Toxikologie beim Menschen gefunden wurden. Es wurde lediglich über zwei In-vitro-Studien berichtet, die im Folgenden beschrieben werden.

PFPeA aktivierte die Luziferase sowohl von Maus- als auch von humanen PPAR α -Plasmiden in COS-1-Zellen in einer konzentrationsabhängigen Weise im Vergleich zu Kontrollen. Maus-PPAR α war nur geringfügig empfindlicher als humanes PPAR α gegenüber PFPeA (Wolf et al., 2012). In einem Steroidogenese-Test führte PFPeA bei einer menschlichen Nebennierenrindenkarzinom-Zelllinie (NCI-H295R) nicht zur Bildung von 17 β -Östradiol oder Testosteron und reagierte auch nicht in Reporter-Gen-Tests mit menschlichen Östrogen-, Androgen- oder Ah-Rezeptoren (Rosenmai et al., 2016).

4.3.1.2 Neue Daten

In einer Pharmakokinetik Studie erhielten Gruppen von 3-5 männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten eine einmalige Verabreichung von PFPeA in Dosen von 0,5, 3 oder 10 mg/kg oral, 10 mg/kg Körpergewicht intravenös über die Schwanzvene oder 3 mg/kg oral zur Gewebeanalyse (es wurden keine Kontrollgruppen angegeben), um die Pharmakokinetik der Verbindung zu bewerten (Choi et al., 2020). Das Vorhandensein von PFPeA in Plasma, Urin, Fäkalien und neun Gewebeproben (Gehirn, Herz, Leber, Lunge, Milz, Niere, Magen-Darm-Trakt, Fettgewebe und Muskeln) wurde untersucht, die Metaboliten von PFPeA wurden jedoch nicht

untersucht¹. PFPeA wies geschlechtsspezifische Unterschiede in der Eliminierung und Verteilung der Substanz auf, wobei männliche Ratten bei Verabreichung derselben Dosis eine höhere interne Exposition und eine langsamere Eliminierung aufwiesen als weibliche Ratten. Die $t_{1/2}$ reichte von 12,26 bis 17,31 Stunden bei männlichen Ratten und 3,95 bis 5,79 Stunden bei weiblichen Ratten nach oraler oder intravenöser Verabreichung von PFPeA. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden auch bei der Gewebeverteilung von PFPeA beobachtet, wobei männliche Tiere im Vergleich zu weiblichen Tieren in allen untersuchten Geweben eine niedrigere Konzentration von PFPeA aufwiesen, mit Ausnahme des Magen-Darm-Trakts, wo bei beiden Geschlechtern ähnliche Werte beobachtet wurden. Die für die verabreichten Dosen gemeldeten AUCinf-Werte (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Null bis unendlich) reichten bei Männchen und Weibchen von 3,57 bis 36,29 bzw. 2,08 bis 30,22 $\mu\text{g h/ml}$. Auch die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) war bei Männchen höher als bei weiblichen Tieren. Die für die verabreichten Dosen berichteten Werte lagen zwischen 0,94 und 10,66 bzw. 0,66 und 6,78 $\mu\text{g/ml}$. Die höheren AUCinf- und C_{max} -Werte bei Männchen deuten darauf hin, dass die Konzentration von PFPeA im Blut bei männlichen Tieren höher ist als bei weiblichen. Die höchste Akkumulation von PFPeA wurde im Magen-Darm-Trakt festgestellt, gefolgt von Muskeln und Leber. Umgekehrt gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Ratten in Bezug auf das Proteinbindungsverhältnis, d. h. die Menge der an Proteine gebundenen Substanz. Die Proteinbindung beeinflusst die Bioverfügbarkeit und Verteilung der Substanz, was wiederum zu einem langsameren Stoffwechsel und einer langsameren Ausscheidung der Substanz führen kann.

4.3.2 Humandaten

4.3.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

4.3.2.2 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

4.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

4.4.1 Relevante Tierdaten

4.4.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

4.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

4.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

4.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

4.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

¹ Es ist nicht zu erwarten, dass PFPeA, wie andere PFAS, metabolisiert wird.

4.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

4.4.1.2 Neue Daten

4.4.1.2.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

4.4.1.2.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

4.4.1.2.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

4.4.1.2.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

4.4.1.2.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

4.4.2 Relevante Humandaten

4.4.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

4.4.2.2 Neue Daten

In epidemiologischen Studien zu PFPeA im Blutserum wurden in der Regel gesundheitliche Ergebnisse oder gesundheitsrelevante Biomarker im Verhältnis zu logarithmisch transformierten kontinuierlichen PFPeA-Werten (ng/ml) bewertet. Logarithmische Transformationen werden in der Regel auf Daten angewandt, die schief sind, d. h. nicht einer Normalverteilung folgen. Es wurde nur eine epidemiologische Studie gefunden, die Zusammenhänge zwischen Exposition und Ergebnis unter Verwendung von nicht transformierten PFPeA-Expositionsdaten bewertet hat.

In einer Querschnittsstudie zur mütterlichen PFAS-Belastung und zu den Geburtsergebnissen haben (Gao et al., 2019) keine Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen PFPeA, die im mütterlichen Serum oder im Serum der Nabelschnur gemessen wurden, und der Geburtslänge, dem Geburtsgewicht, dem Gestationsalter oder dem Ponderal-Index von Neugeborenen festgestellt. Die Studienpopulation umfasste 132 schwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31,0 Jahren, die in den Jahren 2015 und 2016 in einem Universitätskrankenhaus in Peking ein Kind zur Welt brachten. Die mütterlichen Blutproben für die Expositionsabschätzung wurden ein bis zwei Tage vor der Entbindung und die Nabelschnurblutproben unmittelbar nach der Geburt entnommen. Die mittleren PFPeA-Konzentrationen betragen 0,05 bzw. 0,04 ng/ml im Serum der Mutter und im Serum der Nabelschnur. Insgesamt wurden 14 PFAS in Blut und Nabelschnurserum gemessen, darunter auch PFPeA.

Es gibt keine Dosis-Wirkungs-Daten aus epidemiologischen Studien, die geeignet wären, einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts für PFPeA zu bestimmen.

4.5 Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es lagen keine geeigneten humantoxikologischen Daten vor, um einen TW_{LW} für PFPeA zu rechtfertigen. In der vorangegangenen UBA-Bewertung wurde ein GOW von $3,0 \mu\text{g/l}$ vorgeschlagen, der auf den Empfehlungen des (UBA, 2011) und (Wilhelm et al., 2010) basiert.

Es wird nicht empfohlen, einen neuen Trinkwasserleitwert für PFPeA abzuleiten, da für diesen Stoff keine relevanten neuen Tier- oder Humanstudien vorliegen, die den vom UBA ermittelten GOW von $3,0 \mu\text{g/l}$ verändern würden.

5 Toxikologische Bewertung von Perfluorhexansäure (PFHxA)

5.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 13 und Tabelle 14 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 13: Chemische Identität von Perfluorhexansäure (PFHxA, CAS 307-24-4)

Name	Perfluorhexansäure
Englischer Name	Perfluorohexanoic acid
Akronym	PFHxA
Mol. Formel	C ₆ HF ₁₁ O ₂
Mol. Gewicht (g/mol)	314,06
CAS	307-24-4
EC	206-196-6

Tabelle 14: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorhexansäure (PFHxA, CAS 307-24-4)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,789 (exp. bei 20 °C)	ATSDR 2021 von (Lide, 2005)
Schmelzpunkt (°C)	7,8-14,8 (exp.)	(M. Zhang et al., 2020)
Siedepunkt (°C)	136 (exp.)	(Schindler et al., 2013)
Dampfdruck (Pa)	44 (exp. bei 20 °C)	(Schindler et al., 2013)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	0,93 (exp. bei 25 °C)	(Kwan, 2001)
	6,7 x 10 ⁴ (exp. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)
pKa	<1,6 (exp.)	(Vierke et al., 2013)
Log Koc	1,31 (±0,29) (exp.)	(Guelfo & Higgins, 2013)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	15,7 x 10 ³ (25 °C)	ATSDR 2021 von (Kwan, 2001)
	1,89 x 10 ³ (ext. 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)

(exp. = experimentell, ext. = extrapoliert)

5.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über quantitative toxikologische Risikobewertungen von PFHxA anhand von Humandaten, sowie über bestehende Trinkwasserhöchstwerte (Tabelle 16), die von anderen Institutionen ermittelt wurden. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetsuche ermittelt.

Tabelle 15: Zusammenfassung der quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFHxA und der entsprechenden Gesundheitsendpunkte

Agentur	Quantitative Bewertung	Gesundheitsendpunkt	Wert	Referenz
ANSES (2017)	Referenzwerte für die chronische Toxizität (TRV)	Auswirkungen auf die Nieren von Nagetieren	0,32 mg/kg Körpergewicht pro Tag	(EFSA, 2020)
US EPA	Chronische orale Referenzdosis (RfD) für nicht krebserzeugende Wirkung	Verringertes Körpergewicht der Nachkommen	4×10^{-4} mg/kg-Tag	(US EPA, 2021e)
Ministerium für Gesundheit Minnesota	Nicht-karzinogener gesundheitsbezogener Wert nach Kurzzeit-Exposition ($nHBV_{\text{Short-term}}$)	Kritische Wirkung: Verringertes Gesamt-T4 Ko-kritische Wirkung: Verringertes Körpergewicht der Welpen Endpunkt der Additivität: Entwicklung, Schilddrüse [E]	0,2 µg/l	(MDH, 2021)
Ministerium für Gesundheit Minnesota	Subchronischer nicht-karzinogener gesundheitsbezogener Wert ($nHBV_{\text{Subchronisch}}$) = $nHBV_{\text{Kurzzeit}} = 0,2 \mu\text{g/l}$	Kritische Wirkung: Degeneration des Nasenepithels Ko-kritische Wirkung: Verringertes Bilirubin Additivitätseffekt: Hepatisches System (Leber), Atmungssystem	0,2 µg/l	(MDH, 2021)

Tabelle 16: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFHxA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/Institution	PFHxA-Trinkwasser- (µg/l)	Kommentar	Quelle
Deutschland/UBA	6	Trinkwasserleitwert	(UBA, 2017)
Hawaii (USA)	4,0	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Michigan (USA) /DTMB	400	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Minnesota (USA)	0,2	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Wisconsin (USA)	150	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Schweden/Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 20 PFAS einschließlich PFHxA, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

5.3 Toxikokinetik

5.3.1 Tierdaten

5.3.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) von PFHxA variiert je nach Tierart, z.B. beträgt $t_{1/2}$ bei Nagetieren etwa 1 bis 2 Stunden, bei Cynomolgus-Affen 1 bis 2 Tage und beim Menschen schätzungsweise 14 bis 49 Tage (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al., 2009; Nilsson et al., 2013; Nilsson, Kärrman, Rotander, et al., 2010; Nilsson, Kärrman, Westberg, et al., 2010; Russell et al., 2013).

In menschlichen Hepatom Zellen HepG2 wurde bei Konzentrationen von bis zu 2000 μM PFHxA keine oxidative DNA-Schädigung oder die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) induziert (Eriksen et al., 2010). Maus und Mensch PPAR α wurden in Gegenwart von PFHxA aktiviert, wobei der Maus-PPAR α nur geringfügig empfindlicher war als der menschliche Rezeptor (Buhrke et al., 2013; Wolf et al., 2008). Binäre Mischungen von PFHxA und PFOA führten bei niedrigen Konzentrationen zu einem additiven Effekt in Bezug auf die PPAR α -Aktivierung (Wolf et al., 2014). PFHxA zeigte eine leichte Induktion von durch Peroxisom- β -Oxidation herbeigeführten Wirkungen wie β -Oxidation und Lebervergrößerung (Kudo et al., 2006). In einem Steroidogenese-Test mit einer menschlichen Nebennierenrinden-Karzinom-Zelllinie (NCI-H295R) wurde keine Hormonproduktion (17 β -Östradiol oder Testosteron) festgestellt, und auch in Reportergergen-Tests mit menschlichen Östrogen-, Androgen- oder Arylkohlenwasserstoff-Rezeptoren (Ah) gab es keine Reaktion, was darauf hindeutet, dass diese Substanz das endokrine System wahrscheinlich nicht stört (Rosenmai et al., 2016).

5.3.1.2 Neue Daten

Weiblichen CD-1-Mäusen (n=4-6) wurde am 18. Trächtigkeitstag radioaktiv markiertes PFHxA in einer Konzentration von 4,44 MBq (120 μCi) in 100 μl entweder über die Schwanzvene oder 3,7 MBq (100 μCi) in 100 μl über eine orale Magensonde verabreicht, um die Aufnahme und Verteilung von PFHxA (Bartels et al., 2019) zu untersuchen. Eine schnelle Aufnahme von PFHxA wurde in der Plazenta beobachtet, gefolgt von einem Transport in den Fötus nach Verabreichung über die Schwanzvene. Nach oraler Verabreichung über die Magensonde wurde eine langsamere Aufnahme beobachtet, jedoch wurde weiterhin ein Transport durch die Plazenta berichtet. Die Aufnahme von PFAS wurde in allen in dieser Studie untersuchten Geweben festgestellt, wobei die höchste Aufnahme von PFHxA im Blut nach Verabreichung über die Schwanzvene und in der Lunge nach oraler Verabreichung zu verzeichnen war.

Männliche und weibliche Hsd:Sprague Dawley Ratten (n=1/Dosis) erhielten eine Bolus-IV-Dosis von 40 mg/kg Körpergewicht und eine orale Schlund Dosis von 40, 80 und 160 mg/kg Körpergewicht als Einmalgabe (Dzierlenga et al. 2020). Weibchen, denen PFHxA verabreicht wurde, hatten eine kürzere Halbwertszeit (2 h vs. 9 h) als Männchen und eine schnellere Elimination mit einer kleineren Plasma-AUC.

Männliche Wistar-Ratten erhielten eine einmalige orale Verabreichung von PFHxA in einer Dosis von 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht und eine subchronische Verabreichung im Trinkwasser in einer Konzentration von 1, 5 und 25 $\mu\text{g}/\text{l}$ über einen Zeitraum von 1 oder 3 Monaten, um das toxikokinetische Profil der Substanz zu bewerten (Iwabuchi et al., 2017). Die Substanz wurde sehr schnell absorbiert, verteilt und aus den Geweben eliminiert, mit einer nahezu gleichen Gewebe $t_{1/2}$ von 2-3 Stunden. Unter Berücksichtigung des Serum-Vd (Verteilungsvolumens) und der Gewebeabgabe befand sich PFHxA hauptsächlich im Serum mit der geringsten Abgabe an das Gehirn; in den chronischen Studien wurde keine Gewebeakkumulation beobachtet, wie aus der Einzeldosisstudie erwartet.

Maximale Serumspiegel von PFHxA wurden innerhalb von 15 bis 30 Minuten nach oraler Verabreichung von 2 oder 100 mg/kg Körpergewicht von ¹⁴C-markiertem PFHxA an Mäuse und Ratten erreicht. ¹⁴C-markiertes PFHxA konnte nach 30 bis 120 Minuten vor allem im Plasma, in den Nieren, der Leber und der Blase und in geringerem Umfang in Erythrozyten, Knochen und Knochenmark, Gehirn, Fett, Herz und anderen inneren Organen einschließlich der Fortpflanzungsorgane nachgewiesen werden (Gannon et al., 2011).

Nach einer einmaligen oralen Gabe von mikroverkapseltem PFHxA (3 mg/kg Körpergewicht) an Mikrominischweine wurde die maximale Blutkonzentration in weniger als 12 Stunden erreicht (Guruge et al., 2016).

In einer separaten Studie wurde PFHxA (47,8 µg/kg Trockengewicht) an Mastschweine (Durchschnittsgewicht 83 kg) gemischt mit sechs anderen Perfluorcarbon- und Sulfonsäuren (PFBS, PFHxS, PFOS, PFHpS, PFHpA, PFOA) über 25 Tage verfüttert. Etwa 97 % der mit der Nahrung verabreichten Dosis konnten im Blut und in essbaren Teilen detektiert werden, so dass die Absorption als hoch und praktisch vollständig angesehen werden kann. Das Blutplasma enthielt den größten Anteil an Perfluorverbindungen, gefolgt von Muskel- und Fettgewebe, die die gleichen Konzentrationen aufwiesen. Geringere Anteile (7 und 2 %) wurden in der Leber bzw. den Nieren gefunden. PFHxA wies eine Sättigungskurve auf, die ab dem 10. Tag nur noch leicht anstieg (Numata et al., 2014).

PFHxA wurde in Säugetieren, einschließlich Menschen, nicht verstoffwechselt (ATSDR, 2021). In In-vitro-Studien an Rattenhepatozytenkulturen wurden keine Metaboliten gebildet, und auch die Analyse von Plasma-, Stuhl- oder Urinproben von Ratten, die zuvor PFHxA einmalig in einer Dosis von 2 oder 100 mg/kg oral erhalten hatten, bestätigt dies (Gannon et al., 2011).

Auf der Grundlage von Studien an Ratten, Mäusen, Affen und Schweinen wird PFHxA schnell und hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung aus dem Serum kann durch eine biphasische Kinetik beschrieben werden, bei der ≥ 99 % der verabreichten Dosis in einer ersten (α) Phase und ein kleiner Teil in einer langsameren zweiten (β) Phase ausgeschieden wurden. Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden > 99 % des ¹⁴C-PFHxA innerhalb von 12 Stunden nach einmaliger oder wiederholter Verabreichung im Urin ausgeschieden; bei Mäusen wurden > 99 % innerhalb von 24 Stunden (Weibchen) bis 48 Stunden (Männchen) ausgeschieden (Gannon et al., 2011).

Ratten wurden einmalige orale Dosen von 40, 80 oder 160 mg PFHxA/kg Körpergewicht intravenös verabreicht, um die biphasische Eliminationskinetik (NTP, n.d.) zu bestimmen. Für die erste und zweite Phase der Eliminierung aus dem Plasma nach oraler Verabreichung wurden folgende Halbwertszeiten berechnet: α -Phase: $2,35 \pm 1,27$, α -Phase: $1,78 \pm 5,74$ und α -Phase: $1,46 \pm 0,26$ bei 40, 80 und 160 mg/kg Körpergewicht bei Männchen bzw. β -Phase: $9,33 \pm 20,8$, β -Phase: $5,74 \pm 4,59$ und β -Phase: $13,7 \pm 14,2$ bei 40, 80 bzw. 160 mg/kg Körpergewicht bei männlichen Tieren. Bei weiblichen Tieren: α -Phase: $1,37 \pm 2,23$, α -Phase: $1,12 \pm 0,13$ und α -Phase: $2,35 \pm 1,27$ bei 40, 80 bzw. 160 mg/kg Körpergewicht und β -Phase: $2,27 \pm 2,13$, β -Phase: $5,46 \pm 2,64$ und β -Phase: $12,2 \pm 23,6$ bei 40, 80 und 160 mg/kg Körpergewicht. Nach intravenöser Verabreichung betragen die erste und zweite Halbwertszeit 0,66 und 8 Stunden (M) bzw. 0,34 und 7,3 Stunden (F) bei Männchen und Weibchen.

Die Eliminationspharmakokinetik von PFHxA bei Maus, Ratte, Kleinstschwein, Schwein, Affe und Mensch wurde in einem Industriebericht (geringe Zuverlässigkeit) aufgestellt, der die Eliminationsraten der Alpha- und Betaphase zusammen mit dem Anteil von PFHx⁻ (Anion von PFHxA), der während jeder Phase eliminiert wird, zusammenfasst (Anonym, 2016). Die Eliminationskinetik von PFHxA ist bei den in dieser Übersichtsarbeit berücksichtigten Säugetierarten einheitlich. Geringfügige Unterschiede zwischen typischen Laborspezies

(Mäusen, Ratten), größeren Säugetieren (Kleinstschweinen, Schweinen und Affen) und Menschen wurden berichtet. Es gab eine extrem schnelle anfängliche Eliminationsrate (d.h. Alpha-Phase), die dazu führt, dass bei Mäusen, Ratten und Affen mehr als 99,7 % dieser Substanz in weniger als 24 Stunden aus dem Blut eliminiert werden. Die α -Phase der Eliminierung ist zwar für das Kleinstschwein, das Schwein oder den Menschen nicht verfügbar, aber die Autoren*Autorinnen des Berichts stellen fest, dass angesichts des konsistenten kinetischen Alpha- und Beta-Verhaltens bei allen Säugetierarten ein ähnliches Eliminationsverhalten für diese Arten wissenschaftlich plausibel ist. Die Eliminierung von PFHxA in der Beta-Phase ist bei Säugetieren langsamer, mit Halbwertszeiten im Bereich von 50-122 Stunden (2-5 Tage) bei Mäusen, Ratten, Kleinstschweinen, Schweinen, Affen und Menschen. Fast das gesamte PFHxA wird in der Alpha-Phase ausgeschieden, wobei weniger als 0,3 % der verabreichten PFHxA-Dosis auf die langsamere Beta-Phase entfallen.

5.3.2 Humandaten

5.3.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

5.3.2.2 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

5.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

5.4.1 Relevante Tierdaten

5.4.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

5.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Gruppen von zehn Crl:CD(SD)-Ratten erhielten PFHxA über die Schlundsonde in einer Dosis von 0, 10, 50 oder 200 mg/kg Körpergewicht/Tag (Chengelis, Kirkpatrick, Radovsky, et al., 2009). Bei einer Dosis von 200 mg/kg KG/Tag wurden Veränderungen mit niedrigeren Erythrozytenparametern, höheren Retikulozytenzahlen und einem verringerten Globulin Gehalt festgestellt. Bei den männlichen Tieren der beiden oberen Dosisgruppen wurden erhöhte Leberenzymwerte festgestellt, und in der Gruppe mit der höchsten Dosis wurden ein vermindertes Gesamtprotein, ein erhöhtes Albumin/Globulin-Verhältnis und verminderte Cholesterin- und Kalziumkonzentrationen im Serum festgestellt. Es wurde auch eine minimale zentrilobuläre Hypertrophie der Leberzellen festgestellt, die mit einem höheren Lebergewicht und leicht erhöhten Peroxisomen bei der höchsten Dosis korrelierte. Auf der Grundlage der Leberhistopathologie und der Veränderungen des Lebergewichts ermittelten die Studienautoren*Studienautorinnen einen NOAEL-Wert von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag bei weiblichen und 200 mg/kg Körpergewicht/Tag bei männlichen Tieren.

Die entscheidende Studie bei der Ableitung des Trinkwasserleitwerts für PFHxA war eine chronische orale Schlund Studie, bei der Sprague-Dawley-Ratten (60/Geschlecht/Dosis und 70/Geschlecht/Höchstdosis) 0, 2,5, 15 oder 100 mg/kg Körpergewicht/Tag für Männchen und Weibchen 0, 5, 30 oder 200 mg/kg Körpergewicht/Tag PFHxA täglich über eine Dauer von 104 Wochen erhalten haben (Klaunig et al., 2015). Es wurde ein NOAEL von 15 mg/kg KG/Tag bei männlichen und 30 mg/kg KG/Tag bei weiblichen Tieren ermittelt (NICNAS, n.d., 2015). Der Leitwert für das Trinkwasser wurde auf der Grundlage eines NOAEL von 15 mg/kg KG/Tag bei männlichen Tieren berechnet, der auf niedrigen pH-Werten im Urin beruht, die in einer zweijährigen Studie an Ratten ermittelt wurden. Die folgenden Faktoren wurden angewandt:

eine Interspezies-Extrapolation (für die Toxikokinetik, die den Eliminationshalbwertszeiten Mensch/Ratte entspricht: 768 h (32 d) / 2,35 h \approx Faktor 327 und für die Toxikodynamik ein Faktor von 2,5) und die Intraspezies-Extrapolation (100,5 bzw. 3,16 für Toxikokinetik und Toxikodynamik), um eine Äquivalentdosis für den Menschen (HED) von 1,84 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht/Tag für einen Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht zu ermitteln, der täglich 2 Liter Trinkwasser trinkt, wobei 10 % der Exposition pro Tag auf das Trinkwasser entfallen. Im Vergleich geht die WHO von 60 kg Körpergewicht und einer Standardallokation von 20 % (geändert 10 auf 20 % in 2008) (WHO, 2008, 2017). Ein Faktor von 327 für toxikokinetische Überlegungen wurde als gerechtfertigt angesehen, da dieser Faktor zwischen der mittleren $t_{1/2}$ für die Ratte von 2,35 h (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al., 2009) und der mittleren $t_{1/2}$ für den Menschen von 32 Tagen (Russell et al., 2013) liegt.

5.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

5.4.1.1.3 Mutagenität

Natriumperfluorhexanoat (Na-PFHx) war im Ames-Test mit den Salmonella-typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535 und TA1537 sowie dem Escherichia-coli-Stamm WP2uvrA bei Konzentrationen von 333, 667, 1000, 3333 oder 5000 $\mu\text{g}/\text{Platte}$ in Anwesenheit und Abwesenheit eines Stoffwechselaktivierungssystems negativ auf Mutagenese (Loveless et al. 2009). Na-PFHx verursachte keine Chromosomenaberrationen in peripheren menschlichen Lymphozyten bei Konzentrationen von 5 bis 3.860 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Loveless et al. 2009).

5.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Sprague-Dawley-Ratten (n=55/Geschlecht für die Kontrolle und die höchste Dosis, n=45/Geschlecht für die Gruppen mit niedriger und mittlerer Dosis) erhielten in einer 90-tägigen Reproduktionsstudie täglich 0, 20, 100 oder 500 mg/kg Na-PFHx über die Magensonde (Loveless et al., 2009a). Untergruppen von fünf Tieren pro Dosis und Geschlecht (einschließlich der Kontrollgruppe) wurden dann für einen Erholungszeitraum von einem und bis zu drei Monaten beobachtet. Nasenläsionen wurden ab einer Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet, und auf dieser Grundlage wurde ein NOAEL von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag ermittelt. In Bezug auf die neurologischen Verhaltensparameter wurden keine Auswirkungen beobachtet. Die hepatische peroxisomale β -Oxidation wurde induziert und die Verfasser*Verfasserinnen der Studie ermittelten einen NOEL von 20 mg/kg KG/Tag für männliche Ratten und 100 mg/kg KG/Tag für weibliche Ratten.

Die Ratten erhielten Na-PFHx ab 70 Tage vor der Kohabitation und während der gesamten Schwangerschaft und Laktation für insgesamt 4 Monate (Loveless et al., 2009a). Es wurden keine Auswirkungen auf die Parameter der Reproduktionstoxizität beobachtet. Ein mütterlicher NOAEL von 20 mg/kg Körpergewicht/Tag wurde auf der Grundlage eines reduzierten Körpergewichts bei höheren Dosen (500 mg/kg Körpergewicht/Tag) in der Elterngeneration ermittelt. Der NOAEL für die Reproduktionstoxizität betrug 100 mg/kg KG/Tag auf der Grundlage eines verringerten Körpergewichts in der ersten Generation.

In einer Studie zur Entwicklungstoxizität wurden trächtige Ratten während der Trächtigkeitstage 6 - 20 dosiert (Loveless et al., 2009a). Der mütterliche und fötale NOAEL lag bei 100 mg/kg Körpergewicht/Tag, basierend auf den Auswirkungen auf das Körpergewicht bei 500 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Zwanzig weiblichen Tieren wurden über die Schlundsonde 0, 100, 350 oder 500 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht, einer anderen Gruppe von 20 Tieren wurden über die Schlundsonde 0, 7, 35 oder 175 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht, und zwar vom 6. bis 18.

Tag der Schwangerschaft (Iwai & Hoberman, 2014a). Bei Dosierungen von 350 und 500 mg/kg KG/Tag wurde Mortalität beobachtet und bei den übrigen Tieren wurden vermehrter Speichelfluss und im Vergleich zu den Kontrollen Veränderungen in der Körpergewichtszunahme festgestellt. Die Körpergewichte der Nachkommen waren bei allen Dosen reduziert, dauerhaft nur bei den beiden höchsten Dosen von 350 und 500 mg/kg Körpergewicht/Tag. Bei diesen beiden Dosen wurden auch Totgeburten, reduzierte Lebensfähigkeitsindizes (Viabilität) und Entwicklungsverzögerungen beobachtet. Bei einer Dosis von 175 mg/kg Körpergewicht/Tag wurden Totgeburten sowie Sterblichkeit und verminderte Körpergewichte bei den Nachkommen festgestellt. Der von den Studienautoren*Studienautorinnen ermittelte NOAEL-Wert für mütterliche und reproduktive Toxizität lag bei 100 mg/kg KG/Tag Ammoniumperfluorhexanoat (entspricht etwa 95 mg/kg KG/Tag PFHxA).

5.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

5.4.1.2 Neue Daten

5.4.1.2.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

5.4.1.2.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

5.4.1.2.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

5.4.1.2.4 Reproduktionstoxizität

Die Studie (Iwai & Hoberman, 2014b) wurde re-evaluiert in (Iwai et al., 2019). Weiblichen Crl:CD-1(ICR)-Mäusen (20/Gruppe) wurde das Ammoniumsalz von PFHxA (d. h. APFHx) in Dosen von 0, 100, 350 oder 500 mg APFHx/kg Körpergewicht/Tag während Phase 1 und 0, 7, 35 oder 175 mg APFHx/kg Körpergewicht/Tag während Phase 2 während der Trächtigkeitstage 6 bis 18 durch die orale Schlundsonde verabreicht, um das entwicklungstoxische Potenzial zu bewerten (Iwai et al., 2019). In Phase 1 wurden 13 von 80 (16 %) der weiblichen Mäuse der F0-Generation tot aufgefunden, darunter 3 in der Kontrollgruppe und 6 in der Gruppe mit der niedrigen Dosis, was laut den Verfassern*Verfasserinnen der Studie innerhalb des historischen Bereichs für die Prüfeinrichtung lag. Bei den Tieren der Phase 2 trat keine Sterblichkeit auf. Die in Phase 1 beobachtete Sterblichkeit stand weitgehend nicht im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber Ammoniumperfluorhexanoat. Die Ergebnisse der Phase 2 wurden von den Verfassern*Verfasserinnen der Studie als aussagekräftiger für die Entwicklung der Welpen der F1-Generation angesehen, da es keine Auswirkungen auf die Gesundheit der Mütter gab. Die Häufigkeit von Totgeburten wurde von den Studienautoren*Studienautorinnen als Hinweis auf eine Entwicklungstoxizität angesehen. In den beiden niedrigeren Dosisgruppen und der Kontrollgruppe der Phase 2 gab es keine Totgeburten. Die Inzidenz von Totgeburten in Phase 2 der Studie betrug 1,2 % (3 von 241 geborenen Welpen) in der Gruppe mit der höchsten Dosis (175 mg/kg Körpergewicht/Tag). In der Kontrollgruppe der Phase 1 lag die Inzidenz von Totgeburten jedoch bei 1,8 % (4 von 221 geborenen Welpen). Dieses Auftreten von Totgeburten in der Kontrollgruppe mit einer höheren Inzidenzrate als in der Phase-1-Behandlungsgruppe, die für dieselbe Studie gemeldet wurde, deutet darauf hin, dass die Beobachtung von Totgeburten in der hochdosierten Phase-2-Gruppe wahrscheinlich nicht auf die In-Utero-Exposition gegenüber Ammoniumperfluorhexanoat zurückzuführen ist und daher nicht auf eine

Entwicklungswirkung hinweist. Die Zusammenführung der Kontrolldaten der Phase-1- und Phase-2-Studien ergab, dass der Unterschied bei den Totgeburten (d. h. 0,9 % bei den Kontrollen und 1,2 % bei der Gruppe mit der hohen Dosis von 175 mg/kg Körpergewicht/Tag) statistisch nicht signifikant war ($p = 0,169$). Die Studienautoren*Studienautorinnen ermittelten einen uneingeschränkten NOAEL-Wert von 175 mg/kg KG/Tag für die mütterliche Ammoniumperfluorhexanoat-Exposition auf der Grundlage einer Reihe von Endpunkten der Entwicklungstoxizität. Die Autoren*Autorinnen gaben jedoch an, dass dies ein nicht-bindender NOAEL für Entwicklungseffekte ist, was bedeutet, dass die Studie keine Dosis ermittelt hat, bei der Entwicklungseffekte auftreten können.

5.4.1.2.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

5.4.2 Relevante Humandaten

5.4.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

5.4.2.2 Neue Daten

Epidemiologische Studien zu PFHxA im Blutserum untersuchten in der Regel gesundheitliche Auswirkungen oder wirkungsvolle Biomarker in Bezug auf log-transformierte kontinuierliche PFHxA-Messwerte (ng/ml). Es wurden nur drei epidemiologische Studien gefunden, die Zusammenhänge zwischen Exposition und Ergebnis unter Verwendung untransformierter PFHxA-Expositionsdaten untersuchten. Logarithmische Transformationen werden für kontinuierliche Daten verwendet, die eine schiefe Verteilung aufweisen, wie z.B. Konzentrationen von Substanzen im Blut. Durch die Logarithmen Transformation von schiefen Daten wird die Verteilung in der Regel einer Normalverteilung angenähert, die die Annahmen für die lineare Regression erfüllt. Die logarithmisch transformierten Daten sind jedoch nicht direkt interpretierbar; die Reaktion wird pro logarithmischer Einheit Anstieg beschrieben. Eine Rücktransformation ist erforderlich, um die ursprüngliche Skala zu erhalten (z.B. PFAS-Konzentrationen, die im Blut gemessen wurden); die Veröffentlichungen enthalten im Allgemeinen nicht genügend Informationen, um die Daten rücktransformieren zu können, und es sind zusätzliche Analysen erforderlich.

In einer Querschnittsstudie zur mütterlichen PFAS-Belastung und zu den Geburtsergebnissen, (Gao et al., 2019) wurde berichtet, dass PFHxA, gemessen im mütterlichen Serum oder im Serum der Nabelschnur, nicht mit der Geburtslänge, dem Geburtsgewicht, dem Gestationsalter oder dem Ponderal-Index zusammenhing, wenn die PFHxA-Exposition in Tertile der Exposition eingeteilt wurde. Die Studienpopulation umfasste 132 schwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31,0 Jahren, die in den Jahren 2015 und 2016 in einem Universitätskrankenhaus in Peking ein Kind zur Welt brachten. Die mütterlichen Blutproben für die Expositionsabschätzung wurden ein bis zwei Tage vor der Entbindung entnommen, und die Nabelschnurblutproben wurden unmittelbar nach der Geburt gesammelt. Die mittleren Konzentrationen von PFHxA betragen 0,17 und 0,18 ng/ml im mütterlichen Serum bzw. im Nabelschnurblut. Insgesamt wurden 14 PFAS in Blut und Nabelschnurblut gemessen, einschließlich PFHxA.

(T.-W. Lin et al., 2020) führten in den Jahren 2016-2017 eine Querschnittsstudie mit 397 Erwachsenen im Alter von 55-75 Jahren aus Gemeinden in Taiwan durch. Die Gemeinden befanden sich in der Nähe eines Flusses, in den Abwässer aus der Halbleiter- und Elektronikindustrie PFAS abgegeben hatten. Die Studienteilnehmer*Studienteilnehmerinnen

mussten mindestens 10 Jahre in ihrer Gemeinde gelebt haben, um an der Studie teilnehmen zu können. Die mittlere PFHxA-Konzentration im Serum betrug 0,38 ng/ml. Es wurden keine statistisch signifikanten Expositions-Wirkungs-Assoziationen zwischen Quartilen von PFHxA und dem Status des metabolischen Syndroms oder den Triglyzeridwerten, der Harnsäure oder dem Gesamtcholesterin festgestellt. Die Ergebnisse wurden für Alter, Geschlecht, Tabak- und Alkoholkonsum angepasst.

(Ou et al., 2021) führten eine Fall-Kontroll-Studie mit 158 Fällen von angeborenen Herzfehlern (CDH) und 158 Kontrollen durch, die in eine Kohorte von 11.578 Neugeborenen eingebettet waren. Die schwangeren Frauen wurden zwischen 2014 und 2018 in einem Krankenhaus in Guangzhou, China, rekrutiert. Das Screening auf angeborene Anomalien erfolgte zwischen der 18. und 26. Schwangerschaftswoche. Das mütterliche Blutplasma wurde vor der Entbindung und das Nabelschnurblutplasma während der Entbindung entnommen. Der Medianwert von PFHxA im mütterlichen Plasma lag bei 0,015 ng/ml für Fälle und 0,020 ng/ml für Kontrollen. Die Odds Ratios für KHK, bereinigt um mütterliches Alter, Parität und Geschlecht des Kindes, waren nicht erhöht, wenn Fälle und Kontrollen mit mütterlichem PFHxA-Serum $\geq 0,033$ ng/ml (das 75. Perzentil für Kontrollen) mit Fällen und Kontrollen mit mütterlichem PFHxA-Serum $< 0,033$ ng/ml verglichen wurden. Ou et al. (2021) beschrieben diese Studie als eine Pilotstudie, die Hypothesen über die PFAS-Exposition während der Schwangerschaft und angeborene Herzfehler aufstellen sollte. In dieser Studie wurden insgesamt 11 PFAS gemessen.

Ausgehend von diesen Studienergebnissen fehlt es an geeigneten Dosis-Wirkungs-Daten aus epidemiologischen Studien, um einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts für PFHxA zu finden.

5.5 Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es wird nicht empfohlen, einen neuen Trinkwasserleitwert für PFHxA abzuleiten, da für diesen Stoff keine relevanten neuen Informationen vorliegen, die den NOAEL-Wert von 15 mg/kg Körpergewicht/Tag bei männlichen Tieren ändern würden, der auf niedrigen Urin-pH-Werten beruht, die in einer zweijährigen Studie an Ratten ermittelt wurden. Die in der Studie beobachtete Absenkung des Urin-pH-Werts bei 100 mg/kg Körpergewicht/Tag war zwar signifikant, ist jedoch als geringfügig anzusehen (nach 52 Wochen: Kontrolle pH $6,8 \pm 0,35$, Hochdosis $6,5 \pm 0,39$) und der pH-Wert des Urins liegt noch innerhalb des Normalbereichs (Tannehill-Gregg et al., 2009). Die Senkung des Urin-pH-Wertes wird zudem in der Regel nicht als schädliche Wirkung, sondern als adaptive Reaktion angesehen. Das Projektteam empfiehlt, dies bei einer Aktualisierung zu berücksichtigen.

Alternativ kann ein NOAEL von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag abgeleitet aus einer chronischen Toxizitäts-Studie zu Nephro- und Hepatotoxizität in weiblichen Ratten verwendet werden (Klaunig et al., 2015). Bei der nächsthöheren Dosis von 200 mg/kg Körpergewicht/Tag traten bei den Weibchen Papillarnekrasen in der Niere auf (Tubulusnekrosen). Dies ist als ein adverser Effekt einzustufen. Die Studie ist ausführlich in einer bislang unveröffentlichten Studie diskutiert (UBA & Voss, 2020).

6 Toxikologische Bewertung von Perfluorheptansäure (PFHpA)

6.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 17 und Tabelle 18 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 17: Chemische Identität von Perfluorheptansäure (PFHpA, CAS 375-85-9)

Name	Perfluorheptansäure
Englischer Name	Perfluoroheptanoic acid
Akronym	PFHpA
Mol. Formel	C ₇ HF ₁₃ O ₂
Mol. Gewicht (g/mol)	364,06
CAS	375-85-9
EC	206-798-9

Tabelle 18: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorheptansäure (PFHpA, CAS 375-85-9)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,792 (exp. bei 20 °C)	(Kauck & Diesslin, 1951)
Schmelzpunkt (°C)	19,1-32,8 (exp.)	(M. Zhang et al., 2020)
Siedepunkt (°C)	175 (bei 742 mm Hg)	ATSDR 2021 von (Kauck und Diesslin 1951)
Dampfdruck (Pa)	1.170 (exp. bei 25 °C)	(Kwan, 2001)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	0,57 (exp. bei 25 °C)	(Kwan, 2001)
	2,5 x 10 ⁵ (exp. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)
pKa	<1,6 (exp.)	(Vierke et al., 2013)
Log Koc	1,63 (±0,15) (exp.)	(Guelfo & Higgins, 2013)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	4,37 x 10 ⁵ (25 °C)	ATSDR 2021 von (Kwan, 2001)
	356 (ext. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)
	1,2 x 10 ⁵ (exp. bei 21,6 °C)	(Kaiser et al., 2006)

(exp. = experimentell, ext. = extrapoliert)

6.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFHpA (Tabelle 19) gelistet. Die Daten wurden durch allgemeine Internetrecherche ermittelt. Außer dem vom UBA ermittelten GOW von 0,3 µg/l wurden nur Summenwerte für PFAS einschließlich PFHpA gefunden. Es wurden keine quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFHpA anhand von Humandaten gefunden, die von anderen Institutionen ermittelt wurden.

Tabelle 19: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFHpA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/Institution	PFHpA-Trinkwasser-Höchstwert (µg/L)	Kommentar	Quelle
Deutschland/UBA	0,3	Gesundheitlicher Orientierungswert (GOW)	(UBA, 2017)
Colorado (USA)/ DPHE	0,07	Lebenslanger Gesundheitshinweis, Trinkwasser	(Cape Fear PUA 2018)
Hawaii (USA)	0,040	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Massachusetts / Maine (USA)	0,020	Summe von 6 PFAS einschließlich PFHpA, Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Vermont (USA)	0,020	Summe von 5 PFAS einschließlich PFHpA, Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Schweden/Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 20 PFAS einschließlich PFHpA, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

Die Landesanstalt für Umwelt Baden-Württemberg (LUBW, 2014) liefert die folgende Analogie zur Frage einer sogenannten Geringfügigkeitsschwelle (GFS): Ähnlich wie bei PFBA ist ein wesentlicher Unterschied für verschiedene Perfluoralkancarbonsäuren die Ausscheidungsrate aus dem menschlichen Körper, die von der Anzahl der perfluorierten Kohlenstoffatome abhängt. Die LUBW stützt sich auch auf die Betrachtung von (Lud et al., 2010), die für Carbonsäuren mit drei bis sieben perfluorierten Kohlenstoffatomen folgende Abstufung der Ausscheidungsrate für möglich halten: $PFBA \leq PFPeA \leq PFHxA \ll PFHpA = PFOA$. Des Weiteren wird analog zum Vorgehen bei PFBA auch für PFHpA eine vergleichbare Potenz von PFOA (und PFOS) angenommen und aufgrund der gleichen, extrem langsamen Ausscheidungsrate der Trinkwasserwert für PFOA für PFHpA übernommen.

6.3 Toxikokinetik

6.3.1 Tierdaten

6.3.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Die Halbwertszeit von PFHpA bei Ratten wurde mit $0,10 \pm 0,05$ Tagen für die männlichen Tiere angegeben (nach (ATSDR, 2009, 2021) $2,4 \pm 1,2$ h) und $0,05 \pm 0,01$ Tage für die weiblichen Tiere (nach (ATSDR, 2009, 2021), $1,2 \pm 0,2$ h).

6.3.1.2 Neue Daten

Ähnlich wie bei Ratten zeigte sich auch bei Mäusen eine schnelle Ausscheidung von PFHpA im Urin. Bei NJCl-Mäusen wurde PFHpA nach 24 Stunden schnell und fast vollständig mit dem Urin ausgeschieden (99 % bei Männchen und 66 % bei Weibchen), und bei i.v.-Injektion wurde eine kleine Menge über die Fäkalien ausgeschieden (3 % bei Männchen und 13 % bei Weibchen). Ähnliche Werte wurden bei der Verabreichung über die Magensonde beobachtet. Es wurde ein Verteilungsvolumen von 0,07 L/kg bei Männchen und 0,08 L/kg bei Weibchen sowie eine Clearance-Rate von 248,8 ml/Tag/kg bei Männchen und 166,7 ml/Tag/kg bei Weibchen ermittelt. Wird die Halbwertszeit mit der Formel $t_{1/2} = \ln 2 \times \text{Volumenverteilung} / \text{Eliminierung}$ berechnet, so ergibt sich eine Halbwertszeit von 0,29 Tagen (7 Stunden) für weibliche und 0,19 Tagen (4,7 Stunden) für männliche Mäuse (Fujii et al., 2015).

6.3.2 Humandaten

6.3.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Beim Menschen wurde eine Halbwertszeit von 1,2 Jahren für ein Kollektiv von 31 Männern und älteren Frauen (>50 Jahre) aus der Bevölkerung Chinas berichtet. Jüngere Frauen hatten eine ähnliche Eliminationshalbwertszeit (Mittelwert 1,5 Jahre, Standardabweichung 0,8 Jahre; n=12) (ATSDR, 2009, 2021).

6.3.2.2 Neue Daten

In der Literatur wurden unterschiedliche Angaben zur Halbwertszeit von PFHpA beim Menschen gefunden. (Y. Zhang et al., 2013) berichteten über eine Halbwertszeit von 1,2 (männlich) bis 1,5 (weiblich) Jahren für PFHpA beim Menschen, als sie die Halbwertszeiten verschiedener PFAS bei Männern und Frauen verglichen. Weitere Informationen zu Halbwertszeiten beim Menschen finden sich im Bericht von (Y. Xu et al., 2020). Hier wurde eine Halbwertszeit von PFHpA von 62 Tagen mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 51 bis 80 Tagen angegeben.

6.4 Gesundheitliche Auswirkungen bei Mensch und/oder Tier

6.4.1 Relevante Tierdaten

6.4.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

6.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

6.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

6.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

6.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

6.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Für PFHpA liegen keine relevanten toxikologischen Daten zur Ableitung eines TW_{LW} vor. Das UBA schlägt in seinem Bericht einen GOW von 0,3 µg/l vor (UBA, 2011).

Nach Interpolation seiner Richtwerte für bewertbare PFAS entsprechend der Kettenlänge für PFHpA hat das (UBA, 2011) einen GOW von 0,3 µg/l empfohlen (Wilhelm et al., 2010).

Die Empfindlichkeit von Mäusen und menschlichem PPAR α wurde in COS-1-Zellen, die mit Maus- oder menschlichem PPAR α -Plasmid transfiziert waren, getestet durch (Wolf et al., 2012). In dieser Studie war Maus-PPAR α nur geringfügig empfindlicher gegenüber PFHpA als menschliches PPAR α .

Darüber hinaus zeigte PFHpA im Vergleich zu anderen PFAS *in vivo* die drittstärksten Auswirkungen auf die Peroxisom- β -Oxidation, die eng mit der PPAR α -Aktivität verbunden ist (Kudo et al., 2006).

6.4.1.2 Neue Daten

6.4.1.2.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Eine Suche nach den verfügbaren Daten auf der Website der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) führte zu einem Verweis auf eine kombinierte 90-Tage-Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung und eine Screening-Studie zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität (OECD TG 408 & 422) an CD1-Mäusen aus dem Jahr 2017, wobei der*die Autor*in nicht genannt wird². Die Studie veranlasste den Ausschuss für Risikobeurteilung (RAC) der ECHA dazu, den Stoff als reproduktionstoxisch einzustufen.

Die Prüfsubstanz (PFHpA, Reinheit > 99,3 %) wurde über eine Schlundsonde (Trägerstoff: entionisiertes Wasser) in Dosen von 0, 0,5, 10 oder 50 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht. Die F0-Generation bestand aus 20 Mäusen/Geschlecht/Dosis mit 5 zusätzlichen weiblichen Mäusen in den Kontroll- und Hochdosisgruppen (zum Zwecke des Geschlechtervergleichs). Erwachsene Tiere (~6 Wochen alt bei Studienbeginn) wurden 90 Tage vor der Paarung exponiert. Männliche Tiere wurden während der Paarung weiter exponiert, was zu einer Expositionsdauer zwischen 109 und 113 Tagen führte, während weibliche Tiere bis zum 20. Tag der Laktation (d. h. 130 - 142 Tage) exponiert wurden. Die 5 Weibchen in der Kontrollgruppe und die Gruppe mit der höchsten für den Geschlechtervergleich eingeführten Dosis wurden 109 Tage lang exponiert. In der F0-Generation wurden keine klinischen Anzeichen beobachtet, und es gab keine Auswirkungen auf Überleben, Körpergewicht/Körpergewichtszunahme, Futteraufnahme, Reproduktionsparameter, Paarungsindex, Fruchtbarkeitsindex, Einnistungsstellen, Trächtigkeit, Geburt oder Brunstzyklus (mit Ausnahme einer leichten Verlängerung des Reproduktionsparameters präkoitales Intervall (beobachtet in allen Dosisgruppen, nicht statistisch signifikant)), Functional Observation Battery (FOB) Verhalten oder motorische Aktivität. Es gab auch keine Auswirkungen auf die Organengewichte, mit Ausnahme einer statistisch signifikanten Zunahme des Lebergewichts in der mittleren und höchsten Dosisgruppe. Leberbezogene biochemische Marker im Blut waren bei der höchsten Dosis bei männlichen Tieren signifikant beeinträchtigt (deutliche Erhöhungen der Aspartat-

² [\[04.01-ML-014.03\]](#) (europa.eu)

Transaminase (AST), der Alanin-Transaminase (ALT), der alkalischen Phosphatase (ALP) und der Triglyceride), weniger bei der höchsten Dosis bei unverpaarten weiblichen Tieren (Erhöhungen der ALP und der Triglyceride), und am 21. Tag der Laktation gab es keinen Anstieg der ALP oder der Triglyceride. Am 21. Tag der Laktation wurde bei weiblichen Tieren mit der höchsten Dosis keine Wirkung beobachtet. Leberbezogene biochemische Marker im Blut waren nach 75 Tagen bei männlichen und weiblichen Tieren ebenfalls betroffen. Signifikante mikroskopische Leberveränderungen wurden bei männlichen und weiblichen Tieren bei allen getesteten Dosen beobachtet, wobei Häufigkeit und Schweregrad dosisabhängig zunahm. Bei der niedrigen Dosis wurden bei einem Männchen (minimal) und vier Weibchen (3 minimal, 1 leicht) der F0-Generation Nekrosen beobachtet.

Die F1-Welpen wurden nach dem Zufallsprinzip für die F1-Generation ausgewählt. Während es keine Auswirkungen auf die Anzahl der Würfe, die durchschnittliche Wurfgröße oder den anogenitalen Abstand sowie keine Anzeichen für eine Brustwarzenretention bei F1-Männchen nach PND 13 gab, waren das postnatale Überleben und das Körpergewicht der Welpen reduziert. Auch das Lebergewicht war in der F1-Generation bei den männlichen Tieren der mittleren und höchsten Dosisgruppen und bei den weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe signifikant erhöht. Andere Veränderungen des Organgewichts waren ein statistisch signifikanter Rückgang des absoluten und relativen Gewichts der Nebenniere bei weiblichen Tieren in der Gruppe mit der höchsten Dosis und des absoluten Gewichts in der Gruppe mit der niedrigsten Dosis. Außerdem war das absolute Gehirngewicht bei der höchsten Dosis statistisch signifikant reduziert. Für diese Organe wurden keine histopathologischen Korrelate beschrieben.

Die makroskopischen Leberbefunde wurden durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt. Bei allen Tieren wurde eine zentrilobuläre Hypertrophie beobachtet, während bei der mittleren und höchsten Dosis bei männlichen und weiblichen Tieren Nekrosen auftraten. Bei diesen Beobachtungen war ein dosisabhängiger Anstieg zu beobachten. Außerdem wurde festgestellt, dass der T4-Serumspiegel bei der mittleren und höchsten Dosis bei männlichen F0-Tieren reduziert war (weibliche Tiere wurden nicht analysiert). Eine leichte dosisabhängige Abnahme des T4-Serumspiegels wurde auch bei F1-Männchen beobachtet, während bei Weibchen ein leichter Anstieg festzustellen war. Es wurden keine entsprechenden Befunde in der Schilddrüse gemeldet.

Der*die Antragsteller*in hielt die bei 10 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachteten leberbezogenen Wirkungen für ausreichend schwerwiegend, um eine Einstufung als STOT RE zu rechtfertigen. Nach Korrektur um die Expositionsdauer (109 Tage) wurde eine effektive Dosis von 12,1 mg/kg KG/Tag berechnet. Dieser Wert liegt über dem oberen Richtwert für die Einstufung in Kategorie 1. Die beobachteten Auswirkungen auf die Leber sind schädlich und, sofern Nekrosen auftraten, irreversibel und wurden bei männlichen und weiblichen Tieren in zwei Generationen beobachtet. Da nur eine Studie zu PFHpA verfügbar ist, wurden die Auswirkungen nur bei einer Tierart nachgewiesen. Der RAC weist jedoch darauf hin, dass eine ähnliche Lebertoxizität auch für die eng verwandten Stoffe PFOA und PFNA nachgewiesen wurde, obwohl der*die Antragsteller*in keine detaillierte Bewertung vorgelegt hat. Aufgrund der beobachteten dosisabhängigen Zunahme von Leberzellnekrosen ab 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag unterstützt der RAC den Vorschlag des*der Antragstellers*Antragstellerin, PFHpA als STOT RE 1; H372 (Leber) einzustufen (ECHA, 2020b).

6.4.1.2.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

6.4.1.2.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

6.4.1.2.4 Reproduktionstoxizität

Die reproduktiven Auswirkungen von PFHpA wurden untersucht von (Z. Li et al., 2021). In dieser Studie wurden 35 Tage alte männliche Sprague-Dawley-Ratten (8 pro Gruppe) 21 Tage lang PFHpA über eine Schlundsonde mit 0 (Maisöl), 10, 50 oder 100 mg/kg Körpergewicht/Tag ausgesetzt. PFHpA führte bei der höchsten getesteten Dosis zu einem Anstieg des Hodengewichts, des relativen Hodengewichts und des Nebenhodengewichts. Die Serumspiegel von Testosteron, luteinisierendem Hormon und follikelstimulierendem Hormon waren bei der höchsten getesteten Dosis signifikant erhöht. Außerdem war die Spermienproduktion bei 100 mg/kg Körpergewicht unterdrückt, und es wurde eine Leydigzellhyperplasie beobachtet. Bei der höchsten getesteten Dosis wurde die Expression von CYP11A1, Hsd3b1 und CYP17A1 herunterreguliert und der Rezeptor für follikelstimulierendes Hormon (FSH) in den Sertoli-Zellen hochreguliert. Die Anzahl der HSD11B1-positiven Leydig-Zellen und SOX9-positiven Sertoli-Zellen wurde durch PFHpA nicht beeinflusst. Nach der PFHpA-Behandlung wurde ein Anstieg von BCL2 und eine Phosphorylierung von AKT1, AKT2, ERK1/2 und JNK beobachtet, während die BAX-Werte sanken. Es wurden keine Auswirkungen auf die SIRT1- und PFC-1- α -Spiegel beobachtet. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass PFHpA eine Hyperplasie der Leydig-Zellen auslöst, die auf eine Erhöhung der LH-Sekretion durch negative Rückkopplung nach der Herunterregulierung der Ausprägung steroidogener Enzyme und der Hemmung der Testosteronproduktion in Leydig-Zellen zurückzuführen ist. Sie gehen davon aus, dass diese Proliferation durch den Anstieg von BCL2 und die Phosphorylierung von AKT, ERK1/2 und JNK sowie die Abnahme des BAX-Spiegels vermittelt wird (Z. Li et al., 2021). Es sei darauf hingewiesen, dass die bei der Ratte beobachteten Auswirkungen auf die Leydig-Zellen für den Menschen möglicherweise nicht relevant sind, selbst wenn eine Hyperplasie zu einem Tumor werden kann. Es ist bekannt, dass es Unterschiede in der Biologie der Leydig-Zellen zwischen Ratten und Menschen gibt, insbesondere in Bezug auf Art und Anzahl der Rezeptoren, was sich auf die Unterschiede in den beobachteten Raten von Leydig-Zelltumoren bei Ratten und Menschen auswirken könnte. Steinbach et al. (2015) verglichen Daten zur Exposition von Menschen und Nagetieren und wiesen darauf hin, dass Menschen im Vergleich zu Ratten eine deutlich geringere Inzidenz von Leydigzell-Tumoren aufweisen. Darüber hinaus wiesen sie darauf hin, dass der Mechanismus der Induktion eines Leydigzell-Tumors bei Ratten und Menschen unterschiedlich ist. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass Leydigzell-Tumore bei Nagetieren für die menschliche Gesundheit nicht relevant sind (Steinbach et al., 2015). Daher wird diese Studie nicht für die Ableitung eines TW_{LW} verwendet, da die Leydigzell-Hyperplasie als schädliche Wirkung bei Ratten nach PFHpA-Exposition betrachtet wurde.

Die oben erwähnte kombinierte 90-Tage-Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung und zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität (OECD TG 408 & 422) an CD1-Mäusen von Anonym (2017) untersuchte auch die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von PFHpA. Es wurden keine Auswirkungen auf Überleben, Körpergewicht/Körpergewichtszunahme, Nahrungsaufnahme, klinische Symptome, Paarungsindex, Fruchtbarkeitsindex, Implantationsstellen, Trächtigkeit, Geburt oder Brunstzyklus beobachtet. Das Verhalten in der funktionalen Beobachtungsbox (FOB) und die motorische Aktivität waren in allen Gruppen ähnlich. Eine leichte Verlängerung des präkoitalen Intervalls (in allen Dosisgruppen beobachtet, statistisch nicht signifikant) wurde untersucht (das präkoitale Intervall betrug bei der Kontrolle, der niedrigen, mittleren und höchsten Dosis 2,2d, 2,9d, 2,7d bzw. 2,9d). Auswirkungen auf die Entwicklung wurden bei F1-Tieren beobachtet. Von der Geburt bis zum 4. Lebenstag wurde eine verringerte Überlebensrate der Welpen beobachtet (99,6 %, 95 %, 99,6 % bzw. 89,3 % in der

Kontrollgruppe, der Gruppe mit niedriger, mittlerer und höchster Dosis). Am 21. Lebenstag betrug die Indizes 99,3 %, 99,4 %, 98,7 % bzw. 87,8 %, was darauf hindeutet, dass die mittlere und die höchste Dosis einen weiteren Rückgang bewirkten. Nur bei der höchsten Dosis zwischen PND4 und 21 lagen diese Auswirkungen außerhalb der historischen Kontrolldaten. Bei der hohen Dosis war das mittlere Körpergewicht der Welpen ab PND 1 bei männlichen Tieren (außer PND 22) und von PND 4 bis 21 bei weiblichen Tieren statistisch signifikant verringert. Weibliche Welpen der mittleren Dosis wiesen im Vergleich zu den Kontrolltieren bei PND 43 ebenfalls ein signifikant niedrigeres Körpergewicht auf. Gaumenspalten (Gaumenplatten, die nicht über die gesamte Länge miteinander verbunden sind) wurden nur bei toten Tieren gefunden (kein Nachweis von Milch im Magen, Obduktion bei PND 0 oder 1), jedoch ohne Dosis-Wirkungs-Beziehung. In den Gruppen mit mittlerer und höchster Dosis wurde ein Anstieg der Anzahl von Welpen mit fehlenden Zehen (linke und/oder rechte Gliedmaßen) sowie Welpen mit malrotierten Vordergliedmaßen und einer kleinen Statur beobachtet (ECHA, 2020b).

6.4.1.2.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es liegen Daten für einen Steroidgenese-Test mit einer menschlichen Nebennierenrinden-Karzinom-Zelllinie vor, die zeigen, dass PFHpA nicht zur Bildung von 17β -Östradiol oder Testosteron führte und auch nicht in Reporter-Gen-Tests mit menschlichen Östrogen-, Androgen- oder Ah-Rezeptoren reagierte (Rosenmai et al., 2016). Die Auswirkungen von PFHpA auf Mastzell-vermittelte allergische Entzündungen in Gegenwart von hochaffinen Immunglobulin (Ig)-E-Rezeptor-Quervernetzungen wurden untersucht von (J.-K. Lee & Kim, 2018). PFHpA induzierte keine Zytotoxizität in IgE-stimulierten Mastzellen bei Dosen bis zu 500 μ M. Es veränderte auch nicht die Histaminfreisetzung, Degranulation und die intrazelluläre Kalziumkonzentration von Mastzellen. Darüber hinaus wurde nach der Behandlung mit PFHpA keine Veränderung der Expression von proinflammatorischen Zytokinen auf mRNA- und Proteinebene und keine Veränderung der Sekretion von TNF- α beobachtet. PFHpA induzierte auch keine NF- κ B-Aktivierung in IGE-stimulierten RBL-2H3-Zellen. Für PFHpA wurden keine signifikanten Auswirkungen auf die Ovalbumin-induzierte aktive systemische Anaphylaxie durch Messung der Rektaltemperatur bei Mäusen beobachtet (J.-K. Lee & Kim, 2018).

PFHpA induzierte signifikant die PPAR α -Aktivität in HepG2-Zellen bei einer Konzentration von 30 μ M (2-fach) und 100 μ M (3-fach) (Rosenmai et al., 2018).

6.4.2 Relevante Humandaten

6.4.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine relevanten Daten gemeldet.

6.4.2.2 Neue Daten

Epidemiologische Studien zu PFHpA im Blutserum untersuchten in der Regel gesundheitliche Ergebnisse oder gesundheitsrelevante Biomarker im Verhältnis zu log-transformierten kontinuierlichen PFHpA-Messwerten (ng/ml). Epidemiologische Studien, die die Beziehung zwischen Exposition und Reaktion anhand von untransformierten PFHpA-Messwerten untersuchten, werden im Folgenden beschrieben.

In einer Querschnittsstudie zur mütterlichen PFAS-Belastung und zu den Geburtsergebnissen haben (Gao et al., 2019) keine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen PFHpA, das im mütterlichen Serum oder im Nabelschnur-Serum gemessen wurde, und der Geburtslänge, dem Geburtsgewicht, dem Gestationsalter oder dem Ponderal-Index festgestellt. Die Studienpopulation umfasste 132 schwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31,0 Jahren, die in den Jahren 2015 und 2016 in einem Universitätskrankenhaus in Peking ein Kind

zur Welt brachten. Die mütterlichen Blutproben für die Expositionsabschätzung wurden ein bis zwei Tage vor der Entbindung entnommen, und die Nabelschnurblutproben wurden unmittelbar nach der Geburt entnommen. Die mittleren PFHpA-Konzentrationen betragen 0,04 ng/ml im Serum der Mutter und 0,04 ng/ml im Serum der Nabelschnur. Insgesamt wurden 14 PFAS in Blut und Nabelschnurblut gemessen, darunter auch PFHpA.

(Kvalem et al., 2020) führte eine Querschnitts- und Längsschnittanalyse von Asthma und Allergien in einer Geburtskohorte durch. Die Probanden*Probandinnen der Kohorte im Rahmen der Environment and Child Asthma Study wurden zwischen Januar 1992 und März 1993 in zwei Krankenhäusern in Oslo, Norwegen, geboren. Der PFAS-Gehalt im Serum wurde bei 378 Kindern im Alter von 10 Jahren erhoben, und die Asthma- und Allergiediagnosen wurden im Alter von 10 und 16 Jahren gemessen. Der Medianwert der PFHpA-Konzentration im Serum lag im Alter von 10 Jahren bei 0,11 ng/ml. In der Querschnittsanalyse gab es keine Expositions-Wirkungs-Assoziationen zwischen PFHpA, das im Alter von 10 Jahren gemessen wurde, und atopischer Dermatitis, Asthma, Rhinitis oder einem positiven Hautpricktest im Alter von 10 Jahren (relative Risikoschätzungen wurden pro IQR-Anstieg von 0,13 ng/ml PFHpA angegeben). Ebenso gab es keine statistisch signifikanten Expositions-Wirkungs-Zusammenhänge zwischen der PFHpA-Exposition, gemessen im Alter von 10 Jahren, und der Diagnose von atopischer Dermatitis, Rhinitis oder einem positiven Hautpricktest im Alter von 10-16 Jahren oder für Asthma, gemessen im Alter von 16 Jahren. Die Ergebnisse wurden für Geschlecht, mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft, Passiv- und Aktivraucherstatus, elterliche Atopie, mütterliche Bildung, Anzahl der Geschwister, körperliche Aktivität, BMI und Pubertätsstadium angepasst. In dieser Studie wurden 9 PFAS im Blutserum gemessen, darunter auch PFHpA.

(H.-W. Lin et al., 2020) führten eine Fall-Kontroll-Studie zu pädiatrischen Keimzelltumoren und mütterlicher PFAS-Exposition durch. Bei den Fällen handelte es sich um 42 Patienten*Patientinnen im Alter von unter 16 Jahren (Durchschnittsalter 29 Monate), bei denen zwischen 2014 und 2017 in einem Kinderkrankenhaus in Shanghai Keimzelltumore diagnostiziert wurden. Insgesamt 42 Kontrollpersonen wurden aus Patienten*Patientinnen rekrutiert, bei denen im selben Krankenhaus Mykoplasmen/bakterielle Lungenentzündungen und Asthma diagnostiziert worden waren, und waren hinsichtlich Alter und Geschlecht mit den Fällen identisch. Eine Woche nach der Diagnose wurden Serumproben für die PFAS-Analyse entnommen. Bei den Fällen und Kontrollen lagen die mittleren PFHpA-Konzentrationen bei 0,268 ng/ml bzw. 0,232 ng/ml. Das Odds Ratio betrug 4,78 (95% CI 0,38-60,77) pro Anstieg von 1 ng/ml PFHpA; dieses Ergebnis war jedoch ungenau geschätzt und statistisch nicht signifikant, wie das breite 95%-Konfidenzintervall zeigt, das 1,0 nicht ausschloss. Andere PFAS, die in dieser Studie gemessen wurden, waren PFBS, PFHxS, PFOA, PFOS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFOSA und PFDoDA.

(Reardon et al., 2019) untersuchte PFAS im Plasma und Schilddrüsenhormone bei 494 Frauen aus der kanadischen Längsschnitt-Schwangerschaftskohorte Alberta Pregnancy Outcomes and Nutrition (APrON), 2009-2012. Die PFAS-Messungen wurden während des zweiten Trimesters der Schwangerschaft durchgeführt. Die mittlere PFHpA-Konzentration im Blut betrug 0,08 ng/ml. Die Schilddrüsenhormone wurden bei den Frauen in den Schwangerschaftswochen <13, 14-26 und 27-40 sowie 3 Monate nach der Geburt gemessen. Die PFAS-Konzentrationen wurden während des zweiten Trimesters im Blut gemessen. In der Hauptanalyse wurde keine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen PFHpA und Schilddrüsenhormonen festgestellt. Die Ergebnisse wurden um das Alter der Mutter, die ethnische Zugehörigkeit, das Rauchen in der Vergangenheit und die diagnostizierte Schilddrüsenenerkrankung bereinigt. Insgesamt wurden in dieser Studie 25 PFAS gemessen.

(B. Wang et al., 2017) führten in den Jahren 2014-2015 eine Fall-Kontroll-Studie zur Endometriose bedingten Unfruchtbarkeit bei chinesischen Frauen im reproduktionsfähigen Alter durch. Bei den Fällen handelte es sich um 157 Frauen mit chirurgisch bestätigter Endometriose und bei den Kontrollen um 178 Frauen, die eine Unfruchtbarkeitsbehandlung aufgrund einer männlichen reproduktiven Dysfunktion anstrebten. Die mittleren Konzentrationen von PFHpA in den Fällen und Kontrollen betragen 0,09 ng/ml bzw. 0,10 ng/ml. In einer Expositions-Wirkungs-Analyse wurde festgestellt, dass Endometriose-bedingte Unfruchtbarkeit nicht mit den PFHpA-Konzentrationen im Plasma verbunden war, die nach Tertilen kategorisiert wurden (2. Tertil, >0,08-0,11 ng/ml, und 3. Tertil >0,11-0,66 ng/ml im Vergleich zum 1. Tertil, 0,04-0,08 ng/ml), nachdem die Ergebnisse für Alter, BMI, Haushaltseinkommen und Bildung angepasst wurden. Weitere in der Studie gemessene PFAS waren PFOA, PFOS, PFBS, PFHpA, PFHxS, PFNA, PFUnDA und PFDoDA.

Wie aus den obigen Ergebnissen ersichtlich ist, liegen für epidemiologische Studien, die Expositions-Wirkungs-Beziehungen in Bezug auf nicht transformierte PFHpA-Messwerte bewertet haben, keine Daten vor, die eindeutig eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zu einem gesundheitsschädlichen Ergebnis belegen. Aus diesen Studien ergeben sich keine geeigneten Daten zur Ermittlung eines POD für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts für PFHpA.

6.5 Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Auf der Grundlage der neuen Daten aus der Studie mit wiederholter Verabreichung an Mäuse (GLP-Leitlinienstudie) werden nekrotische Wirkungen in der Leber bei der niedrigsten Dosis bei erwachsenen Mäusen als schädlich angesehen, was zu einem LOAEL von 0,5 mg/kg/Tag führt. Da jedoch der Dosisabstand zwischen 0,5 und 10 mg/kg/Tag sehr groß ist, wird die Verwendung des LOAEL als Ausgangspunkt nicht empfohlen. Gemäß der ECHA-Leitlinie (ECHA, 2012) kann ein LOAEL nur im Falle einer sehr steilen Dosis-Wirkungs-Kurve als Ausgangspunkt verwendet werden, was bei diesem Dosisabstand nicht gegeben ist. Daher wird die Verwendung des BMD-Ansatzes empfohlen, der auch gegenüber dem NOAEL/LOAEL-Ansatz der ECHA bevorzugt wird. Der BMDL₀₅ (unterer Vertrauensbereich der Benchmarkdosis für ein 5 %-Effektniveau) wird von dem Ausschuss für Innenraumrichtwerte als Wert ‚statt‘ eines NOAEL verwendet.

Basis zur BMDL-Berechnung: Daten zur Leberzellnekrose bei männlichen Tieren (ECHA, 2020a, p. 35) (Histopathologische Veränderungen bei F0 Männchen), Benchmarkanalyse mittels PROAST online³.

BMDL₀₅: 6,63 mg/kg Körpergewicht/Tag (empfohlen)

BMDL₁₀: 8,32 mg/kg Körpergewicht/Tag

Nach den Leitlinien der ECHA kann ein Extrapolationsfaktor wie folgt berechnet werden:

- ▶ AF von 1 für die Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Verwendung des BMD₁₀-Konzepts
- ▶ AF von 2, um die zeitliche Extrapolation zu berücksichtigen (Anpassung der subchronischen 90-Tage-Exposition an die chronische Exposition).
- ▶ AF für toxikokinetische Unterschiede zwischen den Spezies auf der Grundlage einer ungefähren Halbwertszeit beim Menschen von 62 Tagen bis 1,5 Jahren (= 548 Tage) im

³ <https://proastweb.rivm.nl/Analysis/New>

Vergleich zu ca. 0,19 Tagen bei Mäusen (AF = Halbwertszeit Mensch/Halbwertszeit Tage) für PFHpA (siehe Abschnitt 5.3.1)

- ▶ AF von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede zwischen den Spezies.
- ▶ AF von 10, um den Unterschieden zwischen den einzelnen Arten Rechnung zu tragen (allgemeine Bevölkerung).

7 Toxikologische Bewertung von Perfluordecansäure (PFDA)

7.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 20 und Tabelle 21 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 20: Chemische Identität von Perfluordecansäure (PFDA, CAS 335-76-2)

Name	Perfluordecansäure
Englischer Name	Perfluorodecanoic acid
Akronym	PFDA
Mol. Formel	C ₁₀ HF ₁₉ O ₂
Mol. Gewicht (g/mol)	514,084
CAS	335-76-2
EC	206-400-3

Tabelle 21: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluordecansäure (PFDA, CAS 335-76-2)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,76-1,82 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	79,7-82,9 (exp.)	(M. Zhang et al., 2020)
Siedepunkt (°C)	218 (exp.)	(Kauck & Diesslin, 1951)
Dampfdruck (Pa)	0,23 (ext. bei 25 °C)	(Kaiser et al., 2005)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	1,2 x 10 ⁷ (exp. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)
pKa	<1,6 (exp.)	(Vierke et al., 2013)
	2,6 (exp. bei 25 °C)	(Moroi et al., 2001)
Log Koc	2,96 (±0,15) (exp.)	(Guelfo & Higgins, 2013)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	260 (exp. bei 22,4 °C)	(Kaiser et al., 2006)
	2,1 (ext. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)

(exp. = experimentell, ext. = extrapoliert, mod = modelliert)

7.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFDA (Tabelle 22) aufgelistet. Es wurden keine quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFDA anhand von Humandaten gefunden, die von anderen Institutionen ermittelt wurden.

Tabelle 22: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFDA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/Institution	PFDA-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Deutschland/UBA	0,1	Gesundheitlicher Orientierungswert (GOW)	(UBA, 2017)
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 20 PFAS einschließlich PFDA, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)
Hawaii (USA)	0,004	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Wisconsin (USA)	0,3	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Massachusetts/ Maine (USA)	0,020	Summe von 6 PFAS einschließlich PFDA, Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)

7.3 Toxikokinetik

7.3.1 Tierdaten

7.3.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Die Halbwertszeit nach einer einmaligen Injektion von 48,64 mmol/kg Körpergewicht wurde bei Wistar-Ratten mit 39,92 ± 8,62 Tagen für männliche und 58,57 ± 5,84 Tagen für weibliche Tiere gemessen; der Unterschied zwischen den Geschlechtern war statistisch signifikant (Ohmori et al., 2003).

7.3.1.2 Neue Daten

Der Hauptausscheidungsweg von PFDA ist die renale Ausscheidung und in geringerem Umfang die biliäre und fäkale Ausscheidung (ECHA 2018). Serum-Eliminationshalbwertszeiten für PFDA wurden bei Ratten und Mäusen berichtet. Bei Ratten betragen die Serumhalbwertszeiten 40 bzw. 59 Tage bei männlichen bzw. weiblichen Tieren. Beim Menschen betrug die Halbwertszeit bei Männern und Frauen 12 Jahre bzw. 4,5 Jahre.

Männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde eine Einzeldosis PFDA von 2, 10 oder 20 mg/kg Körpergewicht über eine orale Schlundsonde oder 2 mg/kg Körpergewicht intravenös verabreicht (n = 3/Geschlecht/verschiedene Zeitpunkte) (Dzierlenga et al., 2020). Die Plasmakonzentrationsprofile ließen sich am besten mit einem Zwei-Kompartiment-Modell beschreiben und sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Nach Einzelinjektionen bei männlichen Ratten betrug die C_{max}/Dosis 3,65 mM/mmol/kg, die α- und β-Halbwertszeiten 27 und 854 Stunden, die AUC/Dosis 1.875 mM/h/mmol/kg, die CL 0,534 ml/h/kg und die V₁ und V₂ 274 und 355 ml/kg. Bei weiblichen Ratten war die AUC/Dosis nach Injektion von PFDA mit

3.065 mM/h/mmol/kg höher und V2 mit 186 ml/kg niedriger, aber andere Parameter waren mit denen der männlichen Ratten vergleichbar. Nach oraler Verabreichung von 2 mg/kg durch die Schlundsonde erreichten männliche Ratten nach 8,27 Stunden eine C_{max}/Dosis von 3,76 mM/mmol/kg. Die anfängliche (α) und die terminale (β) Halbwertszeit betragen 175 und 1.620 Stunden, die AUC lag bei 3.220 mM_h/mmol/kg, die CL bei 0,310 ml/h/kg und V1 und V2 bei 259 und 327 ml/kg. Bei weiblichen Ratten, denen 2 mg/kg verabreicht wurden, war die C_{max}/Dosis höher (5,20 mM/mmol/kg), ebenso wie die AUC (5200mM_h/mmol/kg), mit einer langsameren CL (0,192 ml/h/kg) und V1 und V2 (189 und 88 ml/kg). Sowohl Männchen als auch Weibchen wiesen eine Bioverfügbarkeit von 170 % auf (geschätzt durch Division der dosisnormalisierten AUC nach Verabreichung über die Magensonde durch die dosisnormalisierte AUC nach intravenöser Verabreichung), was nach Ansicht der Autoren*Autorinnen auf eine erhöhte Rückresorption durch intestinale Transporter zurückzuführen sein könnte. Die höchsten PFDA-Konzentrationen wurden in der Leber von männlichen und weiblichen Ratten nach oraler Verabreichung von 10 mg/kg festgestellt, die niedrigsten Konzentrationen wurden im Gehirn gemessen. Bei den männlichen Ratten war ein stetiger Anstieg des Leber-Plasma-Verhältnisses zu beobachten (>4 nach 36 Stunden), während bei den weiblichen Ratten das maximale Leber-Plasma-Verhältnis 3 betrug. Die Nieren-Plasma-Verhältnisse lagen sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Ratten zwischen 0,5 und 1,0. Außerdem verteilte sich PFDA sowohl bei männlichen Tieren als auch bei weiblichen schlecht im Gehirn, mit einem Gehirn-Plasma-Verhältnis von <0,1.

(Eryasa et al., 2019) untersuchte die Verteilung von PFDA, welche in mütterlichem Serum, Nabelschnur-Seren und Nabelschnur-Vollblut bei 151 zusammenpassenden Mutter-Kind-Paaren aus zwei färöischen Geburtskohorten nachgewiesen wurde. Für PFDA wurden die Verhältnisse von Nabelschnur zu mütterlichem Serum (transplazentare Übertragung) und von Serum zu Nabelschnurblut (Blutverteilung) geschätzt. Das mediane transplazentare Transferverhältnis für PFDA betrug 0,36. Insgesamt war Schwangerschaftsdiabetes ein starker Prädiktor für das transplazentare Transferverhältnis, wobei der transplazentare Transfer und die Blutpartitionierung bei Müttern mit Schwangerschaftsdiabetes signifikant höher waren.

(S.-J. Kim et al., 2019) entwickelten und validierten pharmakokinetische (PBPK) Modelle zur Ermittlung der Toxikokinetik von PFDA bei männlichen und weiblichen Ratten und wandten das Modell auf den Menschen an, um potenzielle pharmakokinetische Geschlechtsunterschiede zu untersuchen. Für die Entwicklung des PBPK-Modells wurde männlichen und weiblichen Ratten (5/Geschlecht/Gruppe) eine Dosis von 1 mg/kg PFDA oral oder intravenös verabreicht. Blutproben wurden nach 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 und 24 (h) sowie nach 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140 und 150 Tagen entnommen. Ein PBPK-Modell für PFDA wurde entwickelt, indem die Methodik eines von den Autoren*Autorinnen zuvor für PFHxS entwickelten Modells angepasst wurde. Allgemeine pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften von PFAS wurden berücksichtigt, um ein PBPK-Modell für PFDA zu entwickeln, das aus Kompartimenten für Blut, Filtrat, Speicherung, Gewebe, die über den Blutfluss miteinander verbunden sind, und einem Speicherkompartiment für den Weg von der Leber zu den Gesichtern (dem Hauptausscheidungsweg von PFDA) bestand. Die wichtigsten Gewebekompartimente, die für das Modell berücksichtigt wurden, waren der Magen-Darm-Trakt (Absorptionsort), die Leber (Akkumulationsort) und die Niere (ein renales Reabsorption durch Filtrationskompartiment). Der menstruelle Blutverlust wurde ebenfalls als einer der Ausscheidungswege für die Entwicklung des PBPK-Modells berücksichtigt. Die Ergebnisse deuten auf geschlechtsspezifische Unterschiede in der Eliminationshalbwertszeit und dem Verteilungsvolumen bei Ratten hin. Die Gewebe-Plasma-Verteilungskoeffizienten waren sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Ratten in der Leber am höchsten. Das PBPK-Modell für PFDA bei männlichen und weiblichen Ratten wurde auf ein menschliches PBPK-Modell

extrapoliert, das auf menschlichen physiologischen Parametern basiert. Die externen Dosen wurden mit 3,35 ng/kg/Tag (männlich) und 17,0 ng/kg/Tag (weiblich) für PFNA und 0,530 ng/kg/Tag (männlich) und 0,661 ng/kg/Tag (weiblich) für PFDA berechnet. Die Autoren*Autorinnen kommen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse dieser Studie einen wertvollen Einblick in die Risikobewertung für die menschliche Gesundheit in Bezug auf die PFDA-Exposition bieten.

Tabelle 23 Pharmakokinetische Eigenschaften von PFDA, wie veröffentlicht von (Dzierlenga et al., 2020)

Parameter	Männlich				Weiblich			
	I.V.	Fütterung			I.V.	Fütterung		
	2 mg/kg	2mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg	2 mg/kg	2mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
C_{max}^a (mM)	0,0142 ± 0,00144	0,0146 ± 0,0007	0,0825 ± 0,0053	0,158 ± 0,007	0,0163 ± 0,0024	0,0202 ± 0,0012	0,107 ± 0,006	0,241 ± 0,019
$C_{max}/Dosis$ (mM/mmol/kg)	3,65 ± 0,37	3,76 ± 0,18	4,24 ± 0,27	4,07 ± 0,18	4,20 ± 0,62	5,20 ± 0,30	5,52 ± 0,32	6,20 ± 0,50
T_{max}^a (h)	NA	8,27 ± 0,63	9,06 ± 0,85	10,0 ± 0,06	NA	9,01 ± 0,80	9,29 ± 0,88	10,8 ± 1,2
$\alpha T_{1/2}$ (h)	27 ± 17	175 ± 31	123 ± 40	111 ± 24	5,92 ± 4,64	295 ± 110	298 ± 116	226 ± 81
$\beta T_{1/2}$ (h)	854 ± 61	1620 ± 220	995 ± 80	1070 ± 60	904 ± 83	1240 ± 290	1260 ± 330	1240 ± 270
$K_{10} T_{1/2}$ (h)	356 ± 44	579 ± 40	478 ± 38	485 ± 27	506 ± 81	685 ± 50	681 ± 55	569 ± 55
AUC_{∞}^a (mM/h)	7,29 ± 0,43	12,53 ± 0,56	58,7 ± 2,3	115 ± 3	11,9 ± 0,9	20,2 ± 1,0	107 ± 6	202 ± 12
$AUC_{\infty}/Dosis$ (mM/h/mmol/kg)	1875 ± 110	3220 ± 145	3020 ± 120	2960 ± 80	3065 ± 225	5200 ± 250	5500 ± 290	5200 ± 300
CL (ml/h/kg)	0,534 ± 0,031	0,310 ± 0,014	0,331 ± 0,013	0,338 ± 0,009	0,327 ± 0,024	0,192 ± 0,009	0,182 ± 0,010	0,192 ± 0,010
V_1^b (ml/kg)	274 ± 28	259 ± 13	228 ± 16	236 ± 12	238 ± 35	189 ± 11	178 ± 11	158 ± 13
V_2^c (ml/kg)	355 ± 69	327 ± 44	183 ± 30	220 ± 23	186 ± 57	87,9 ± 23,9	85,8 ± 25,3	112 ± 27
F^d (%)	NA	172	161	158	NA	170	179	170

NA, nicht anwendbar; C_{max} , Spitzenkonzentration; $C_{max}/Dosis$, dosisbereinigte Spitzenkonzentration; AUC, Fläche unter der Kurve; CL, Clearance; $\alpha T_{1/2}$ initiale Halbwertszeit; $\beta T_{1/2}$, terminale Halbwertszeit; $K_{10} T_{1/2}$ Eliminationshalbwertszeit; V_1 , scheinbares zentrales Verteilungsvolumen; V_2 , scheinbares peripheres Verteilungsvolumen; F, Bioverfügbarkeit (berechnet durch Division der dosisangepassten AUC nach Schlucken durch die I.V. AUC).

^a Vorhersage nach dem Zwei-Kompartiment-Modell

^b Verteilungsvolumen für das zentrale Kompartiment

^c Verteilungsvolumen für das periphere Kompartiment

^d geschätzt durch Division der dosisnormalisierten AUC bei Schlucken durch die dosisnormalisierte AUC bei Infusion

7.3.2 Humandaten

7.3.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

7.3.2.2 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

7.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

7.4.1 Relevante Tierdaten

7.4.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

7.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

7.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

7.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

7.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

In der vorliegenden UBA-Bewertung wird nur über eine In-vivo-Toxizitätsstudie berichtet. In dieser Studie (Harris und Birnbaum, 1989) wurde PFDA trächtigen Mäusen an den Trächtigkeitstagen 6 bis 15 in Dosen von 0, 0,03, 0,3, 1, 3, 6,4 oder 12,8 mg/kg/Tag verabreicht. Die Behandlung mit PFDA führte am 18. Trächtigkeitstag bei der höchsten getesteten Dosis zu einer signifikanten Abnahme des mütterlichen Körpergewichts und bei 1 mg/kg/Tag zu einer signifikanten Zunahme des Lebergewichts. Die Resorptionsraten pro Wurf waren bei 6,4 mg/kg/Tag um 19,1% und bei 12,8 mg/kg/Tag um 41,7% erhöht. Das Körpergewicht der Föten war bei den Nachkommen der mit 1 mg/kg/Tag und höher behandelten Muttertiere signifikant verringert, und die Zahl der lebenden Föten war bei der höchsten getesteten Dosis signifikant verringert.

7.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

In der vorliegenden UBA-Bewertung wurden für PFDA mehrere In-vitro-Studien zur Untersuchung der Genotoxizität (Buhrke et al., 2013), von oxidativem Stress und DNA-Schäden (Wielsøe et al., 2015); und der Aktivierung des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors α (PPAR α) (Corsini et al., 2012; Kudo et al., 2000; Wolf et al., 2008, 2012) identifiziert. (Buhrke et al., 2013) berichteten, dass die Anzahl der Revertanten nach In-vitro-Genotoxizitätstests mit den Salmonella typhimurium-Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA 1538 bei einer Konzentration von 5 μ mol/Platte sowohl mit als auch ohne Stoffwechselaktivierung nicht signifikant anstieg. (Wielsøe et al., 2015) berichteten, dass PFDA die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in menschlichen Leberzellen erhöht, aber nur schwache DNA-Schäden im Comet-Assay verursacht.

Ergebnisse von In-vitro-Studien an menschlichen peripheren Blutlymphozyten und menschlichen Leukämiezellen (THP-1) zeigten, dass PFDA den Tumornekrosefaktor α , die Interleukine-6 und -10 sowie Interferon- γ hemmt (Corsini et al., 2012). In THP-1-Zellen hemmte PFDA die NF- κ B-Aktivierung (ein spezifischer Transkriptionsfaktor) und verhinderte den I- κ B-

Abbau (I- κ B ist als Enzymkomplex Teil der NF- κ B-Transduktionskaskade), aktivierte aber nicht den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor α (PPAR α). Darüber hinaus zeigten Ergebnisse von In-vitro-Studien, dass PFDA die Bildung von 17 β -Östradiol in einer menschlichen Nebennierenrindenzelllinie (NCI-H295R) induzierte; Progesteron- und Testosteronspiegel wurden jedoch nicht beeinflusst, und PFDA reagierte in Reportergentests nicht mit menschlichen Androgen- oder Ah-Rezeptoren (Rosenmai et al., 2014). (Kjeldsen & Bonfeld-Jørgensen, 2013) berichteten, dass PFDA keine östrogenen Wirkungen in östrogenempfindlichen gen-transformierten Brustkrebszellen zeigte, aber PFDA wirkte als konzentrationsabhängiger Antagonist im Androgenrezeptor (AR)-Transaktivierungstest.

Nach der vorliegenden UBA-Bewertung gab es keine für die Bewertung relevanten Studien mit subchronischer oder längerer oraler Exposition. Daher war es nicht möglich, einen TW_{LOW} auf der Grundlage der Humantoxikologie abzuleiten. In der vorliegenden UBA-Bewertung wurde für PFDA aufgrund der vorliegenden Daten (*in vitro* Genotoxizität negativ, *in vitro* Immuntoxizität positiv) ein GOW von 0,1-0,3 μ g/l empfohlen, geschätzt nach dem GOW-Konzept (Grummt et al., 2013; UBA, 2003). Der GOW von 0,1 μ g/l wurde auf der Grundlage der vorgeschlagenen Einstufung als krebverdächtig empfohlen, unterstützt durch die vorgeschlagene Einstufung als reproduktionstoxisch in Kategorie Repr. 1B.

7.4.1.2 Neue Daten

7.4.1.2.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden

7.4.1.2.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden

7.4.1.2.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden

7.4.1.2.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden

7.4.1.2.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Um die Immuntoxizität von PFDA zu bewerten, wurde weiblichen Harlan-Sprague-Dawley-Ratten täglich PDFDA in Dosen von 0, 0,125, 0,25, 0,5, 1 oder 2 mg/kg/Tag über die Schlundsonde verabreicht (Frawley et al., 2018). Darüber hinaus wurde weiblichen B6C3F1/N-Mäusen PFDA über eine orale Schlundsonde einmal pro Woche für 4 Wochen in Dosen von 0, 0,3125, 0,625, 1,25, 2,5 oder 5 mg/kg/Woche verabreicht. Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen wurden die Auswirkungen auf die Population von Immunzellen in Milz und Knochenmark sowie auf die angeborene, humorale und zellvermittelte Immunität untersucht. Darüber hinaus wurden die Mäuse auf ihre Resistenz gegen das Influenza-Virus untersucht. Bei Ratten wurden bei Dosen von 0,5 mg/kg/Tag und höher nach Exposition für 28 Tage behandlungsbedingte Lebernekrosen und Lebervergrößerungen festgestellt. Bei Mäusen wurde bei wöchentlichen Dosen von 0,625 mg/kg/Tag und höher eine signifikante Lebervergrößerung festgestellt. Auch bei Ratten war die Phagozytose durch fixierte Makrophagen in der Leber bei 0,25 mg/kg/Tag und höher signifikant verringert. Bei Mäusen waren die Anzahl von T-Zellen und T-Helferzellen bei Dosen von 1,25 mg/kg/Tag und höher signifikant verringert. Sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen waren die PFDA-induzierten Auswirkungen auf die humorale und zellvermittelte Immunität, die Wirtsresistenz und die Vorläuferzellen des Knochenmarks begrenzt. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass die Exposition gegenüber PFDA in der Rattenleber nachteilige

Wirkungen hervorrufen kann, die mit denen anderer PFAS-Chemikalien übereinstimmen, und dass sie das Gleichgewicht der Immunzellpopulationen in lymphatischem Gewebe bei Mäusen verändern kann. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie könnte ein NOAEL-Wert von 0,125 mg/kg/Tag bei Ratten nach subakuter Exposition gegenüber PFDA angenommen werden, basierend auf behandlungsbedingten Effekten in der Leber sowie auf der bei Ratten berichteten Immuntoxizität bei höheren Dosen.

7.4.2 Relevante Humandaten

7.4.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Im vorherigen UBA-Bericht heißt es, dass Übersichten über die humantoxikologischen Daten zu PFDA zu finden sind in (ATSDR, 2009), (Bull et al., 2014) und (SCA, 2015).

7.4.2.2 Neue Daten

Epidemiologische Studien zu PFDA im Blutserum untersuchten in der Regel gesundheitliche Auswirkungen oder gesundheitsrelevante Biomarker in Bezug auf log-transformierte kontinuierliche PFDA-Messwerte (ng/ml). Studien, die Ergebnisse in Bezug auf kontinuierliche oder kategorisierte Messwerte von untransformierten PFDA-Konzentrationen im Blut lieferten, werden im Folgenden diskutiert.

(Averina et al., 2021) berichteten in einer Querschnittsstudie mit 940 Jugendlichen in Norwegen in den Jahren 2010-2011 über ein erhöhtes Odds Ratio für Dyslipidämie in Verbindung mit PFDA. Dyslipidämie wurde in dieser Studie definiert als Gesamtcholesterin $\geq 5,17$ mmol/l und/oder Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin $\geq 3,36$ mmol/l und/oder Aliopoprotein (apo) B $\geq 1,10$ g/l. Der geometrische Mittelwert von PFDA im Blutserum betrug 0,27 ng/ml bzw. 0,19 ng/ml bei Mädchen und Jungen, und der Unterschied zwischen den Mittelwerten war statistisch signifikant. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Ernährung berichteten Averina et al. (2021), dass eine höhere PFDA-Konzentration im Serum statistisch signifikant mit Dyslipidämie assoziiert war, wenn die PFDA-Konzentration größer oder gleich 0,158 ng/ml war (Odds ratio [OR] 2,34, 95% CI 1,08 - 5,05 für diejenigen, die 0,158-0,207 ng/ml ausgesetzt waren; OR 2,09, 95% CI 1,01 - 4,74 für diejenigen, die 0,208-0,288 ng/ml ausgesetzt waren; und OR 2,36, 95% CI 1,08-5,16 für diejenigen, die 0,289 - 1,89 ng/ml ausgesetzt waren) im Vergleich zu denen, die 0,016-0,157 ng/ml ausgesetzt waren. Ein statistischer Test auf einen Trend wurde nicht veröffentlicht. In der Querschnittsstudie wurden PFAS und Biomarker für Dyslipidämie gleichzeitig gemessen. Mit einem solchen Studiendesign können keine kausalen Zusammenhänge bewertet werden. Es ist nicht bekannt, ob die berichteten Zusammenhänge zwischen PFAS-Exposition und Fettstoffwechsel kausal sind oder ob ein zugrunde liegender biologischer Prozess die berichteten Zusammenhänge erklärt (z.B. der enterohepatische Kreislauf von Gallensäuren, der sowohl den Cholesterinspiegel als auch den PFAS-Spiegel beeinflusst, wie von (EFSA, 2020)).

(Bach et al., 2018) untersuchten eine Untergruppe von 1.251 Frauen aus der longitudinalen Dänischen Nationalen Geburtskohorte, die zwischen 1996 und 2002 rekrutiert wurde. Der Medianwert von PFDA im Serum lag in dieser Kohorte bei 0,2 ng/ml; nach Anpassung für Alter, BMI vor der Schwangerschaft, sozioökonomischen Status und Schwangerschaftsintervall (nur bei Frauen, die bereits geboren haben) berichteten die Autoren*Autorinnen keine Assoziationen zwischen Quartilen von PFDA im Plasma und dem Zeitabstand zur nächsten Schwangerschaft bei nulliparen oder Frauen, die bereits geboren haben (das höchste Quartil von PFDA lag bei 0,23-0,87 ng/ml im Vergleich zum niedrigsten Quartil von PFDA, $<0,14$ ng/ml).

(Blake et al., 2018) untersuchten die Assoziation mehrerer Indikatoren für chronische Krankheiten bei 210 Mitgliedern der Fernald Community Cohort in Ohio, die möglicherweise PFAS-kontaminiertem Trinkwasser ausgesetzt waren. Bevorzugt waren von den Teilnehmern*Teilnehmerinnen ≥ 3 vorhandenen Serum-Proben aus verschiedenen Kalenderjahren vorhanden. Die Studienteilnehmer* Studienteilnehmerinnen wurden aus einem medizinischen Überwachungsprogramm für Bewohner rekrutiert, die möglicherweise Uranstaub ausgesetzt waren, weil sie in einem Umkreis von fünf Meilen um eine ehemalige Uranverarbeitungsanlage des US-Energieministeriums lebten. Die Studienteilnehmer*Studienteilnehmerinnen wurden aufgrund ihrer geringen Uranexposition ausgewählt (keine Uranexposition über den Hintergrundwerten). Die Studienteilnehmenden wurden von 1990 bis 2008 im Längsschnitt beobachtet. Der Median des PFDA-Serumspiegels in dieser Kohorte lag bei der ersten Messung bei 0,10 ng/ml. Unter Berücksichtigung von Geschlecht, Jahr der Messung, Alter, Einkommen, Bildung, Familienstand und BMI fanden die Autoren*Autorinnen keinen Zusammenhang zwischen PFDA im Serum und Veränderungen der Schilddrüsenhormone (TSH 11 %, 95 % KI -4,45 % bis 28,8 % und Gesamt-T4 pro 0,13 ng/ml PFDA (Interquartilsbereich)). Insgesamt wurden 8 PFAS im Serum gemessen: PFOA, PFNA, PFDA, PFOS, PFHxS, MePFOSA, PFOSA und EtPFOSA.

(W. Cao et al., 2018) führten eine Längsschnittanalyse von PFAS im Nabelschnurblut und möglichen Assoziationen mit dem Schwangerschafts- und postnatalen Wachstum bei 337 Mutter-Kind-Paaren durch, die zwischen 2013 und 2015 in China rekrutiert wurden. Der mediane Serumspiegel von PFDA im Nabelschnurblut betrug 0,1 ng/ml (25. Perzentil, 0,06; 75. Perzentil, 0,15). Nach Anpassung für das Geschlecht des Säuglings, das Alter der Mutter, das Einkommen, die Parität und einige väterliche Faktoren (je nach Analyse) berichteten die Autoren*Autorinnen keine Expositions-Wirkungs-Assoziationen zwischen PFDA und dem Geburtsgewicht, der Geburtslänge, dem ponderalen Index oder dem postnatalen Wachstum (Gewicht, Länge und Kopfumfang, gemessen bei den Kontrollterminen im ersten Jahr nach der Geburt). In dieser Studie wurden 11 PFAS im Serum der Nabelschnur gemessen: PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, PFHxDA, PFHxS, PFOS und PFDS.

(J. V. R. Christensen et al., 2021) untersuchten die PFAS-Exposition und den anogenitalen Abstand bei 463 Mutter-Kind-Paaren in der färöischen Geburtskohorte 5, die ursprünglich von 2007-2009 rekrutiert wurde. Die mittlere PFDA-Konzentration im mütterlichen Serum, gemessen zwei Wochen nach dem erwarteten Geburtstermin, betrug 0,3 ng/ml. Unter Berücksichtigung der Parität, der mütterlichen Ausbildung, des Gewichts und des Alters des Kindes bei der Untersuchung fanden die Autoren*Autorinnen keinen Zusammenhang zwischen mütterlichem PFDA und anogenitalem Abstand bei Mädchen. Bei Jungen war PFDA mit einer Zunahme des Anogenitalabstands um 1,3 mm (95% CI 0,3 - 2,4) im vierten Quartil der Exposition im Vergleich zum niedrigsten Quartil verbunden.

(Gao et al., 2019) führten eine Querschnittsstudie zur mütterlichen PFAS-Exposition und zu den Geburtsergebnissen durch. Die Studienpopulation umfasste 132 schwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren, die das angeschlossene Krankenhaus der Capital Medical University in Peking zwischen 2015 und 2016 zur Entbindung aufsuchten. Die mütterlichen Blutproben für die Expositionsabschätzung wurden ein bis zwei Tage vor der Entbindung entnommen, und die Nabelschnurblutproben wurden unmittelbar nach der Geburt entnommen. Die mediane Konzentration von PFDA betrug 0,47 ng/ml und 0,21 ng/ml im mütterlichen Serum bzw. im Nabelschnurblut. Die Modelle wurden je nach Analyse für mütterliches Alter, Größe, Gewicht, BMI und Gestationsalter angepasst. Weder PFDA im mütterlichen Serum (höchstes Tertil $>0,55$ ng/ml) noch PFDA im Nabelschnurserum (höchstes Tertil $>0,259$ ng/ml) waren

statistisch signifikant mit dem Geburtsgewicht, der Geburtslänge, dem Gestationsalter oder dem Ponderal-Index assoziiert.

(M. H. Harris et al., 2021) bewerteten die PFAS-Exposition in einer Querschnittsstudie, einschließlich PFDA, bei Mutter-Kind-Paaren, die für eine Geburtskohortenstudie, das Project Viva, in Massachusetts rekrutiert wurden. Die Blutproben wurden schwangeren Müttern zwischen 5 und 21 Schwangerschaftswochen entnommen, mit einem Median von 10 Wochen. Insgesamt 1.116 Kinder im Alter von 6 bis 10 Jahren nahmen zwischen 2007 und 2010 an Nachuntersuchungen teil, um das Verhalten und die exekutiven Fähigkeiten zu beurteilen. Von den erfassten Kindern wurden bei diesen Besuchen von 702 Kindern Blutproben entnommen. Da mehr als 30 % der mütterlichen PFDA-Proben unterhalb der Nachweisgrenze (LOD, 0,1 ng/ml) lagen, wurde nur PFDA in den Kinderproben analysiert. Die PFDA-Konzentrationen bei Kindern wiesen einen Median von 0,3 ng/ml auf. Höhere PFDA-Konzentrationen bei Kindern waren mit höheren von den Eltern bewerteten Werten für Verhaltensprobleme verbunden. Im Vergleich zum ersten Quartil (PFDA <0,2 ng/ml) berichtete die Studienleitung, dass das vierte Quartil (PFDA \geq 0,5 ng/ml) der PFDA-Plasmakonzentration einen grenzwertigen, statistisch signifikanten Anstieg von Verhaltensproblemen aufwies ($\beta=1,1$, 95% CI 0,1 - 2,1). Es wurde jedoch keine Expositions-Wirkungs-Assoziation für von Lehrern*Lehrerinnen bewertete Verhaltensprobleme in Bezug auf PFDA berichtet. Die Ergebnisse wurden für das Jahr der Blutentnahme, die mütterliche Rasse/Ethnie, das Alter, die Bildung, die Parität, den KBIT-2-Wert (ein Maß für den mütterlichen IQ), die väterliche Bildung, das jährliche Haushaltseinkommen, den HOME-SF-Wert (ein Fragebogen-basiertes Maß für kognitive Stimulation und emotionale Unterstützung im Elternhaus), das Geschlecht und das Alter des Kindes bei Verhaltensbeurteilung in der Mitte der Kindheit und die Stilldauer angepasst.

(Inoue et al., 2019) führten eine Querschnittsstudie zur Exposition gegenüber PFAS, einschließlich PFDA, und Schilddrüsenhormonen bei schwangeren Frauen durch. Die Probandinnen wurden aus der Dänischen Nationalen Geburtskohorte rekrutiert, die schwangere Frauen bei ihrem ersten Besuch der Schwangerenvorsorge in Dänemark zwischen 1996 und 2002 aufnahm. Die Plasmaproben wurden bei 1.366 schwangeren Frauen zwischen 5 und 19 Schwangerschaftswochen (Median: 8 Wochen) entnommen. Die mediane PFDA-Konzentration betrug 0,17 ng/ml. Nach Anpassung an Alter, sozioökonomischen Status, BMI vor der Schwangerschaft, Parität, Tabakkonsum und Geburtsjahr fanden die Forscher*innen der Studie keinen Zusammenhang zwischen PFDA und schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH) oder freiem Thyroxin (fT4), wenn PFDA als kontinuierliche Variable analysiert wurde (pro IQR-Anstieg von 0,09 ng/ml) oder als kategoriale Variable analysiert wurde (PFDA-Konzentrationen 0,13 - <0,17, 0,17 - <0,22 oder \geq 0,22 ng/ml im Vergleich zu mütterlichen PFDA-Konzentrationen < 0,13 ng/ml).

(Jensen et al., 2020) führten eine Kohortenstudie zur pränatalen PFAS-Exposition und zu Markern für Adipositas und Plasmalipide bei Säuglingen durch. Die Probandinnen wurden aus der in Dänemark ansässigen Odense Child Cohort rekrutiert, in die zwischen 2010 und 2012 schwangere Frauen in Süddänemark vor der 16. Schwangerschaftswoche aufgenommen wurden. Mütterliche Serumproben wurden während der Schwangerschaft entnommen, um die PFAS-Exposition zu messen. Die mediane mütterliche PFDA-Serumkonzentration betrug 0,26 ng/ml. BMI, Ponderal-Index und Taillenumfang des Kindes wurden bei der Geburt gemessen oder berechnet. Lipiduntersuchungen wurden anhand von Blutproben durchgeführt, die im Alter von 3 und 18 Monaten entnommen wurden und nicht nüchtern waren. Insgesamt lagen bei 613 Mutter-Kind-Paaren Daten zu Adipositasmarkern bei der Geburt vor, die anhand von berechneten Standardabweichungswerten (SDS) für den Body-Mass-Index (BMI), den Taillenumfang und den Ponderal-Index ermittelt wurden. Von den 613 Personen mit

Adipositasmarkern verfügten 84 über Daten für Lipid-Biomarker (anhand von berechneten Standardabweichungswerten für Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride) sowohl nach 3 als auch nach 18 Monaten. Bei der Zusammenführung der Adipositas-Messungen bei der Geburt, nach 3 Monaten und nach 18 Monaten war PFDA mit einem erhöhten BMI-SDS ($\beta=0,42$ pro ng/ml-Anstieg, 95% CI 0,01 - 0,84) und einem erhöhten Ponderal-Index-SDS ($\beta=0,60$ pro ng/ml-Anstieg, 95% CI 0,18 - 1,02) assoziiert, aber nicht mit dem Taillenumfang. Bei einer separaten Analyse der drei Zeitpunkte war PFDA nur nach 3 Monaten ($\beta=0,61$ pro ng/ml, 95% CI 0,14 - 1,07) und nach 18 Monaten ($\beta=0,59$ pro ng/ml, 95% CI 0,07 - 1,10) signifikant mit einem erhöhten ponderalen Index SDS verbunden. Bei einer Stratifizierung nach Geschlecht blieb nur der Ponderal-Index SDS bei Frauen signifikant ($\beta=1,02$ pro ng/ml, 95% CI 0,40 - 1,64). PFDA war signifikant mit einem erhöhten Körperfettanteil SDS nach 3 Monaten assoziiert ($\beta=0,40$ pro ng/ml, 95% CI 0,04 - 0,75), aber nicht nach 18 Monaten und nicht, wenn nach Geschlecht stratifiziert wurde. PFDA war signifikant mit einem erhöhten Gesamtcholesterin-SDS nach 18 Monaten assoziiert ($\beta=1,06$ pro ng/ml, 95% CI 0,08 - 2,03), aber nicht nach 3 Monaten und nicht mit dem LDL-SDS, HDL-SDS oder Triglycerid-SDS. Bei einer Stratifizierung nach Geschlecht war PFDA signifikant mit einem erhöhten Gesamtcholesterin-SDS bei Frauen ($\beta=1,29$ pro ng/ml, 95% CI 0,17 - 2,42), einem erhöhten LDL-SDS bei Mädchen ($\beta=1,51$ pro ng/ml, 95% CI 0,34 - 2,68) und einem erhöhten Triglycerid-SDS bei Jungen ($\beta=4,44$ pro ng/ml, 95% CI 2,37 - 6,53) verbunden. Diese Ergebnisse wurden für das Alter der Mutter bei der Geburt, die Parität der Mutter, den BMI vor der Schwangerschaft, den Tabakkonsum der Mutter, die Dauer des Stillens und die Bildung der Mutter angepasst.

(Kvalem et al., 2020) untersuchten 378 Kinder, die an der Umwelt- und Kinderasthmakohorte in Oslo teilnahmen, die ursprünglich gesunde Neugeborene aus den Jahren 1992 und 1993 rekrutierte. Die vorliegende Studie umfasste eine Querschnittsanalyse zum Zeitpunkt der 10-jährigen Nachbeobachtung und eine Längsschnittanalyse zum Zeitpunkt der 16-jährigen Nachbeobachtung. Die Autoren*Autorinnen untersuchten den Zusammenhang zwischen 19 PFAS und Asthma, Allergien, Lungenfunktion und Atemwegsinfektionen. Der Medianwert von PFDA im Serum lag bei 0,18 ng/ml. Die Autoren*Autorinnen bereinigten je nach Analyse den BMI, den Pubertätsstatus, die körperliche Aktivität, die mütterliche Bildung und das Alter. Die Autoren*Autorinnen fanden keine konsistenten Zusammenhänge zwischen PFDA im Alter von 10 Jahren und der Diagnose von atopischer Dermatitis oder Rhinitis, einem positiven Haut-Prick-Test oder der Lungenfunktion, weder bei der 10-jährigen noch bei der 16-jährigen Nachbeobachtung.

Der PFDA-Serumspiegel im Alter von 10 Jahren war mit einem verringerten Risiko für atopische Dermatitis bei weiblichen Kindern im Alter von 16 Jahren verbunden (RR=0,45 pro IQR, 95% CI 0,29 - 0,69, IQR=0,13 ng/ml). Es wurden keine weiteren Zusammenhänge zwischen PFDA im Alter von 10 Jahren und Asthma, Rhinitis oder einem positiven Hautstichtest festgestellt.

(H.-W. Lin et al., 2020) führten eine Fall-Kontroll-Studie zur PFAS-Exposition und pädiatrischen Keimzelltumoren (GCT) unter 42 Fällen und 42 geschlechts- und altersgleichen Kontrollen durch, die zwischen 2014 und 2017 in Shanghai, China, rekrutiert wurden. Bei den Fällen, die ein Durchschnittsalter von 29 Monaten hatten, lag die mittlere PFDA-Serumkonzentration bei 0,794 ng/ml; bei den Kontrollen, die ein Durchschnittsalter von 22 Monaten hatten, lag die mittlere PFDoDA-Serumkonzentration bei 0,641 ng/ml. Unter Berücksichtigung der mütterlichen Faktoren während der Schwangerschaft, wie z.B. der Verwendung von Kosmetika und dem Wohnen in der Nähe von landwirtschaftlichen Flächen, berichteten die Autoren*Autorinnen über keinen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber PFDA und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für pädiatrische Keimzelltumore. In dieser Studie wurden 10 PFAS einschließlich PFDA untersucht.

(Petersen et al., 2022) führten eine Querschnittsanalyse durch, um Plasma-PFAS und Biomarker der männlichen Fortpflanzung, einschließlich Samenqualität, Hodenvolumen und Fortpflanzungshormone, bei 1.041 dänischen Männern zu untersuchen. Die Männer wurden zwischen 2017 und 2019 als Teil der Fetal Programming of Semen Quality (FEPOS)-Kohorte rekrutiert. Die mediane PFDA-Konzentration lag bei 0,18 ng/ml. Es wurden keine eindeutigen Assoziationen zwischen PFDA und Messungen der Spermaqualität oder des Hodenvolumens festgestellt. Bei den Fortpflanzungshormonen war das höchste Tertil (0,22-1,73 ng/ml) der PFDA-Konzentration im Vergleich zum niedrigsten Tertil (0,06-0,15 ng/ml) mit einem Anstieg des FSH-Spiegels um 12 % (95 % CI 2 % - 23 %) verbunden, und zwar in einem Modell, das für den persönlichen und den mütterlichen Tabakkonsum, den Body-Mass-Index, den beruflichen Status der Familie während der Schwangerschaft, den Zeitpunkt der Blutentnahme und die Charge für die PFAS-Analyse angepasst wurde.

(Shearer et al., 2021) führten eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie durch, um PFAS im Serum und das Risiko eines Nierenzellkarzinoms zu untersuchen. Insgesamt 324 Fälle und 324 Kontrollen, die hinsichtlich des Alters bei der Aufnahme, des Geschlechts, der Rasse und der ethnischen Zugehörigkeit, des Studienzentrums und des Jahres der Blutentnahme übereinstimmten, wurden aus dem Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial identifiziert, einer Studie mit 55-74-jährigen Erwachsenen aus 10 Städten der USA, die zwischen 1993 und 2001 rekrutiert wurden. In logistischen Regressionsmodellen wurde PFDA in die Kategorien \leq LOD (\leq 0,1 ng/ml), >0,1-0,2, >0,2-0,3 und >0,3-2,1 ng/ml eingeteilt. Die Verteilungen anderer PFAS basierten auf Quartilen der Serumkonzentration bei Kontrollen; die Autoren*Autorinnen berichteten jedoch, dass die Grenzwerte für PFDA nicht auf Quartilen basierten, da mehr als ein Viertel der PFDA-Messungen unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Es wurde keine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen Nierenzellkarzinom und PFDA-Kategorien mit steigender Exposition im Vergleich zur Referenzgruppe (PFDA ng/ml < 0,1 ng/ml (Nachweisgrenze [LOD])) beobachtet (p für Trend=0,20). Die Ergebnisse wurden um den Body-Mass-Index, das Rauchen, den Bluthochdruck in der Vorgeschichte, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, den letzten Gefrier-Auftau-Zyklus und das Jahr der Blutentnahme bereinigt. In dieser Studie wurden insgesamt 10 PFAS gemessen.

(Timmermann et al., 2022) führten eine Querschnittsstudie unter grönländischen Kindern im Alter von 7-12 Jahren durch, um zu untersuchen, ob die Exposition gegenüber endokrin wirksamen Chemikalien, einschließlich sieben PFAS, mit Veränderungen der Diphtherie- und Tetanus-Impfstoff-Antikörper nach der Impfung in Zusammenhang steht. Die Autoren*Autorinnen maßen sieben PFAS, einschließlich PFDA, bei Kindern mit einem Durchschnittsalter von 9,9 Jahren; der Medianwert von PFDA im Serum lag bei 0,49 ng/ml. Nach Anpassung an die Zeit seit der Impfung, die Dauer des Stillens und den Wohnort stellten die Autoren*Autorinnen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tetanus- oder Diphtherie-Antikörperkonzentrationen und PFDA im Serum der Kinder fest. Bei einer Untergruppe von 175 Kindern mit bekannten Impfungen stellte die Studienleitung nach Anpassung an Wohnort und Stilldauer fest, dass der Zusammenhang zwischen PFDA und der Wahrscheinlichkeit, nicht gegen Diphtherie geschützt zu sein (gemessen an Antikörperkonzentrationen < 0,1 IE/ml), statistisch signifikant war (OR 5,08, 95% CI 1,32-19,51 pro ng/ml Anstieg). Andere PFAS, die in dieser Studie gemessen wurden, waren PFHxS, PFHpS, PFOS, PFOA, PFNA, PFDA und PFUnDA.

(B. Wang et al., 2017) führten in den Jahren 2014-2015 eine Fall-Kontroll-Studie zur Endometriose bedingten Unfruchtbarkeit bei chinesischen Frauen im reproduktionsfähigen Alter durch. Bei den Fällen handelte es sich um 157 Frauen mit chirurgisch bestätigter Endometriose und bei den Kontrollen um 178 Frauen, die eine Unfruchtbarkeitsbehandlung aufgrund einer männlichen reproduktiven Dysfunktion suchten. Die mittleren Konzentrationen

von PFDA in den Fällen und Kontrollen betragen 1,29 ng/ml bzw. 1,34 ng/ml. In einer Expositions-Wirkungs-Analyse wurde festgestellt, dass Endometriose bedingte Unfruchtbarkeit nicht mit den PFDA-Konzentrationen im Plasma nach Tertilen (2. Tertil, >0,95-1,79 ng/ml, und 3. Tertil >1,79-11,2 ng/ml im Vergleich zum 1. Tertil, 0,09-0,95 ng/ml) assoziiert war, nachdem die Ergebnisse für Alter, BMI, Haushaltseinkommen und Bildung angepasst worden waren. Weitere in der Studie gemessene PFAS waren PFOA, PFOS, PFBS, PFHpA, PFHxS, PFNA, PFUnDA und PFDoDA.

(Wikström et al., 2020) untersuchten eine Kohorte von 1.533 Mutter-Kind-Paaren im Rahmen der schwedischen Umwelt-, Längsschnitt-, Mutter-Kind-, Asthma- und Allergiestudie (SELMA), um Zusammenhänge zwischen der PFAS-Exposition im mütterlichen Serum, die während des ersten Schwangerschaftstrimesters (Median, 10 Wochen) gemessen wurde, und Geburtsergebnissen wie Geburtsgewicht (KG), Geburtsgewicht für das Gestationsalter und Geburtsgewicht klein für das Gestationsalter (SGA) zu bewerten. Der Medianwert von PFDA im Blutserum betrug 0,26 ng/ml. Mütterliche PFDA-Konzentrationen >0,34 ng/ml (4. Quartil) waren im Vergleich zu mütterlichen PFDA-Konzentrationen <0,19 ng/ml (1. Quartil) mit einer Abnahme des Geburtsgewichts um 58 Gramm (95% CI: -89, -4) verbunden. Diese Ergebnisse wurden für Geschlecht, Gestationsalter, mütterliches Gewicht, Parität und Cotininspiegel angepasst. In geschlechtsspezifischen Analysen wurde ein statistisch signifikanter Rückgang des Geburtsgewichts bei Mädchen (-116 g, 95% CI -204 bis -27), nicht aber bei Jungen (-27 g, 95% CI -118 bis 64) festgestellt. Die Autoren*Autorinnen fanden bei Mädchen signifikante Assoziationen zwischen pränataler Exposition gegen fünf verschiedene PFAS und dem Geburtsgewicht. Diese Assoziationen waren bei Jungen nicht signifikant. In der Studie wurden insgesamt 8 PFAS gemessen.

Tabelle 24 Aus epidemiologischen Studien abgeleiteter Ausgangspunkt (Point of Departure, POD) für PFDA

Referenz	Ergebnis	POD (ng/ml)	Externe Dosis (ng/kg-d)	Andere gemessene PFAS
Averina et al. (2021)	Dyslipidämie, 940 Heranwachsende, Norwegen PFDA geometrisches Mittel Jungen, 0,19 ng/ml Mädchen, 0,27 ng/ml p<0,0001 für den Unterschied der Mittelwerte zwischen den Geschlechtern	>0,158	Nicht berichtet	PFBS, PFPS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFNS, PFDS, PFDoDS, PFOSA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA und PFTeDA
Wikstrom et al. (2019)	Verringerung des Geburtsgewichts 1.533 Mutter-Kind-Paare, Schweden PFDA-Median, mütterliches Serum, 1 st Trimester, 0,26 ng/ml	>0,34	Nicht berichtet	PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFHpA, PFDoDA

7.5 Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

7.5.1 Ausgewählte Studie

In der vorangegangenen UBA-Bewertung war es nicht möglich, einen TW_{LW} auf der Grundlage der Humantoxikologie abzuleiten, und es wurde ein GOW von 0,1-0,3 $\mu\text{g/l}$ für PFDA auf der Grundlage der verfügbaren Daten (In-vitro-Genotoxizität negativ, In-vitro-Immuntoxizität positiv) empfohlen, geschätzt nach dem GOW-Konzept (Grummt et al., 2013; UBA, 2003). Der GOW von 0,1 $\mu\text{g/l}$ wurde auf der Grundlage der vorgeschlagenen Einstufung als krebserdächtig empfohlen, unterstützt durch die vorgeschlagene Einstufung als reproduktionstoxisch in der Kategorie Repr. 1B.

Auf der Grundlage neuer Daten aus einer an Ratten und Mäusen durchgeführten subakuten Studie ist der Ausgangspunkt für einen TW_{LW} der niedrigste NOAEL von 0,125 mg/kg/Tag bei Ratten, basierend auf den Ergebnissen der von Frawley et al. (2018) durchgeführten Studie.

7.5.2 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung

Es wird ein Extrapolationsfaktor (ECHA, 2012) von insgesamt 12.600 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird:

- ▶ AF von 6, um die zeitliche Extrapolation zu berücksichtigen (Anpassung der subakuten 28-tägigen Exposition an die chronische Exposition).
- ▶ AF von 84 auf der Grundlage einer ungefähren Halbwertszeit beim Menschen von 4.380 Tagen (ATSDR 2021) im Vergleich zu etwa 52 Tagen bei Ratten (Dzierlenga et al. 2020) (4.380 Tage/52 Tage), der für PFDA für die toxikokinetischen Unterschiede zwischen den Tierarten abgeleitet wurde.
- ▶ AF von 2,5 für Unterschiede in der Toxikodynamik zwischen den Spezies.
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den einzelnen Arten (allgemeine Bevölkerung).
- ▶ Daraus ergäbe sich ein Gesamtfaktor von 12.600 und eine auf den Menschen bezogene tolerierbare Dosis von 10 ng/kg x d.

8 Toxikologische Bewertung von Perfluorundecansäure (PFUnDA)

8.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 25 und Tabelle 26 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 25: Chemische Identität von Perfluorundecansäure (PFUnDA, CAS 2058-94-8)

Name	Perfluorundecansäure
Englischer Name	Perfluoroundecanoic acid
Akronym	PFUnDA
Mol. Formel	C ₁₁ HF ₂₁ O ₂
Mol. Gewicht (g/mol)	564,085
CAS	2058-94-8
EC	218-165-4

Tabelle 26: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorundecansäure (PFUnDA, CAS 2058-94-8)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,76-1,85 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	67,7-101,2 (exp.)	(M. Zhang et al., 2020)
Siedepunkt (°C)	160 (exp.)	(Sigma-aldrich, n.d.)
Dampfdruck (Pa)	0,10 (ext. bei 25 °C)	(Kaiser et al., 2005)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	3,8 x 10 ⁷ (exp. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)
pKa	<1,6 (exp.)	(Vierke et al., 2013)
	3,12 (exp. bei 30 °C)	(Moroi et al., 2001)
Log K _{oc}	3,56 (exp.)	(Guelfo & Higgins, 2013)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	92,3 (exp. bei 21,9 °C)	(Kaiser et al., 2006)
	0,60 (exp. bei 25 °C)	(Inoue et al., 2012)
	0,5 (ext. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)

(exp. = experimentell, ext. = extrapoliert, mod = modelliert).

8.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFUnDA aufgelistet (Tabelle 27). Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert. Es wurden nur Summenwerte für PFAS einschließlich PFUnDA gefunden. Es wurden keine quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFUnDA anhand von Humandaten gefunden, die von anderen Institutionen ermittelt wurden.

Tabelle 27: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFUnDA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/Institution	PFUnDA-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Schweden/Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 20 PFAS einschließlich PFUnDA, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)
Hawaii (USA)	0,010	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Wisconsin (USA)	3	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)

8.3 Toxikokinetik

8.3.1 Tierdaten

8.3.1.1 Neue Daten

Ein allgemeiner Überblick über die Daten zu PFAS ist in (Bull et al., 2014) zu finden. Für PFUnDA wurden keine Informationen zur Toxikokinetik und Toxikologie bei Labortieren gefunden.

Informationen über ADME von PFUnDA wurden im Bericht der Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) gefunden (ATSDR, 2021).

Es wurde berichtet, dass die quantitative Schätzung der fraktionierten Absorption von oral verabreichten Perfluoralkylen bei Tieren für PFUnDA >95 % betrug. Bei männlichen und weiblichen Mäusen zeigte ein Vergleich der 24-Stunden-AUC (Area under the Curve) bei oraler und intravenöser Verabreichung, dass 90-100 % der oralen Dosis von PFUnDA absorbiert wurden, wie in (ATSDR, 2021) berichtet.

PFUnDA kann sich bevorzugt in der Leber anreichern, und die fäkale Ausscheidung ist der vorherrschende Ausscheidungsweg für PFUnDA (EFSA, 2020).

Guruge *et al.* (2016) untersuchten die Pharmakokinetik von PFUnDA, das als Teil einer Mischung aus 10 PFAAs an Micromini-Schweine (MMPig) verabreicht wurde. Drei weibliche MMPigs erhielten oral eine einzelne Gelatine kapsel, die mit einer nominalen Mischung von 30 mg kg Körpergewicht von jedem der 10 PFAAs (einschließlich PFUnDA) gefüllt war, während die Kontroll-MMPigs eine Kapsel ohne PFAAs erhielten. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) für PFUnDA betrug 38,5 Tage im Blut weiblicher Mikrominis Schweine. Die Leber war der größte Akkumulationsort für PFUnDA mit einer mittleren Konzentration von 18.420 ± 4.870 ng/g 21 Tage nach einer einmaligen oralen Exposition. Es wurde auch festgestellt, dass sich PFUnDA in Nieren-, Milz- und Muskelgewebe anreicherte (Guruge et al., 2016).

8.3.2 Humandaten

8.3.2.1 Neue Daten

Die renale Clearance von PFUnDA beim Menschen (drei Männer und fünf Frauen) betrug $0,005 \pm 0,00$ ml/Tag/kg; Mittelwert \pm SD. wie berichtet in (ATSDR, 2021).

In (EFSA, 2020) wurde auch berichtet, dass die Urinausscheidung in Abhängigkeit von der Kettenlänge abnimmt, von 0,67 ml/Tag/kg Tag für PFHpA auf 0,005 ml/Tag/kg für PFUnDA.

Das wissenschaftliche Gutachten der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) zum Risiko für die menschliche Gesundheit im Zusammenhang mit dem Vorhandensein von Perfluoralkylsubstanzen in Lebensmitteln enthält einige Informationen über die ADME von PFUnDA (EFSA, 2020). Die Halbwertszeit von PFUnDA beim Menschen (junge Frauen und eine Gruppe von Männern und älteren Frauen) betrug 4,0 Jahre bzw. 7,4 Jahre (EFSA, 2020).

PFUnDA kann an menschliches Serumalbumin binden, bei PFCA folgt die Bindungsstärke der Reihenfolge PFHpA < PFOA = PFNA < PFDA > PFUnDA (EFSA, 2020).

Der Medianwert des Verhältnisses von PFOS, PFOA, PFHxS, PFNA und PFUnDA im Serum (oder Plasma) zum Vollblut betrug beim Menschen etwa 2 (EFSA, 2020).

Der verfügbare Gesamt-Clearance-Wert beim Menschen (Summe aus Urin- und biliärer Clearance) für PFUnDA wurde auf etwa 0,07 ml/kg pro Tag geschätzt (EFSA, 2020).

Informationen zur Halbwertszeit von PFUnDA beim Menschen wurden in der RAC Opinion gefunden (ECHA, 2018). Es wurde berichtet, dass die Serumeliminationshalbwertszeit von PFUnDA (C11 PFCA) beim Menschen 12 Jahre bei Männern und 4,5 Jahre bei Frauen beträgt.

8.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

8.4.1 Relevante Tierdaten

8.4.1.1 Neue Daten

8.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die Toxizität von PFUnDA bei wiederholter Verabreichung wurde gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 422 (Takahashi et al., 2014) getestet. PFUnDA wurde in Maisöl suspendiert und Crl:CD(SD) Ratten in einer Dosierung von 0 (Trägerstoff: Maisöl), 0,1, 0,3 oder 1,0 mg/kg Körpergewicht/Tag über die Schlundsonde verabreicht. Zwölf Männchen pro Dosisgruppe wurden 42 Tage lang behandelt, beginnend 14 Tage vor der Paarung. Nach dem Verabreichungszeitraum wurden 5 von 12 Männchen pro Gruppe für die Erholungsphase von 14 Tagen aufgezogen. Die weiblichen Tiere wurden 41-46 Tage lang exponiert, beginnend 14 Tage vor der Paarung über die gesamte Paarungs- und Trächtigkeitsperiode bis zum 4. Tag der Laktation. Die Weibchen der Satellitengruppe erhielten PFUnDA für 42 Tage, gefolgt von einer Erholungsphase von 14 Tagen. In keiner der Gruppen wurden Todesfälle beobachtet. Die Körpergewichtszunahme war bei beiden Geschlechtern bei 1,0 mg/kg/Tag gehemmt, und es kam zu einer statistisch signifikanten Abnahme des Fibrinogens bei beiden Geschlechtern (200 ± 230 mg/dL bei den Männchen und 228 ± 42 mg/dL bei den Weibchen) sowie zu einer Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit bei den Männchen. Bei männlichen Tieren war das Lebergewicht ab 0,3 mg/kg/Tag und bei weiblichen Tieren ab 1,0 mg/kg/Tag erhöht. Diese Veränderung wurde auch noch nach einer Erholungsphase von 14 Tagen beobachtet. Bei beiden Geschlechtern wurde bei 0,3 mg/kg/Tag und darüber eine zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten und bei 1,0 mg/kg/Tag eine fokale Nekrose beobachtet. Weitere

Ergebnisse zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität werden in den entsprechenden Unterkapiteln diskutiert.

8.4.1.1.2 Karzinogenität

Keine Daten verfügbar

8.4.1.1.3 Mutagenität

(Wielsøe et al., 2015) zeigten, dass PFUnDA die Bildung intrazellulärer reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) statistisch signifikant erhöhte, mit einer niedrigsten beobachteten Effektkonzentration (LOEC) von 2×10^{-6} M. In der Veröffentlichung wurde jedoch berichtet, dass die Exposition gegenüber PFUnDA keine DNA-Schäden im In-vitro-Comet-Test mit der HepG2-Zelllinie induzierte (Wielsøe et al., 2015).

8.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von PFUnDA wurde gemäß OECD 422 (Takahashi et al., 2014) getestet. PFUnDA wurde in Maisöl suspendiert und Crl:CD(SD) Ratten in einer Dosierung von 0 (Trägerstoff : Maisöl), 0,1, 0,3 oder 1,0 mg/kg Körpergewicht/Tag über die Schlundsonde verabreicht. Zwölf Männchen pro Dosisgruppe wurden 42 Tage lang behandelt, beginnend 14 Tage vor der Paarung. Nach dem Verabreichungszeitraum wurden 5 von 12 Männchen pro Gruppe für die Erholungsphase von 14 Tagen aufgezogen. Die weiblichen Tiere wurden 41-46 Tage lang exponiert, beginnend 14 Tage vor der Paarung über die gesamte Paarungs- und Trächtigkeitsperiode bis zum 4 Tag der Laktation. Die Weibchen der Satellitengruppe erhielten PFUnDA für 42 Tage, gefolgt von einer Erholungsphase von 14 Tagen. In keiner der Gruppen wurden Todesfälle beobachtet. Die Ergebnisse zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität zeigten, dass das Körpergewicht der Welpen bei der Geburt verringert und die Körpergewichtszunahme 4 Tage nach der Geburt bei 1,0 mg/kg/Tag gehemmt waren, während bei den anderen Parametern keine dosisabhängigen Veränderungen festgestellt wurden. Der NOAEL für Reproduktions-/Entwicklungstoxizität wurde mit 0,3 mg/kg KG/Tag angesetzt (Takahashi et al., 2014).

(Yan et al., 2021) untersuchten die Auswirkungen von PFUnDA auf die Entwicklung der Leydig-Zellen bei pubertierenden männlichen Ratten. Sprague-Dawley-Ratten erhielten vom 35. bis zum 56. postnatalen Tag (PND) PFUnDA in einer Dosierung von 0, 1, 5 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag oral (über die Magensonde). In der Studie wurden keine Mortalität und Morbidität beobachtet. Das Körpergewicht und die Gewichte der Hoden und Nebenhoden waren bei einer Dosierung von 5 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag statistisch signifikant reduziert. Die Serumspiegel von Testosteron und luteinisierendem Hormon (LH) wurden durch PFUnDA bei ≥ 1 mg/kg Körpergewicht/Tag statistisch signifikant reduziert, während die Serumspiegel des follikelstimulierenden Hormons (FSH) bei 5 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag gesenkt wurden. Die Anzahl der Leydig-Zellen (LC) war bei 5 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag reduziert. Es wurde gezeigt, dass PFUnDA die Entwicklung der Leydig-Zellen durch mehrere Mechanismen verzögert, wie z.B. die Verhinderung der Transkription der Hypophysengenexpression, was zu niedrigen LH- und FSH-Spiegeln führt, die Herunterregulierung von mit der Steroidogenese zusammenhängenden Genen, die Induktion von oxidativem Stress und die Steigerung der Autophagie. In der Studie konnte kein NOAEL abgeleitet werden. Der LOAEL konnte auf 1 mg/kg Körpergewicht/Tag geschätzt werden (Yan et al., 2021).

Die Auswirkungen von PFUnDA auf die Funktion der Leydig-Zellen wurden in einer In-vivo-Studie an Ratten untersucht (Xin et al., 2022). 10 männliche Sprague-Dawley-Ratten/Gruppe im Alter von 56 Tagen wurden 28 Tage lang oral (über die Magensonde) mit 0 (Maisöl), 0,1, 0,5, 1

oder 5 mg/kg Körpergewicht/Tag PFUnDA behandelt. PFUnDA reduzierte das Körpergewicht statistisch signifikant um 15 % bzw. 55 % bei 1 bzw. 5 mg/kg im Vergleich zur Kontrollgruppe. Darüber hinaus reduzierte die Exposition mit PFUnDA statistisch signifikant das relative Nebenhodengewicht bei 1 und 5 mg/kg und das relative Hodengewicht bei 5 mg/kg. Die Behandlung mit PFUnDA reduzierte statistisch signifikant die Serum-T-Werte bei Dosen von 0,5 und 1 mg/kg Körpergewicht/Tag. Nach Angabe der Autoren*Autorinnen verringerte sich außerdem die Anzahl der Leydig-Zellen ab einer Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag. Diese Aussage ist jedoch nicht anhand der angegebenen Studienergebnisse nachvollziehbar, sodass das Projektteam keinen überzeugenden Hinweis für einen LOAEL von 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag sieht.

Zusätzlich wurde in der Studie die Expression von LC-Genen und Hypophysengenen nach der Behandlung mit PFUnDA gemessen. Man kam zu dem Schluss, dass PFUnDA die Funktion der Leydig-Zellen möglicherweise über AKT/ERK1/2/mTOR-Signalwege hemmt (Xin et al., 2022).

8.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Die Auswirkungen von PFUnDA auf den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor-alpha (PPAR α) von Maus und Mensch wurden in einer In-vitro-Studie untersucht, die mit transient transfizierten COS-1-Zellen durchgeführt wurde (Wolf et al., 2012).

Ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen der PPAR α -Aktivität und der zellulären PFAS-Konzentration (einschließlich PFUnDA) wurde in einer In-vitro-Studie an menschlichen hepatozellulären Karzinomzellen (HepG2) festgestellt (Rosenmai et al., 2018).

Das Potenzial von PFUnDA, das Schilddrüsenhormon (TH) zu stören, wurde in einem In-vitro-Assay an der Hypophysen-Zelllinie der Ratte (GH3) untersucht. Die Zellen wurden 3, 10 oder 30 μ M von PFUnDA ausgesetzt. Es wurde festgestellt, dass PFUnDA das Gen für das schilddrüsenstimulierende Hormon beta (Tsh β) hochreguliert und daher die Schilddrüsenhormonsynthese durch Stimulation durch Tsh erhöhen könnte (J. Kim et al., 2021).

Im In-vitro-Assay, der mit primären Kulturen von Kleinhirn-Körnerneuronen (CGNs) der Ratte durchgeführt wurde, verursachte PFUnDA eine Verringerung der Lebensfähigkeit der Zellen (LC₅₀ von 15 μ M für MTT und LC₅₀ von 40 μ M für Trypanblau-Assays) innerhalb von 30-60 Minuten nach der Exposition (Berntsen et al., 2017).

NOD-Mäuse wurden bei der Paarung, während der Trächtigkeit und Laktation sowie bis zum Alter von 30 Wochen mit PFUnDA im Trinkwasser (3, 30 oder 300 μ g/l) exponiert. Die exponierten Dosen entsprechen ungefähren Aufnahmemengen von 0,417, 4,17 und 41,7 μ g/kg Körpergewicht/Tag (berechnet basierend auf dem durchschnittlichen Gewicht der Mäuse von 23 g und durchschnittlichen Volumen der aufgenommenen Trinkwassermenge von 3,2 ml/Tag bei einem Alter von 10 Wochen). NOD-Mäuse wiesen nach PFUnDA-Exposition eine veränderte Zytokinsekretion in Splenozyten bei 3 μ g/l PFUnDA auf. (z.B. INF- γ , TNF- α , IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-13, und IL-17) (Bodin et al., 2016) und wie zitiert in (Neagu et al., 2021).

Lee et al. berichteten, dass PFUnDA in einer Konzentration von 100 μ M im In-vitro-Test die Freisetzung von Histamin und β -Hexosaminidase durch Hochregulierung des intrazellulären Kalziumspiegels in IgE-stimulierten Mastzellen (RBL-2H3) erhöhte. Darüber hinaus verstärkte PFUnDA die Genexpression von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)- α , Interleukin (IL)-1 β , IL-6 und IL-8 durch Aktivierung des nuklearen Faktors- κ B in IgE-stimulierten Mastzellen. In einem Ovalbumin (OVA)-induzierten Modell der systemischen Anaphylaxie in Anwesenheit von Hypothermie verschlimmerte PFUnDA die allergischen Symptome, begleitet von einem Anstieg von Histamin, TNF- α , IgE und IgG im Serum₁ (J.-K. Lee & Kim, 2018).

PFUnDA erwies sich *in vitro* als immuntoxische Verbindung, die die Phagozytose von isolierten Ratten-Peritonealmakrophagen (PCM) am stärksten verringerte. PFUnDA hatte jedoch keine Auswirkungen auf die phagozytische Funktion von *in vitro* gemessenen monozytären Makrophagen (MDM), weder bei Ratten noch bei Menschen (Berntsen et al., 2018).

Mehrere mechanistische In-vitro-Studien zu PFUnDA wurden bewertet und in einem wissenschaftlichen Gutachten der EFSA zusammengefasst (EFSA, 2020). Die Auswirkungen von PFUnDA auf die Transkriptionsniveaus von sieben Genen, von denen fünf an der Fettsäure- und Cholesterinsynthese beteiligt sind, wurden in In-vitro-Assays untersucht, die in H4IIE-Hepatomzellen der Ratte durchgeführt wurden. Die PPAR α -regulierte peroxisomale 3-Ketoacyl-CoA-Thiolase wurde durch PFUnDA herunterreguliert (EFSA, 2020). Die Konkurrenz zwischen der Bindung von T4 und PFAS an die menschliche Variante von TTR wurde mit einem Radioliganden-Bindungstest untersucht. Die Bindungspotenz (IC₅₀) für PFUnDA betrug 22 μ M (EFSA, 2020). Die Bindungsaffinitäten von 15 PFAS (einschließlich PFUnDA) an die Ligandenbindungsdomäne von TR α wurden untersucht. PFUnDA wurde als Binder identifiziert (IC₅₀ = 18-20 μ M). Daraus konnte geschlossen werden, dass PFUnDA in der Lage ist, die Schilddrüsenhormonfunktion auf der Ebene der Schilddrüsenhormonrezeptoren zu beeinträchtigen (EFSA, 2020). Zusätzlich wurde die Wirkung von PFAS (einschließlich PFUnDA) auf die Proliferationskontrolle von GH3-Hypophysenzellen der Ratte im T-Screen-Assay untersucht. PFUnDA verringerte die Proliferation von GH3-Zellen signifikant, und diese Wirkung war dosisabhängig (EFSA, 2020).

8.4.2 Relevante Humandaten

8.4.2.1 Neue Daten

Epidemiologische Studien zu PFUnDA im Blutserum untersuchten in der Regel gesundheitliche Ergebnisse oder gesundheitsrelevante Biomarker im Verhältnis zu log-transformierten kontinuierlichen PFUnDA-Messwerten (ng/ml). Epidemiologische Studien, die die Beziehung zwischen Exposition und Reaktion anhand von untransformierten PFUnDA-Messwerten untersuchten, werden im Folgenden beschrieben.

(Averina et al., 2021) führten in den Jahren 2010-2011 eine Querschnittsstudie an 940 Jugendlichen in Norwegen durch. In dieser Population betrug der geometrische Mittelwert von PFUnDA bei Mädchen 0,17 ng/ml; bei Jungen lag der geometrische Mittelwert von PFUnDA bei 0,14 ng/ml. Nach Anpassung an Alter, Geschlecht und Ernährungsfaktoren berichteten die Autoren*Autorinnen, dass ein höherer PFUnDA-Serumspiegel auch mit Dyslipidämie assoziiert war, wobei der Zusammenhang jedoch nicht konsistent war.

(W. Cao et al., 2018) führten eine Längsschnittanalyse von PFAS im Nabelschnurblut und mögliche Assoziationen mit dem Schwangerschafts- und postnatalen Wachstum bei 337 Mutter-Kind-Paaren durch, die zwischen 2013 und 2015 in China rekrutiert wurden. Der mediane Serumspiegel von PFUnDA im Nabelschnurblut betrug 0,08 ng/ml. Nach Anpassung an das Geschlecht des Kindes, das mütterliche Alter, das Einkommen, die Parität und einige väterliche Faktoren (je nach Analyse) berichteten die Autoren*Autorinnen, dass PFUnDA in der höchsten Expositionskategorie (>0,11 ng/ml) mit einer erhöhten Geburtslänge im Vergleich zur niedrigsten Expositionskategorie assoziiert (>0,06 ng/ml; β =0,41, 95% CI 0,06-0,77) und inkonsistent mit einem erhöhten Geburtsgewicht assoziiert war. Das postnatale Wachstum, gemessen mit einem Mittelwert von 19,7 Monaten, war nicht mit PFUnDA assoziiert.

(K. Y. Christensen et al., 2019) untersuchten Querschnittsdaten aus der NHANES-Erhebung 2007-2014, um den Zusammenhang zwischen PFAS und metabolischem Syndrom bei 2.975 US-Erwachsenen im Alter von 20 Jahren oder älter zu untersuchen. Der Median der

Serumkonzentration von PFUnDA lag in allen Jahren der NHANES-Daten (2007-2008, 2009-2010 und 2011-2012) bei 0,1 ng/ml, mit Ausnahme der Jahre 2013-2014, in denen der Median bei 0,07 ng/ml lag. Unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Einkommen, Rasse/Ethnizität, Alkohol, Rauchen und Erhebungszyklus berichteten die Autoren*Autorinnen, dass das vierte Quartil der PFUnDA-Exposition (zwischen 0,1 und 0,3 ng/ml und darüber, je nach NHANES-Erhebungszyklus) mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das metabolische Syndrom verbunden war als das erste Quartil (zwischen 0,07 und 0,1 ng/ml, je nach NHANES-Erhebungszyklus) (OR 0,63, 95% CI 0,42-0,95).

(Donat-Vargas, Bergdahl, Tornevi, Wennberg, Sommar, Kiviranta, et al., 2019) führten eine prospektive, verschachtelte Fall-Kontroll-Studie durch, in der der Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von PFAS und dem Risiko für Typ-2-Diabetes (T2D) bei 124 Fall-Kontroll-Paaren aus einer Unterkohorte der 1985 initiierten Northern Sweden Health and Disease Study untersucht wurde. Die Autoren*Autorinnen analysierten die Serumkonzentrationen von PFUnDA (Median, 0,16 ng/ml bei den Fällen, 0,18 ng/ml bei den Kontrollen). In Analysen, die für Geschlecht, Alter, Jahr der Probenahme, Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch, Fischverzehr und BMI angepasst wurden, ergab die Studie keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der PFUnDA-Serumkonzentration zu Beginn der Studie und dem T2D-Risiko.

(Donat-Vargas, Bergdahl, Tornevi, Wennberg, Sommar, Koponen, et al., 2019) untersuchte den Zusammenhang zwischen PFAS im Plasma und kardiometabolischen Risikofaktoren bei 187 Teilnehmenden der Northern Sweden Health and Disease Study; die Teilnehmenden waren Erwachsene ohne Diabetes und wurden zu Beginn der Studie zwischen 1990 und 2003 untersucht und nach zehn Jahren weiter beobachtet. Der Medianwert von PFUnDA lag bei Studienbeginn bei 0,19 ng/ml und bei der Nachuntersuchung bei 0,22 ng/ml. Nach Anpassung für Alter, Geschlecht, Bildung, BMI, Stichprobenjahr, Rauchen, Alkohol, Ernährung und körperliche Aktivität stellten die Autoren*Autorinnen keinen Zusammenhang zwischen PFUnDA und Bluthochdruck fest, und zwar pro Erhöhung um eine Standardabweichung (0,19 ng/ml für PFUnDA).

(Gao et al., 2019) führten eine Querschnittsstudie zur mütterlichen PFAS-Exposition und zu den Geburtsergebnissen durch. Die Studienpopulation umfasste 132 schwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren, die das angeschlossene Krankenhaus der Capital Medical University in Peking zwischen 2015 und 2016 zur Entbindung aufsuchten. Die mütterlichen Blutproben für die Expositionsabschätzung wurden ein bis zwei Tage vor der Entbindung und die Nabelschnurblutproben unmittelbar nach der Geburt entnommen. Der Medianwert von PFUnDA im mütterlichen Serum betrug 0,45 ng/ml; im Nabelschnurblut lag der Medianwert von PFUnDA bei 0,26 ng/ml. Die Modelle wurden je nach Analyse für mütterliches Alter, Größe, Gewicht, BMI und Gestationsalter angepasst. Weder PFUnDA im Serum der Mutter (höchstes Tertil >0,61 ng/ml) noch PFUnDA im Serum der Nabelschnur (höchstes Tertil >0,31 ng/ml) waren statistisch signifikant mit dem Geburtsgewicht, der Geburtslänge, dem Gestationsalter oder dem Ponderal-Index verbunden.

(Goudarzi et al., 2016) führten eine Längsschnitt-Kohortenstudie durch, in der die pränatale Exposition gegenüber 11 PFAS und allergische Erkrankungen in der frühen Kindheit untersucht wurden. Die Studienpopulation umfasste 1.558 Mutter-Kind-Paare, die an der Hokkaido Study on Environment and Children's Health teilnahmen, die zwischen 2003 und 2009 in Japan rekrutiert wurden. Mütterliche Blutproben wurden im Alter von 23 bis 32 Schwangerschaftswochen entnommen; die mediane Plasmakonzentration von PFUnDA betrug 1,43 ng/ml. Unter Berücksichtigung des Alters und der Bildung der Mutter, der elterlichen Allergien, des Stillens, älterer Geschwister, des Passivrauchens und des Besuchs einer

Kindertagesstätte berichteten die Autoren*Autorinnen über keinen Zusammenhang zwischen PFUnDA und allergischen Erkrankungen im Alter von vier Jahren.

(M. Huang et al., 2018) führten eine Querschnittsstudie zu 12 Perfluoralkylchemikalien und kardiovaskulären Erkrankungen bei 10.859 Teilnehmenden aus der US-Bevölkerung durch, wobei sie Querschnittsdaten der NHANES aus den Jahren 1999-2014 verwendeten. Die mediane Serumkonzentration von PFUnDA in der gesamten Studienpopulation betrug 0,20 ng/ml. Unter Berücksichtigung von BMI, Diabetes, Bluthochdruck, Familienanamnese, Gesamtenergiezufuhr, Serumcotinin, Cholesterin, Serumprotein und geschätzter glomerulärer Filtrationsrate stellten die Autoren*Autorinnen fest, dass PFUnDA mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer kardiovaskulären Gesamtkrankheit verbunden war, zu der kongestive Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Herzinfarkt oder Schlaganfall gehörten (OR 1,55, 95% CI 1,11-2,16 für das vierte Quartil der Exposition, $\geq 0,20$ ng/ml, verglichen mit dem ersten Quartil, $< 0,13$ ng/ml). Bei der Einzelanalyse der kardiovaskulären Ergebnisse war PFUnDA durchweg nur mit koronarer Herzkrankheit assoziiert (OR 2,02, 95% CI 1,36-3,00 für das vierte Quartil im Vergleich zum ersten Quartil).

(Kvalem et al., 2020) untersuchten 378 Kinder, die an der Umwelt- und Kinderasthmastudie in Oslo, Norwegen, teilnahmen, die ursprünglich gesunde Neugeborene aus den Jahren 1992-1993 rekrutierte. Die vorliegende Studie umfasste eine Querschnittsanalyse bei der 10-Jahres-Nachbeobachtung und eine Längsschnittanalyse bei der 16-Jahres-Nachbeobachtung; die Autoren*Autorinnen untersuchten Zusammenhänge zwischen 19 PFAS und Asthma, Allergien, Lungenfunktion und Atemwegsinfektionen. Der Medianwert von PFUnDA im Serum lag nach 10 Jahren bei 0,16 ng/ml. Die Autoren*Autorinnen bereinigten je nach Analyse den BMI, den Pubertätsstatus, die körperliche Aktivität, die mütterliche Bildung und das Alter. Die Autoren*Autorinnen fanden keinen konsistenten Zusammenhang zwischen PFUnDA im Alter von 10 Jahren und der Diagnose von atopischer Dermatitis oder Rhinitis, einem positiven Haut-Prick-Test oder der Lungenfunktion, weder bei der 10- noch bei der 16-jährigen Nachbeobachtung.

(C.-Y. Lin et al., 2013) führten eine Querschnittsstudie zu vier PFAS, einschließlich PFUnDA, und Schilddrüsenhormonen bei 551 Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 12-30 Jahren in Taiwan durch, die ursprünglich von 1992-2000 rekrutiert wurden. Die Teilnehmenden wurden erneut kontaktiert und zwischen 2006 und 2008 wurden PFAS im Plasma und Schilddrüsenhormone gemessen. Der Medianwert des PFUnDA-Serumspiegels in dieser Population lag bei 6,46 ng/ml. Nach Anpassung an Alter, Geschlecht, Rauchen und Alkoholkonsum berichteten die Autoren*Autorinnen über keine signifikanten Unterschiede bei freiem Thyroxin (T4) oder schilddrüsenstimulierendem Hormon (TSH) im Serum zwischen den Quartilen der PFUnDA-Exposition (höchstes Quartil $> 13,91$ ng/ml).

(T.-W. Lin et al., 2020) führten 2016-2017 eine Querschnittsstudie mit 397 Erwachsenen im Alter von 55-75 Jahren aus PFAS-exponierten Gemeinden in Taiwan durch, um den Zusammenhang zwischen neun PFAS im Serum und dem metabolischen Syndrom und damit verbundenen Biomarkern (Harnsäure, Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin und Triglyceride) zu untersuchen. Der Medianwert von PFUnDA im Serum der Teilnehmenden lag bei 1,41 ng/ml. In Modellen, die nach Geschlecht geschichtet und um Alter, Rauchen und Alkoholkonsum bereinigt waren, wurden keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen PFUnDA und dem Status des metabolischen Syndroms, Harnsäure, Nüchternblutzucker oder Cholesterinwerten festgestellt. PFUnDA war sowohl bei Männern ($\beta = -55,16$ mg/dL, 95% CI -99,24 bis -11,08) als auch bei Frauen ($\beta = -29,64$ mg/dL, 95% CI -58,97 bis -0,3) mit einer Verringerung der Triglyceride für das höchste Expositionsquartil (> 2 ng/ml) im Vergleich zum niedrigsten Expositionsquartil (< 1 ng/ml) verbunden.

(Okada et al., 2014) führten eine Längsschnittstudie zur pränatalen PFAS-Exposition und zu allergischen Erkrankungen in der Kindheit bei 2.062 Mutter-Kind-Paaren durch, die ursprünglich in die Hokkaido Study on Environment and Children's Health von 2003 bis 2009 in Japan aufgenommen wurden. Der mittlere mütterliche PFUnDA-Plasmaspiegel in dieser Kohorte betrug 1,40 ng/ml. Die Analysen wurden für Alter und Bildung der Mutter, Stillen, Geschwister, Passivrauchen, Besuch einer Kindertagesstätte und elterliche Allergien bereinigt. Bei Mädchen war die Wahrscheinlichkeit, in den ersten 24 Monaten an allergischen Erkrankungen zu erkranken, im obersten Quartil der pränatalen PFUnDA-Exposition ($>1,87$ ng/ml) statistisch signifikant geringer als im untersten Quartil ($<1,02$ ng/ml) (OR 0,58, 95% CI 0,39-0,86); bei Jungen war dieser Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Ein ähnliches Muster wurde für PFUnDA im Alter von 24 Monaten und Ekzeme beobachtet, die in die Analysen der gesamten allergischen Erkrankungen einbezogen wurden; es gab eine geringere Wahrscheinlichkeit bei Mädchen im obersten Quartil im Vergleich zum untersten Quartil (OR 0,50, 95% CI 0,30-0,81), aber keinen Zusammenhang bei Jungen. Für PFUnDA und Ekzeme im Alter von 12 Monaten oder allergisches Keuchen im Alter von 12 oder 24 Monaten wurden keine statistisch signifikanten Zusammenhänge festgestellt. In dieser Studie wurden insgesamt 11 PFAS untersucht.

(Shearer et al., 2021) führten eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie durch, um PFAS im Serum und das Risiko eines Nierenzellkarzinoms zu untersuchen. Insgesamt 324 Fälle und 324 Kontrollen, die hinsichtlich des Alters bei der Aufnahme, des Geschlechts, der Rasse und der ethnischen Zugehörigkeit, des Studienzentrums und des Jahres der Blutentnahme übereinstimmten, wurden aus dem Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial ermittelt, einer Studie mit 55-74-jährigen Erwachsenen aus 10 US-amerikanischen Städten, die zwischen 1993 und 2001 rekrutiert wurden. In logistischen Regressionsmodellen wurde PFUnDA in die Kategorien \leq LOD ($\leq 0,1$ ng/ml), $>0,1-0,2$, $>0,2$ ng/ml eingeteilt. Die Verteilungen anderer PFAS basierten auf Quartilen der Serumkonzentration bei Kontrollen; die Autoren*Autorinnen berichteten jedoch, dass die Grenzwerte für PFUnDA nicht auf Quartilen basierten, da mehr als ein Viertel der PFUnDA-Messungen unterhalb der Nachweisgrenze lagen. Unter Berücksichtigung von BMI, Rauchen, Bluthochdruck, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate, Kalenderjahr der Blutentnahme und vorherigem Gefrier-Auftau-Zyklus beobachteten die Autoren*Autorinnen keinen Expositions-Wirkungs-Zusammenhang zwischen PFUnDA und Nierenzellkarzinom (höchste Expositions-kategorie $>0,2-1,7$ ng/ml) (p für Trend=0,9). In dieser Studie wurden insgesamt 10 PFAS gemessen.

(Timmermann et al., 2022) führten eine Querschnittsstudie unter grönländischen Kindern im Alter von 7 bis 12 Jahren durch, um zu untersuchen, ob die Exposition gegenüber endokrin wirksamen Chemikalien, einschließlich sieben PFAS, mit Veränderungen der Diphtherie- und Tetanus-Impfstoff-Antikörper nach der Impfung verbunden war. Die Autoren*Autorinnen maßen sieben PFAS, einschließlich PFUnDA, bei Kindern im Durchschnittsalter von 9,9 Jahren; der Medianwert von PFUnDA im Serum betrug 0,42 ng/ml. Nach Anpassung an die Zeit seit der Impfung, die Stildauer und den Wohnort stellten die Autoren*Autorinnen keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Tetanus- oder Diphtherie-Antikörperkonzentrationen und PFUnDA im Kinderserum fest. Bei einer Untergruppe von 175 Kindern mit bekannten Impfungen stellten die Studienautoren*Studienautorinnen nach Anpassung an Wohnort und Stildauer fest, dass der Zusammenhang zwischen PFUnDA und der Wahrscheinlichkeit, nicht gegen Diphtherie geschützt zu sein, statistisch nicht signifikant war (OR = 2,61, 95% CI 0,99, 6,90 pro ng/ml Anstieg).

(Wang et al., 2014) führten Quer- und Längsschnittanalysen des Zusammenhangs zwischen mütterlichen Serumkonzentrationen von neun PFAS und Schilddrüsenhormonen bei 285 schwangeren Frauen und 116 Neugeborenen durch. Die schwangeren Frauen wurden in den

Jahren 2000-2001 in Taiwan rekrutiert. Die PFAS-Konzentrationen im mütterlichen Serum wurden im dritten Trimester gemessen; der Medianwert von PFUnDA betrug 3,26 ng/ml. Die Analysen der mütterlichen Schilddrüsenhormone wurden um das Alter der Mutter, frühere Lebendgeburten und die Bildung bereinigt; die Analysen der Schilddrüsenhormone aus dem Nabelschnurblut wurden zusätzlich um das Geschlecht des Säuglings und die Art der Entbindung bereinigt. In den Querschnittsanalysen war mütterliches PFUnDA mit einem verringerten freien Thyroxin (T4) ($\beta=-0,004$ ng/dL, 95% CI -0,007 bis -0,002) und einem verringerten Gesamt-Thyroxin (T4) ($\beta=-0,062$ ng/dL, 95% CI -0,097 bis -0,026) pro ein ng/ml Anstieg von PFUnDA verbunden. PFUnDA war nicht mit statistisch signifikanten Veränderungen des mütterlichen Gesamtrijodthyronins (T3) oder des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) verbunden. In Längsschnittanalysen war die mütterliche PFUnDA mit einer Verringerung des Gesamt-T4 ($\beta=-0,052$ ug/dL, 95% CI -0,095 bis -0,010) und des Gesamt-T3 ($\beta=-0,001$ ng/dL, 95% CI -0,001, -0,0002) im Nabelschnurblut verbunden, und zwar pro 1 ng/ml Veränderung der PFUnDA. PFUnDA war nicht mit statistisch signifikanten Veränderungen des freien T4 oder TSH im Nabelschnurblut verbunden.

(Wikström et al., 2020) untersuchten 1.533 Mutter-Kind-Paare aus der schwedischen Umwelt-, Längsschnitt-, Mutter-Kind-, Asthma- und Allergiestudie (SELMA), um Zusammenhänge zwischen pränataler PFAS-Exposition und Geburtsergebnissen zu bewerten. Die mediane mütterliche Serumkonzentration von PFUnDA betrug 0,23 ng/ml. Nach Anpassung an das mütterliche Gewicht, Cotinin und die Parität fanden die Autoren*Autorinnen keinen Zusammenhang zwischen PFUnDA und einem verringerten Geburtsgewicht oder einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein niedriges Gestationsalter (höchstes Expositionsquartil >0,33 ng/ml).

8.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

8.5.1 Ausgewählte Studie

Die an Ratten durchgeführte Studie für angepasste wiederholte Dosen und Reproduktions-/Entwicklungstoxizität (OECD 422, GLP) (Takahashi et al., 2014) wurde als am besten geeignete Studie zur Ableitung eines Trinkwasserleitwertes ausgewählt. Auf der Grundlage des Ergebnisses dieser Studie und der Informationen, die in (ATSDR, 2021) berichtet wurden, wurde die Leber als ein empfindliches Zielorgan für PFUnDA vorgeschlagen. Die Auswirkungen auf die Leber bei Exposition gegenüber PFUnDA könnten durch die Aktivierung des nuklearen Hormonrezeptors PPAR α ausgelöst werden, die in den In-vitro-Studien beobachtet wurde (Wolf et al., 2012), (Rosenmai et al., 2018) und wie zitiert in (ATSDR, 2021). Menschen sind weniger empfindlich gegenüber PPAR α -Agonisten als Ratten und Mäuse (ATSDR, 2021) und die Ableitung von Bewertungskriterien aus Nager Daten könnte daher zu konservativeren Werten führen. Der niedrigste NOAEL-Wert von 0,1 mg/kg/Tag auf der Grundlage der Leberwirkungen (zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten und erhöhte Lebergewichte) wird als Ausgangspunkt für einen TW_{LW} vorgeschlagen.

8.5.2 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung

Es wird ein Extrapolationsfaktor (ECHA 2010) von insgesamt 12.600 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird:

- ▶ AF von 6, um die zeitliche Extrapolation zu berücksichtigen (Anpassung der subakuten 42-tägigen Exposition an die chronische Exposition).

- ▶ AF von 84, basierend auf einer ungefähren Halbwertszeit beim Menschen von 4.380 Tagen (ATSDR 2021) im Vergleich zu etwa 52 Tagen bei Ratten (Dzierlenga et al., 2020) (4.380 Tage/52 Tage), abgeleitet für PFDA (siehe Abschnitt **Error! Reference source not found.**).
- ▶ AF von 2,5 für Unterschiede in der Toxikodynamik zwischen den Spezies.
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den einzelnen Arten (allgemeine Bevölkerung).
- ▶ Daraus ergibt sich ein Gesamtfaktor von 12.600 und eine auf den Menschen bezogene tolerierbare Dosis von 8 ng /kg Körpergewicht/Tag.

9 Toxikologische Bewertung von Perfluordodecansäure (PFDoDA)

9.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 28 und Tabelle 29 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 28: Chemische Identität von Perfluordodecansäure (PFDoDA, CAS 307-55-1)

Name	Perfluordodecansäure
Englischer Name	Perfluorododecanoic acid
Akronym	PFDoDA
Mol. Formel	C ₁₂ HF ₂₃ O ₂
Mol. Gewicht (g/mol)	614,10
CAS	307-55-1
EC	206-203-2

Tabelle 29: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluordodecansäure (PFDoDA, CAS 307-55-1)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,77-1,87 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	108-110 (exp.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	245-249 (exp.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	0,1 (exp. bei 25 °C)	(Bhatarai & Gramatica, 2011)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	1,7 x 10 ⁸ (exp. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)
pKa	Keine Daten	
Log K _{oc}	3,6 bis 3,8 (± 0,6) (exp.)	(Munoz et al., 2015)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	0,52 (exp. bei 25 °C)	(Inoue et al., 2012)
	0,07 (ext. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)

(exp. = experimentell, ext. = extrapoliert, mod = modelliert).

9.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFDoDA (Tabelle 30) verglichen. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert. Es wurden nur Summenwerte für PFAS einschließlich PFDoDA gefunden. Es wurden keine quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFDoDA anhand von Humandaten gefunden, die von anderen Institutionen ermittelt wurden.

Tabelle 30: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFDoDA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/Institution	PFDoDA- Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Schweden/Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 20 PFAS einschließlich PFDoDA, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)
Hawaii (USA)	0,013	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Wisconsin (USA)	0,5	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)

9.3 Toxikokinetik

9.3.1 Tierdaten

9.3.1.1 Neue Daten

(ATSDR, 2021) berichtet, dass die orale Absorption von PFDoDA >95 % beträgt und bei männlichen und weiblichen Mäusen die 24-Stunden-Fläche unter der Kurve (AUC) bei oraler Verabreichung 90 bis 100 % der oralen Dosis betrug.

9.3.2 Humandaten

9.3.2.1 Neue Daten

ATSDR (2021) berichtet, dass die renale Clearance beim Menschen 0,005 ml/Tag/kg beträgt, wobei die biliäre Clearance viel höher ist als die Gesamtkörperclearance beim Menschen.

Die Verhältnisse zwischen Nabelschnur und Mutter (transplazentare Übertragung) sowie zwischen Serum und Nabelschnurblut (Blutverteilung) wurden für mehrere PFAS einschließlich PFDoDA in einer Gruppe von 151 Mutter-Neugeborenen-Paaren aus zwei aufeinanderfolgenden färöischen Geburtskohorten geschätzt (Eryasa et al., 2019). Die Beziehung zwischen diesen Verhältnissen und den physikochemischen Eigenschaften von PFAS wurde mit Hilfe multivariabler Regressionsanalysen untersucht. PFDoDA wies niedrige Verhältnisse zwischen Serum und Nabelschnurblut (Blutverteilung) auf, mit einem geometrischen Mittelwert im mütterlichen Serum aus Kohorte 3 von 0,03 ng/ml. Die geometrischen Mittelwerte von Kohorte 3 und 5 im Nabelschnur-Serum betragen 0,02 bzw. 0,05 ng/ml; im Nabelschnur-Vollblut waren es 0,02 bzw. 0,03 ng/ml. Die Ergebnisse zeigten eine abnehmende transplazentare Übertragung mit zunehmender Kohlenstoffkettenlänge von PFHpA (C7) zu PFDoDA (C12).

9.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

9.4.1 Relevante Tierdaten

9.4.1.1 Neue Daten

9.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(Kato et al., 2015) führten eine kombinierte Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung und eine Reproduktions-/Entwicklungsprüfung gemäß der OECD-Richtlinie 422 durch. Männlichen und weiblichen Crl:CD(SD)-Ratten (12/Geschlecht/Gruppe) wurde PFDoDA in Dosen von 0, 0,1, 0,5 oder 2,5 mg/kg/Tag über eine orale Schlundsonde für 42 bis 47 Tage verabreicht. Zwölf männlichen Ratten in jeder Dosisgruppe wurde PFDoDA über 42 Tage verabreicht, beginnend 14 Tage vor der Paarung. Am Tag 42 wurden sieben Männchen der Kontrollgruppe und der Hochdosisgruppe sowie alle Männchen, die Dosen von 0,1 und 0,5 mg/kg/Tag erhielten, seziert. Die fünf verbleibenden Männchen der Kontroll- und Hochdosisgruppe wurden einer 14-tägigen Erholungsgruppe zugeteilt und anschließend seziert. Zwölf Weibchen pro Dosisgruppe erhielten PFDoDA von 14 Tagen vor der Paarung (Hauptgruppe) über die Trächtigkeits- und Säugeperiode bis 5 Tage nach der Geburt und wurden dann am sechsten Tag der Säugeperiode seziert. Trächtige Weibchen, die bis zum 25. Tag der Trächtigkeit nicht entbunden hatten, und Weibchen, die eine anormale Geburt (Totgeburt) aufwiesen, wurden am 26. Tag der Trächtigkeit bzw. am Tag 0 der Stillzeit seziert. Fünf Weibchen, denen 42 Tage lang 0 oder 2,5 mg/kg/Tag verabreicht wurden, ohne sich zu paaren, dienten als 14-tägige Erholungsgruppe und wurden am Tag nach der 14-tägigen Erholungsphase seziert. Die Weibchen der Erholungsgruppe wurden am Ende des Verabreichungszeitraums nicht vollständig untersucht (Fortpflanzungs-/Entwicklungsergebnisse).

Die Tiere in den Toxizitätsgruppen mit wiederholter Verabreichung wurden auf klinische Beobachtungen, Futteraufnahme, Körpergewichtsveränderungen, funktionelle Beobachtungen (a. sensomotorische Reaktivität auf visuelle, taktile, auditive, schmerzhaft und propriozeptive Reize sowie Luftaufrichtungsreflex; b. Griffstärke der Vorder- und Hinterbeine; c. Spontanmotorik), Urinanalyse, Hämatologie, Brutto-Nekropsie und Histopathologie hin untersucht. Die Ergebnisse wiesen auf eine signifikante Abnahme des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme von männlichen und weiblichen Tieren bei 2,5 mg/kg/Tag hin. Signifikante Zunahmen des relativen Lebergewichts wurden bei männlichen und weiblichen Ratten bei 0,5 mg/kg/Tag und bei männlichen Ratten bei 2,5 mg/kg/Tag festgestellt (in der Gruppe mit der höchsten Dosis wurde nur ein weibliches Tier beobachtet, was auf eine geringere Überlebensrate und eine frühe Geburt der Welpen zurückzuführen war). Signifikante Erhöhungen des relativen Lebergewichts wurden auch in den männlichen und weiblichen Erholungsgruppen bei Verabreichung von 2,5 mg/kg/Tag festgestellt. Die histopathologische Auswertung ergab eine signifikante Zunahme der Häufigkeit von Leberhypertrophien bei männlichen und weiblichen Tieren in der Gruppe mit einer Dosis von 2,5 mg/kg/Tag; die Häufigkeit war jedoch in der Erholungsgruppe nicht signifikant erhöht. Bei Weibchen wurde in der Gruppe mit der höchsten Dosis auch ein signifikanter Anstieg des Auftretens von Hepatozytennekrosen und ein Anstieg des Auftretens von Thymusatrophie festgestellt. Die Autoren*Autorinnen berichteten über Lebernekrosen und entzündliche Cholestase bei der niedrigeren Dosis von 0,5 mg/kg/Tag; die Häufigkeit dieser Veränderungen unterschied sich jedoch nicht signifikant von den Kontrollen. Auf der Grundlage statistisch signifikanter Veränderungen des Lebergewichts bei männlichen und weiblichen Ratten beträgt der NOAEL für Toxizität bei wiederholter Verabreichung 0,1 mg/kg/Tag.

9.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden

9.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden

9.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

(Kato et al., 2015) führten eine kombinierte Prüfung der Toxizität bei wiederholter Verabreichung und eine Reproduktions-/Entwicklungsprüfung gemäß der OECD-Richtlinie 422 durch. Männlichen und weiblichen Crl:CD(SD)-Ratten (12/Geschlecht/Gruppe) wurde PFDoDA in Dosen von 0, 0,1, 0,5 oder 2,5 mg/kg/Tag über eine orale Schlundsonde für 42 bis 47 Tage verabreicht. Zwölf männliche Ratten in jeder Dosisgruppe erhielten PFDoDA für 42 Tage, beginnend 14 Tage vor der Paarung. Am Tag 42 wurden sieben Männchen der Kontrollgruppe und der Hochdosisgruppe sowie alle Männchen, die Dosen von 0,1 und 0,5 mg/kg/Tag erhielten, seziert. Die fünf verbleibenden Männchen der Kontroll- und Hochdosisgruppe wurden einer 14-tägigen Erholungsgruppe zugeteilt und anschließend seziert. Zwölf Weibchen pro Dosisgruppe erhielten PFDoDA von 14 Tagen vor der Paarung (Hauptgruppe) über die Trächtigkeits- und Säugeperiode bis 5 Tage nach der Geburt und wurden dann am sechsten Tag der Säugeperiode seziert. Trächtige Weibchen, die bis zum 25. Tag der Trächtigkeit nicht entbunden hatten, und Weibchen, die eine anormale Geburt (Totgeburt) aufwiesen, wurden am 26. Tag der Trächtigkeit bzw. am Tag 0 der Stillzeit seziert. Fünf Weibchen, denen 42 Tage lang 0 oder 2,5 mg/kg/Tag ohne Paarung verabreicht wurden, dienten als 14-tägige Erholungsgruppe und wurden am Tag nach der 14-tägigen Erholungsphase seziert. Die Weibchen der Erholungsgruppe wurden am Ende des Verabreichungszeitraums nicht vollständig untersucht (Fortpflanzungs-/Entwicklungsergebnisse).

Die weiblichen Tiere und die Nachkommen, die zu den Gruppen mit Reproduktions-/Entwicklungstoxizität gehörten, wurden im Hinblick auf den Östruszyklus, die Trächtigkeitsdauer, den Kopulationsindex, den Fruchtbarkeitsindex, den Trächtigkeitsindex, die Anzahl der lebenden und toten Welpen, den Lebendgeburtsindex, das Geschlechterverhältnis, das allgemeine Aussehen und Verhalten der Welpen, den Lebensfähigkeitsindex am 4. postnatalen Tag (PND), grobe äußere und innere Beobachtungen, die Corpora lutea und die Einnistung in die Gebärmutter, den Einnistungsindex und den Geburtsindex untersucht. Die Ergebnisse zeigten eine nicht signifikante Abnahme der Spermatozoenzahlen in den männlichen Fortpflanzungsorganen, einen signifikant verringerten Trächtigkeitsindex und eine signifikant verringerte Normalität des Östruszyklus bei 2,5 mg/kg/Tag. Sieben von zwölf weiblichen Tieren, die 2,5 mg/kg/Tag erhielten, starben während der späten Trächtigkeit. Vier Weibchen brachten bei 2,5 mg/kg/Tag keine lebenden Welpen zur Welt. Keine Reproduktions- oder Entwicklungsparameter waren am Tag signifikant verändert. Der NOAEL für Reproduktions-/Entwicklungstoxizität beträgt 0,5 mg/kg/Tag.

(Z. Shi, Zhang, et al., 2009) untersuchten die Auswirkungen von PFDoDA auf die Pubertät und den endokrinen Status bei präpubertären weiblichen Ratten. PFDoDA wurde oral in einer Dosis von 0, 0,5, 1,5 oder 3 mg/kg/Tag über 28 Tage verabreicht. Nach der Exposition wurden das Körpergewicht, das Gewicht und die Morphologie der Fortpflanzungsorgane, die endokrinen Hormone, die Pubertäts-Indikatoren, der Gesamt-Cholesterinspiegel im Serum und die Genexpression der steroidogenen Enzyme untersucht. Die Ergebnisse wiesen auf eine signifikante Abnahme des Körpergewichts bei 3 mg/kg/Tag hin, zusammen mit einem signifikanten Anstieg des Gesamtserumcholesterins und einem signifikanten Rückgang von Östradiol. In keiner Dosisstufe wurden signifikante Veränderungen von FSH oder LH festgestellt. Es wurden keine Anomalien in der Eierstock- oder Gebärmutterstruktur festgestellt, und die

Eierstöcke der behandelten Ratten wiesen eine normale Anzahl von wachsenden Follikeln und Gelbkörpern auf. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der primordialen, primären, präantralen oder antralen Follikel im Eierstock beobachtet. Bei 3 mg/kg/Tag wurde eine veränderte ovarielle Expression von Genen, die für den Cholesterintransport und die Steroidogenese verantwortlich sind, einschließlich des steroidogenen akuten regulatorischen Proteins, des Cholesterinseitenkettenspaltungsenzyms und der 17-beta-Hydroxysteroiddehydrogenase, festgestellt. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass PFDODA den endokrinen Status pubertierender Ratten nicht beeinträchtigt, bei höheren Dosen jedoch die Östradiolproduktion und die Expression einiger für die Östrogensynthese verantwortlicher Schlüsselgene beeinflussen kann.

(Z. Shi et al., 2013) verglichen Hodenphosphorylierungsprofile zwischen normalen und PFDODA-behandelten Ratten, um den molekularen Mechanismus der toxischen Wirkung von PFDODA in Hoden auf der Ebene der Proteinphosphorylierung zu bestimmen. Gruppen von 6 männlichen Ratten erhielten über 110 Tage hinweg eine Dosis von 0, 0,02, 0,2 oder 0,5 mg/kg/Tag. Die Autoren*Autorinnen kombinierten eine effiziente Vorfraktionierung von tryptischen Peptidmischungen unter Verwendung von selbstgepackten C18-Reversed-Phase-Säulen mit Titandioxid (TiO₂) und immobilisierten Metallaffinitätschromatographie (IMAC)-Phosphopeptid-Anreicherungstechniken mit zweidimensionaler Flüssigchromatographie-Tandem-Massenspektrometrie (2D-LC MS/MS), um das Phosphoproteom von normalen Rattenhoden und Hoden nach 110 Tagen PFDODA-Exposition zu analysieren. Die Ergebnisse identifizierten 4.077 einzigartige Phosphopeptide aus 1.777 Proteinen, wobei 937 neue Phosphorylierungsstellen in Hodenproteinen entdeckt wurden. Es wurde ein signifikanter dosisabhängiger Anstieg der Anzahl der durch die Casein-Kinase-2-Kinase modifizierten Peptide festgestellt. Die Analyse der Signalwege deutet darauf hin, dass der Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Signalweg und das Zellteilungszyklusprotein 2 (CDC2) zur Spermienaktivität und Hodenfunktion beigetragen haben könnten. Nach Ansicht der Autoren*Autorinnen bieten diese Daten einen einzigartigen und detaillierten Einblick in die Rolle der Phosphorylierung bei der Hodenfunktion. Die in dieser Studie beschriebenen Effekte sind jedoch nicht zwangsläufig als advers anzusehen.

(Z. Shi et al., 2010) untersuchten den Wirkmechanismus von PFDODA in den Hoden männlicher Ratten, denen 0, 0,02, 0,2 oder 0,5 mg/kg/Tag über 110 Tage durch orale Verabreichung verabreicht wurden. Mit Hilfe einer zweidimensionalen Gelelektrophorese (2-DE) wurde die Veränderung der Proteinexpression in den Hoden untersucht, ebenso wie die Veränderungen des Serum-Progesterons. Es wurden verringerte Serumprogesteronspiegel beobachtet. Die Studienergebnisse zeigten, dass die Serumprogesteronwerte bei 0,2 und 0,5 mg/kg/Tag signifikant abnahmen. Darüber hinaus wurden 40 exprimierte Proteine identifiziert, die an der mitochondrialen Atmung, der Spermienaktivität, dem oxidativen Stress, dem Zytoskelett und der intrazellulären Signaltransduktion beteiligt waren. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass die PFDODA-Behandlung zu einer Verringerung der Aktivitäten von Proteinen führte, die an der mitochondrialen Atmung und an antioxidativen Reaktionen beteiligt sind und eine wichtige Rolle bei der Hemmung der Hodensteroidogenese spielen.

9.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

(Ding et al., 2009) untersuchten die potenzielle Hepatotoxizität von PFDODA bei männlichen Ratten. Gruppen von 10 männlichen Ratten wurde PFDODA in Dosen von 0, 0,02, 0,05, 0,2 oder 0,5 mg/kg/Tag über eine orale Magensonde für 110 Tage verabreicht. Alle Tiere wurden nach 110 Tagen Exposition getötet. Bei jedem Tier wurde die Hälfte der Leber für die histopathologische Untersuchung fixiert und die andere Hälfte zusammen mit dem Serum eingefroren und für die Kernspinresonanzspektroskopie (NMR), die RNA-Isolierung und die

Microarray-Analyse aufbewahrt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Abnahme des Körpergewichts (7,1 %) bei Tieren, denen 0,5 mg/kg/Tag verabreicht wurden, wobei bei den niedrigeren Konzentrationen keine signifikanten Unterschiede im Körpergewicht festgestellt wurden. Die absoluten und relativen Lebergewichte waren bei 0,02, 0,05, 0,2 und 0,5 mg/kg/Tag signifikant erhöht. Die histopathologische Untersuchung ergab Lipidtröpfchen und weit verbreitete zerfallene Zellsysteme bei Dosen von 0,05, 0,2 und 0,5 mg/kg/Tag. Es wurde berichtet, dass die Lipidtröpfchen bei den höher dosierten Tieren größer waren als bei den Tieren in den niedrigeren Dosisgruppen. In der Gruppe mit einer Dosis von 0,02 mg/kg/Tag wurden keine histopathologischen Veränderungen festgestellt. Bei Dosen von 0,2 und 0,5 mg/kg/Tag wurden hydropische Degeneration und Steatose sowie geschwollene und vakuolisierte Hepatozyten festgestellt. Die Ergebnisse der klinischen Chemie zeigten einen signifikanten Anstieg von Albumin (ALB) und Glukose in allen Dosisstufen. Signifikante Erhöhungen der Gesamtgallensäuren (TBA), der alkalischen Phosphatase (ALP), des Harnstoff-Stickstoffs (BUN) und des Kreatinins (CRE) wurden ebenfalls bei Tieren festgestellt, die mit 0,2 und 0,5 mg/kg/Tag behandelt wurden. Signifikant erhöhte Gesamtbilirubinwerte (T-Bil) wurden bei 0,5 mg/kg/Tag beobachtet, und die Konzentrationen von CK waren bei 0,02 und 0,05 mg/kg/Tag signifikant erhöht. Ein signifikanter Rückgang der Konzentrationen von Low-Density-Lipid-Cholesterin (LDL-C) wurde bei 0,02- und 0,05 mg/kg/Tag festgestellt, während die Triglyceridkonzentrationen (TG) bei 0,05-, 0,2- und 0,5 mg/kg/Tag signifikant abnahmen. Die Ergebnisse der NMR-basierten Metabolismusanalyse zeigten eine hepatische Lipidose, die durch einen starken Anstieg der hepatischen Triglyceride und verringerte Lipoproteinwerte im Serum gekennzeichnet war; und transkriptomische Veränderungen unterstützten diese Ergebnisse mit Veränderungen der Gentranskriptionswerte, die mit der Fettsäurehomöostase in Verbindung stehen. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass die Behandlung mit PFDoDA bei männlichen Ratten durch Störungen der Fettsäureaufnahme, Lipogenese und Fettsäureoxidation eine Lebersteatose auslöst. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie konnte ein LOAEL von 0,02 mg/kg KG/d angenommen werden.

In einer Studie zur Identifizierung des potenziellen Mechanismus der hepatotoxischen Wirkungen im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber PFDoDA wurde die zweidimensionale Differentialgelelektrophorese (2-D DIGE), gefolgt von massenspektrometrischen Analysen der Lebern von mit PFDoDA behandelten Ratten, ausgewertet (H. Liu et al., 2016). Männlichen Ratten (10/Gruppe) wurden 0, 0,05, 0,2 oder 0,5 mg/kg/Tag PFDoDA über eine orale Magensonde für 110 Tage verabreicht. Am Ende der Behandlung wurden sechs Ratten aus jeder Gruppe gewogen und durch Enthauptung getötet; die anderen vier Ratten aus jeder Gruppe wurden für eine weitere Studie verwendet. Die Ergebnisse zeigten, dass die Bioakkumulation von PFDoDA in der Rattenleber dosisabhängig anstieg. Die Ergebnisse der 2-D-DIGE-Untersuchung zeigten die Expression von 73 Proteinen, die am Fettstoffwechsel, an Entzündungen, an der Stressreaktion und an anderen Vorgängen beteiligt sind, bei Dosen von 0,2 und 0,5 mg/kg/Tag, wobei sechs Proteine (CTE1, MTE1, HADHA, ECH1, ALDH2 und CPS1) signifikant verändert wurden, von denen bekannt ist, dass sie durch den Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptor alpha (PPAR α) reguliert werden. Die Ergebnisse deuten auf eine Induktion von oxidativem Stress nach der Behandlung mit PFDoDA hin, was aus den Tests der antioxidativen Enzymaktivität von Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase und dem Gehalt an reaktiven Thiobarbitursäure-Substanzen in der Leber geschlossen wurde. In den PPAR α -Knockdown-Gruppen kam es zu einem signifikanten Anstieg des Gehalts an reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) in den Hepatozyten der Ratten, was mit den mit dem PPAR α -Antagonisten GW6471 und dem Agonisten WY14643 behandelten Gruppen übereinstimmte. Die Autoren*Autorinnen schlussfolgerten, dass die Ergebnisse der Studie stark darauf hindeuten,

dass PPAR α eine wichtige Rolle bei der Unterdrückung des ROS-Gehalts in Hepatozyten nach PFDoDA-Exposition spielt.

9.4.2 Relevante Humandaten

9.4.2.1 Neue Daten

Epidemiologische Studien zu PFDoDA im Blutserum untersuchten in der Regel gesundheitliche Ergebnisse oder gesundheitsrelevante Biomarker im Verhältnis zu log-transformierten kontinuierlichen PFDoDA-Messwerten (ng/ml). Epidemiologische Studien, die Expositions-Wirkungs-Beziehungen anhand von untransformiertem PFDoDA untersuchten, werden im Folgenden beschrieben.

(W. Cao et al., 2018) führten eine Längsschnittanalyse von PFAS im Nabelschnurblut und möglichen Assoziationen mit dem Schwangerschafts- und postnatalen Wachstum bei 337 Mutter-Kind-Paaren durch, die zwischen 2013 und 2015 in China rekrutiert wurden. Der mediane Serumspiegel von PFDoDA im Nabelschnurblut betrug 0,02 ng/ml. Nach Anpassung für das Geschlecht des Kindes, das Alter der Mutter, das Einkommen, die Parität und einige väterliche Faktoren (je nach Analyse) berichteten die Autoren*Autorinnen über keinen Zusammenhang zwischen PFDoDA und dem Wachstum des Neugeborenen. PFDoDA war in der höchsten Expositions-kategorie (>0,04 ng/ml) im Vergleich zur niedrigsten Kategorie (<0,02 ng/ml; $\beta=2,03$, 95% CI 0,21-3,85) mit einer erhöhten postnatalen Länge verbunden. Es gab jedoch keinen statistisch signifikanten Trend zu einem verringerten Geburtsgewicht; PFDoDA war mit einer kleinen, nicht statistisch signifikanten Zunahme des Geburtsgewichts in der höchsten Expositions-kategorie verbunden. In dieser Studie wurden 11 PFAS, einschließlich PFDoDA, untersucht.

(Gao et al., 2019) führten eine Querschnittsstudie zur mütterlichen PFAS-Exposition und zu den Geburtsergebnissen durch. Die Studienpopulation umfasste 132 schwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren, die das angeschlossene Krankenhaus der Capital Medical University in Peking zwischen 2015 und 2016 zur Entbindung aufsuchten. Die mütterlichen Blutproben für die Expositionsabschätzung wurden ein bis zwei Tage vor der Entbindung entnommen, und die Nabelschnurblutproben wurden unmittelbar nach der Geburt entnommen. Die medianen PFDoDA-Werte im mütterlichen Serum und im Nabelschnurblut betragen 0,25 bzw. 0,26 ng/ml. Die Modelle wurden je nach Analyse für mütterliches Alter, Größe, Gewicht, BMI und Gestationsalter angepasst. PFDoDA im Nabelschnurserum war mit einer größeren Geburtslänge verbunden, wobei die mittlere Expositionsgruppe (0,184-0,316 ng/ml) mit einer Zunahme von 0,67 cm (95% CI 0,27-1,10 cm) und die höchste Expositionsgruppe (>0,316 ng/ml) mit einer Zunahme von 0,50 cm (95% CI 0,07-0,92 cm) im Vergleich zur niedrigsten Expositionsgruppe (<0,184 ng/ml) verbunden war. Insgesamt wurden 14 PFAS in Blut und Nabelschnur-Serum gemessen, einschließlich PFDoDA.

(Goudarzi et al., 2016) führten eine Längsschnitt-Kohortenstudie durch, in der die pränatale PFAS-Exposition und allergische Erkrankungen in der frühen Kindheit untersucht wurden. Die Studienpopulation umfasste 1.558 Mutter-Kind-Paare, die an der Hokkaido Study on Environment and Children's Health teilnahmen, die zwischen 2003 und 2009 in Japan rekrutiert wurde. Mütterliche Blutproben wurden im Alter von 23 bis 32 Schwangerschaftswochen entnommen; die mediane Plasmakonzentration von PFDoDA betrug 0,186 ng/ml. Unter Berücksichtigung des Alters und der Bildung der Mutter, der elterlichen Allergien, des Stillens, älterer Geschwister, des Passivrauchens und des Besuchs einer Kindertagesstätte berichteten die Autoren*Autorinnen, dass PFDoDA im Alter von 4 Jahren mit einer geringeren Prävalenz allergischer Erkrankungen über ansteigende Quartile hinweg assoziiert war (OR = 0,621, 95% CI

0,454, 0,847 für das vierte Quartil ($>0,233$ ng/ml) im Vergleich zum ersten Quartil ($<0,14$ ng/ml)). Bei einer Stratifizierung nach Geschlecht blieb dieser Zusammenhang bei männlichen Kindern bestehen (OR = 0,492, 95% CI 0,314-0,766 für das vierte Quartil im Vergleich zum ersten Quartil), erreichte aber bei weiblichen Kindern keine statistische Signifikanz. In dieser Studie wurden 11 PFAS, einschließlich PFDODA, untersucht.

(H.-W. Lin et al., 2020) führten eine Fall-Kontroll-Studie zur PFAS-Exposition und pädiatrischen Keimzelltumoren (GCT) unter 42 Fällen und 42 geschlechts- und altersgleichen Kontrollen durch, die 2014-2017 in einem Krankenhaus in Shanghai, China, rekrutiert wurden. Bei den Fällen, die ein Durchschnittsalter von 29 Monaten hatten, lag die mittlere PFDODA-Konzentration im Serum bei 0,140 ng/ml; bei den Kontrollen, die ein Durchschnittsalter von 22 Monaten hatten, lag die mittlere PFDODA-Konzentration im Serum bei 0,118 ng/ml. Nach Berücksichtigung mütterlicher Faktoren während der Schwangerschaft, wie z.B. der Verwendung von Kosmetika und dem Wohnen in der Nähe von Ackerland, berichteten die Autoren*Autorinnen über keinen Zusammenhang zwischen PFDODA und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für pädiatrische Keimzelltumore. In dieser Studie wurden 10 PFAS einschließlich PFDODA untersucht.

(Okada et al., 2014) führten eine Längsschnittstudie zur pränatalen PFAS-Exposition und zu allergischen Erkrankungen in der Kindheit bei 2.062 Mutter-Kind-Paaren durch, die ursprünglich in die Hokkaido Study on Environment and Children's Health von 2003 bis 2009 in Japan aufgenommen wurden. Der mediane mütterliche PFDODA-Plasmaspiegel in dieser Kohorte betrug 0,182 ng/ml. Die Analysen wurden für Alter und Bildung der Mutter, Stillen, Geschwister, Passivrauchen, Besuch einer Kindertagesstätte und Allergien der Eltern angepasst. Bei den Mädchen war die Wahrscheinlichkeit, in den ersten 24 Monaten an allergischen Erkrankungen zu erkranken, im obersten Quartil des pränatalen PFDODA-Wertes ($>0,230$ ng/ml) statistisch signifikant geringer als im untersten Quartil ($<0,138$ ng/ml) (OR 0,58, 95% CI 0,39-0,86), während bei den Jungen kein Zusammenhang festgestellt wurde. Es gab keinen Zusammenhang zwischen PFDODA und Ekzemen, die unabhängig von der gesamten allergischen Erkrankung analysiert wurden. Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen PFDODA und Ekzemen im Alter von 12 Monaten oder allergischem Keuchen im Alter von 12 oder 24 Monaten festgestellt. In dieser Studie wurden 11 PFAS, einschließlich PFDODA, untersucht.

(Reardon et al., 2019) untersuchten 25 verschiedene PFAS, darunter PFDODA (Median 0,06 ng/ml) und Schilddrüsenhormone (freies Trijodthyronin (FT3), freies Thyroxin (FT4), schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) und Schilddrüsenperoxidase-Antikörper (TPOAb)) bei 494 Frauen aus der kanadischen Längsschnitt-Schwangerschaftskohorte Alberta Pregnancy Outcomes and Nutrition (APrON), 2009-2012. Die Frauen wurden zu den Zeitpunkten <13 Wochen, 14-26 Wochen, 27-40 Wochen Schwangerschaft und 3 Monate nach der Geburt beobachtet; die Schilddrüsenhormone wurden zu jedem Zeitpunkt gemessen und die PFAS wurden anhand von Blutproben analysiert, die im zweiten Trimester entnommen wurden. PFAS wurden bei 86 % aller Proben im Plasma und bei den 14 % der Proben, bei denen kein Plasma verfügbar war, im Serum gemessen. Unter Berücksichtigung von Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Rauchen und diagnostizierter Schilddrüsenerkrankung der Mutter fanden die Autoren*Autorinnen keinen Zusammenhang zwischen PFDODA und Schilddrüsenhormonen, weder in der Hauptanalyse noch bei der Untersuchung der Effektmodifikation durch eine Quecksilber-(Hg-)Koexposition.

(B. Wang et al., 2017) führten eine Fall-Kontroll-Studie über den Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber 10 verschiedenen PFAS und Endometriose bedingter Unfruchtbarkeit bei chinesischen Frauen im reproduktiven Alter durch. Zu den Fällen gehörten 157 Frauen mit

chirurgisch bestätigter Endometriose; ihr medianer PFDoDA-Plasmaspiegel betrug 0,22 ng/ml. Zu den Kontrollen gehörten 178 Frauen, die eine Unfruchtbarkeitsbehandlung aufgrund einer männlichen Reproduktionsstörung anstrebten; ihr Medianwert für PFDoDA im Plasma lag bei 0,23 ng/ml. Unter Berücksichtigung von Alter, BMI, Bildung und Einkommen stellten die Autoren*Autorinnen keinen Zusammenhang zwischen PFDoDA (höchstes Expositions-Tertil >0,27 - 1,02 ng/ml) und Endometriose bedingter Unfruchtbarkeit fest.

(Wang et al., 2014) führten Quer- und Längsschnittanalysen des Zusammenhangs zwischen mütterlichen Serumkonzentrationen von neun PFAS und Schilddrüsenhormonen bei 285 schwangeren Frauen und 116 Neugeborenen durch. Die schwangeren Frauen wurden in den Jahren 2000-2001 in Taiwan rekrutiert. Die PFAS-Konzentrationen im mütterlichen Serum wurden im dritten Trimester für 7 PFAS gemessen; der Medianwert der PFDoDA betrug 0,36 ng/ml. Die Analysen der mütterlichen Schilddrüsenhormone wurden um das Alter der Mutter, frühere Lebendgeburten und die Bildung bereinigt; die Analysen der Schilddrüsenhormone aus dem Nabelschnurblut wurden zusätzlich um das Geschlecht des Kindes und die Art der Entbindung bereinigt. In den Querschnittsanalysen war mütterliches PFDoDA mit einem verminderten mütterlichen freien T4 ($\beta=-0,132$ ng/dL, 95% CI -0,204 bis -0,059) und einem verminderten Gesamt-T4 ($\beta=-1,742$ ug/dl, 95% CI -2,785 bis -0,700) pro ein ng/ml Anstieg des mütterlichen PFDoDA verbunden. PFDoDA war nicht mit statistisch signifikanten Veränderungen des mütterlichen Gesamttrijodthyronins (T3) oder des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) verbunden. In Längsschnittanalysen war die mütterliche PFDoDA mit einem verminderten Gesamt-T4 ($\beta=-1,920$ ug/dL, 95% CI -3,345 bis -0,495) und einem verminderten Gesamt-T3 ($\beta=-0,22$ ng/dL, 95% CI -0,035 bis -0,009) im Nabelschnurblut pro ein ng/ml Anstieg der PFDoDA verbunden. PFDoDA war nicht mit statistisch signifikanten Veränderungen des freien T4 oder TSH im Nabelschnurblut verbunden. Wang et al. (2014) berichteten jedoch, dass sie nicht in der Lage waren, einen unabhängigen Zusammenhang zwischen PFDoDA und Schilddrüsenhormonen zu erkennen, da PFDoDA sowohl mit PFNA als auch mit PFUnDA hoch korreliert war.

(Zhou et al., 2016) führten 2009-2010 eine Querschnittsstudie an taiwanesischen Jugendlichen durch, um festzustellen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Serumkonzentration von neun verschiedenen PFAS und den Fortpflanzungshormonen gibt. Der Medianwert der PFDoDA im Serum der 225 Teilnehmenden im Alter von 13-15 Jahren betrug 2,7 ng/ml. Unter Berücksichtigung von Alter, BMI, Passivrauchen, körperlicher Betätigung, elterlicher Bildung und Erhebungsmonat beobachteten die Autoren*Autorinnen nur bei den Mädchen einen Rückgang des Testosterons ($\beta=-0,0119$, 95%CI -0,0227 bis -0,0010 nmol/l natürliches log-transformiertes Testosteron pro ng/ml PFDoDA-Anstieg); bei den Jungen war der Zusammenhang statistisch nicht signifikant. Es gab keinen Zusammenhang zwischen PFDoDA und Östradiol, weder bei Jungen noch bei Mädchen.

Wie aus den obigen Ergebnissen ersichtlich ist, liegen für die meisten dieser epidemiologischen Studien keine Daten vor, die eine Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen PFDoDA und einem nachteiligen Gesundheitsergebnis belegen. Die Studie von Wang et al. (2014) beschrieb zwar einen Rückgang einiger gesundheitsrelevanter Biomarker (Schilddrüsenhormone im mütterlichen und im Nabelschnurblut) im Zusammenhang mit mütterlichem PFDoDA, doch konnten die Forscher*innen die Auswirkungen nicht von denen von PFNA und PFUnDA trennen, die stark mit PFDoDA korrelierten. Auf der Grundlage dieser Studien gibt es keine geeigneten Daten für die Ermittlung eines POD zur Ableitung eines Trinkwasserleitwerts für PFDoDA.

9.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

9.5.1 Ausgewählte Studie

Basierend auf Daten aus einer kombinierten Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung und zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität, die an männlichen und weiblichen Ratten durchgeführt wurde (Kato et al., 2015), ist der Ausgangspunkt für einen TW_{LW} der niedrigste NOAEL von 0,1 mg/kg/Tag.

9.5.2 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung

Es wird ein Extrapolationsfaktor (ECHA 2010) von insgesamt 12.600 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird:

- ▶ AF von 6, um die zeitliche Extrapolation zu berücksichtigen (Anpassung der subakuten 42-tägigen Exposition an die chronische Exposition).
- ▶ AF von 84 auf der Grundlage einer ungefähren Halbwertszeit beim Menschen von 4.380 Tagen (ATSDR 2021) im Vergleich zu etwa 52 Tagen bei Ratten (Dzierlenga et al. 2020) (4.380 Tage/52 Tage), die für PFDA (siehe Abschnitt **Error! Reference source not found.**) für toxikokinetische Unterschiede zwischen den Tierarten abgeleitet wurden. Es wurden keine Halbwertszeit Daten speziell für PFDoDA bei Tieren oder Menschen ermittelt.
- ▶ AF von 2,5 für Unterschiede in der Toxikodynamik zwischen den Spezies.
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den einzelnen Arten (allgemeine Bevölkerung).
- ▶ Daraus ergäbe sich ein Gesamtfaktor von 12.600 und eine auf den Menschen bezogene tolerierbare Dosis von 8 ng/kg·d.

10 Toxikologische Bewertung von Perfluortridecansäure (PFTrDA)

10.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 31 und Tabelle 32 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 31: Chemische Identität von Perfluortridecansäure (PFTrDA, CAS 72629-94-8)

Name	Perfluortridecansäure
Englischer Name	Perfluorotridecanoic acid
Akronym	PFTrDA
Mol. Formel	C ₁₃ HF ₂₅ O ₂
Mol. Gewicht (g/mol)	664,11
CAS	72629-94-8
EC	276-745-2

Tabelle 32: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluortridecansäure (PFTrDA, CAS 72629-94-8)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,92 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	112-123 (exp.)	(Sigma-aldrich, n.d.)
Siedepunkt (°C)	224-261 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	0,09-2,1 (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	3,7 x 10 ⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	Keine Daten	
Log Koc	5,2 (exp.)	(Munoz et al., 2015)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	28 - 3,4 x10 ⁶ (mod.)	(USEPA, 2020)

(exp. = experimentell, mod = modelliert)

10.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFTrDA (Tabelle 33) verglichen. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert. Es wurden nur Summenwerte für

PFAS einschließlich PFTrDA gefunden. Es wurden keine quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFTrDA anhand von Humandaten gefunden, die von anderen Institutionen ermittelt wurden.

Tabelle 33: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFTrDA oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/Institution	PFTrDA- Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 20 PFAS einschließlich PFTrDA, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)
Hawaii (USA)	0,013	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)

10.3 Toxikokinetik

10.3.1 Tierdaten

10.3.1.1 Neue Daten

Das Bioakkumulationspotenzial von PFTrDA wurde in acht Hirnregionen von Eisbären (*Ursus maritimus*, n=19) untersucht, einschließlich der Belastung des gesamten Gehirns, und bezüglich Verteilungsmuster, Geschlechtsunterschiede, Korrelationen mit dem Lipidgehalt und Korrelationen mit dem Alter bewertet (Greaves et al., 2013). Der Transport von PFTrDA war in allen Hirnregionen zu finden, wobei Regionen, die sich in der Nähe des einströmenden Blutes befinden, wie Pons/Medulla, Thalamus und Hypothalamus, durchweg relativ hohe Konzentrationen (zwischen 43 und 49 ng/g Nassgewicht) von PFTrDA aufwiesen. Kleinhirn, Striatum sowie Frontal-, Okzipital- und Temporalcortices, die in den äußeren Hirnregionen liegen, wiesen dagegen relativ niedrige PFTrDA-Konzentrationen auf. Bei Normalisierung des Lipidgehalts unterschieden sich die PFTrDA-Konzentrationen in den einzelnen Hirnregionen nicht signifikant (p>0,05). Nach Ansicht der Studienautoren*Studienautorinnen zeigt diese Studie, dass PFTrDA beim Eisbären die Blut-Hirn-Schranke mit unterschiedlichen Feuchtgewichtskonzentrationen in Abhängigkeit von der Hirnregion überwindet.

10.3.2 Humandaten

10.3.2.1 Neue Daten

Studien am Menschen haben gezeigt, dass verschiedene C9-C14-PFCAs in unterschiedlichem Maße über die Plazenta und die Muttermilch übertragen werden. Die PFAS-Belastung von Neugeborenen durch die Mutter während der Schwangerschaft und Stillzeit wurde auf zwölf PFAS in abgestimmten mütterlichen Serum-, Nabelschnur- und Muttermilchproben untersucht, die zwischen Juni und Juli 2009 in Jinhu, China, von 50 Frauenpaaren und ihren Neugeborenen entnommen wurden (J. Liu et al., 2011). Das mediane Verteilungsverhältnis durch die Plazenta betrug für PFTrDA 1,74:1. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass das Verteilungsverhältnis zwischen den verschiedenen PFAS sehr unterschiedlich ist. Von den sechs nachweisbaren PFAS hat nur PFTrDA eine höhere Konzentration im Nabelschnur-Serum im Vergleich zum entsprechenden mütterlichen Serum. Die hohe Nachweishäufigkeit und der hohe Wert von CS: MS (child serum : maternal serum) von PFTrDA wurden noch nie anderswo beobachtet. Daher sind die Ergebnisse für PFTrDA aus Gründen der Vorsicht mit Bedacht zu betrachten.

10.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

10.4.1 Relevante Tierdaten

10.4.1.1 Neue Daten

10.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

10.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

10.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

10.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Trächtigen weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurden vom 14. bis zum 21. Trächtigkeitstag täglich 0, 1, 5 oder 10 mg/kg KG PFTrDA über die Schlundsonde verabreicht, um die Wirkung der In-Utero-Exposition auf die Differenzierung der fötalen Leydig-Zellen und Mechanismen zu untersuchen (C. Li et al., 2021). Bei keiner der getesteten Dosen gab es eine Auswirkung auf das mütterliche Körpergewicht oder offene Anzeichen einer mütterlichen Toxizität. Die Gesamtzahl der Welpen und die Wurfgröße veränderten sich in den einzelnen Dosisgruppen nicht. Das Körpergewicht und der Anogenitalabstand (Biomarker für Androgen) der männlichen Welpen war bei der Geburt bei der höchsten Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht signifikant reduziert. Bei einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht verringerte die Substanz die Serumtestosteron (T)-Spiegel signifikant. Während die Anzahl der fötalen Leydig-Zellen nicht beeinträchtigt wurde, förderte die Substanz bei Dosen von 5 und 10 mg/kg KG eine abnorme Aggregation der fötalen Leydig-Zellen. Eine Herabregulierung der Expression einer Reihe von Genen und der entsprechenden Proteine wurde ebenfalls bei einer Dosis von 1 bzw. 5 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Die Autophagie wurde durch erhöhte LC3II- und Beclin1-Konzentrationen und eine verringerte mTOR-Phosphorylierung induziert, die beide bei 5 und 10 mg/kg Körpergewicht auftraten. Die Autoren*Autorinnen der Studie kamen zu dem Schluss, dass die Substanz die Differenzierung der fötalen Leydig-Zellen in Mäusewelpen nach einer In-Utero-Exposition vor allem durch die Induktion von Autophagie und erhöhten oxidativen Stress hemmt.

10.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

10.4.2 Relevante Humandaten

10.4.2.1 Neue Daten

Epidemiologische Studien zu PFTrDA im Blutserum untersuchten in der Regel gesundheitliche Ergebnisse oder gesundheitsrelevante Biomarker im Verhältnis zu log-transformierten kontinuierlichen PFTrDA-Werten (ng/ml). Zwei Studien (W. Cao et al., 2018; Ou et al., 2021) berichteten über Geburtsergebnisse im Zusammenhang mit quantitativen Messwerten von PFTrDA, die dichotomisiert waren; Studien, die die Exposition dichotomisieren, sind für die Verwendung in Dosis-Wirkungs-Bewertungen ungeeignet. Cao et al. (2018) fanden keinen Zusammenhang zwischen neonatalen und postnatalen Wachstumsmessungen bei Säuglingen, die einer Exposition von $\geq 0,02$ ng/ml im Nabelschnur-Serum ausgesetzt waren, im Vergleich zu Säuglingen, die $< 0,02$ ng/ml PFTrDA im Nabelschnur-Serum ausgesetzt waren. Ou et al. (2018) berichteten keinen Zusammenhang zwischen PFTrDA und angeborenen Herzfehlern bei

Säuglingen, die mütterlichen PFTrDA-Konzentrationen im Blutplasma von $\geq 0,325$ ng/ml ausgesetzt waren, im Vergleich zu $< 0,325$ ng/ml.

In einer prospektiven Kohortenstudie mit 2.603 Säuglingen, deren Mütter an der Hokkaido Study on Environment and Children's Health Study in Japan teilnahmen, (Okada et al., 2014) berichteten über ein verringertes Risiko für allergische Erkrankungen im Alter von 2 Jahren in Abhängigkeit vom mütterlichen PFTrDA-Plasmaspiegel. Schwangere Frauen wurden zwischen 2003 und 2009 rekrutiert. Der mittlere und mediane mütterliche Plasma-PFTrDA-Wert, gemessen zwischen 28 und 32 Schwangerschaftswochen, betrug 0,347 ng/ml bzw. 0,329 ng/ml. Allergische Erkrankungen wurden definiert als ein oder mehrere Fälle von Ekzemen, allergischem Keuchen oder Symptome einer allergischen Rhinokonjunktivitis. Im Vergleich zu den Kindern, die mütterlichen PFTrDA-Konzentrationen im ersten Quartil ($< 0,244$ ng/ml) ausgesetzt waren, berichteten Okada et al. (2014) über ein statistisch signifikant verringertes Risiko für allergische Erkrankungen bei 2-jährigen Kindern, die mütterlichen PFTrDA-Plasmakonzentrationen im zweiten Quartil ($0,244 - < 0,329$ ng/ml), 3. ($0,329 - < 0,424$ ng/ml) und 4. Quartil von PFTrDA ($\geq 0,424$ ng/ml) ausgesetzt waren: die ORs betragen 0,74 (95% CI 0,57-0,95), OR 0,77 (95% CI 0,60-0,99) und 0,73 (95% CI 0,56-0,94). Diese Ergebnisse wurden für das Alter der Mutter, das Bildungsniveau der Mutter, die Allergianamnese der Eltern, das Geschlecht des Säuglings, die Stillzeit, die Anzahl der Geschwister, den Besuch einer Kindertagesstätte und die ETS-Exposition im Säuglingsalter von 24 Monaten angepasst.

(Goudarzi et al., 2016) verfolgten die gleiche Kohorte von Kindern wie (Okada et al., 2014). Bei einem Alter von 4 Jahren, berichteten (Goudarzi et al., 2016) ein signifikant verringertes Risiko für allergische Erkrankungen bei Kindern, die den höchsten Konzentrationen von mütterlichem PFTrDA ausgesetzt waren ($\geq 0,424$ ng/ml im Vergleich zu $< 0,244$ ng/ml): OR 0,712, 95% CI 0,524 - 0,966 (p für Trend= 0,013). Bei einer Stratifizierung nach Geschlecht wurde das geringere Risiko für allergische Erkrankungen bei Jungen, nicht aber bei Mädchen festgestellt.

Es wurden keine Dosis-Wirkungs-Daten aus epidemiologischen Studien gefunden, die geeignet sind, einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts für PFTrDA festzulegen.

10.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

10.5.1 Ausgewählte Studie

Ramboll ermittelte einen LOEL-Wert von 1 mg/kg KG aus der Studie von (C. Li et al. 2021) auf der Grundlage von signifikant verringerten Testosteronwerten bei männlichen Welpen bei der Geburt. Eine Verringerung des Testosteronspiegels wird zwar nicht als schädlich angesehen, ist aber eine Wirkung, die mit dem verringerten Körpergewicht und dem verringerten anogenitalen Abstand zusammenhängen kann, über die ebenfalls berichtet wurde.

10.5.2 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung

Es wird ein Extrapolationsfaktor von insgesamt 2.100 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird:

- ▶ AF von 1 zur Berücksichtigung der Verwendung des Ausgangspunkts einer Entwicklungsstudie zur Berechnung eines chronischen Trinkwasserleitwerts. Zeitskalen sind nicht anwendbar, da sich die Entwicklungstoxizität bei längerer Exposition nicht verschlechtert, sondern für ein kritisches Zeitfenster relevant ist und die experimentelle Exposition die Schwangerschaft der untersuchten Art angemessen abdeckt.

- ▶ AF von 84 auf der Grundlage einer ungefähren Halbwertszeit beim Menschen von 4.380 Tagen (ATSDR 2021) im Vergleich zu etwa 52 Tagen bei Ratten (Dzierlenga et al. 2020) (4.380 Tage/52 Tage), die für PFDA (siehe Abschnitt **Error! Reference source not found.**) für toxikokinetische Unterschiede zwischen den Tierarten abgeleitet wurden. Es wurden keine Halbwertszeit Daten speziell für PFTrDA bei Tieren oder Menschen ermittelt.
- ▶ AF von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede zwischen den Spezies.
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den einzelnen Arten (allgemeine Bevölkerung).

11 Toxikologische Bewertung von Perfluorbutansulfonsäure (PFBS)

11.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 34 und Tabelle 35 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 34: Chemische Identität von Perfluorbutansulfonsäure (PFBS, CAS 375-73-5)

Name	Perfluorbutansulfonsäure
Englischer Name	Perfluorobutane sulfonic acid
Akronym	PFBS
Mol. Formel	C ₄ HF ₉ O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	300,1
CAS	375-73-5
EC	206-793-1

Tabelle 35: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorbutansulfonsäure (PFBS, CAS 375-73-5)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,81-1,85 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	20,4-106 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	205-214 (exp.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	132 (ext.)	(M. Kim et al., 2015)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	2,6 x 10 ⁴ (exp.)	(M. Kim et al., 2015)
pKa	<0,3 (exp.)	(Vierke et al., 2013)
Log Koc	1,79 (±0,10) (exp.)	(Guelfo & Higgins, 2013)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	6.875 (ext. bei 25 °C)	(M. Kim et al., 2015)

(exp. = experimentell, ext. = extrapoliert, mod. = modelliert).

11.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über quantitative toxikologische Risikobewertungen von PFBS anhand von Humandaten, die von anderen Institutionen ermittelt wurden (Tabelle 36)

und Trinkwasserhöchstwerte für PFBS (Tabelle 37). Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 36: Zusammenfassung der quantitativen toxikologischen Bewertungen von PFBS und der entsprechenden Gesundheitsendpunkte

Agentur	Quantitative Bewertung	Gesundheitsendpunkt	Wert	Referenz
ANSES	Chronische Richtwerte für die Toxizität	Niereneffekt	0,08 mg/kg-Tag	(ANSES, 2017)
US-EPA	Subchronische orale Referenzdosis (RfD) für nicht krebserzeugende Wirkungen	Störung des Schilddrüsenhormonspiegels	9×10^{-4} mg/kg-Tag	(US EPA, 2021d)
US- EPA	Chronische orale Referenzdosis (RfD) für nicht krebserzeugende Wirkungen	Störung des Schilddrüsenhormonspiegels	3×10^{-4} mg/kg-Tag	(US EPA, 2021d)
Ministerium für Gesundheit Minnesota	Subchronischer gesundheitsbezogener Wert für Nicht-Krebs (nHBVSubchronic)	Verringertes Gesamt-T4, Schilddrüse (E)	0,1 µg/l	(MDH, 2022)
Ministerium für Gesundheit Minnesota	Chronischer gesundheitsbezogener Wert für Nicht-Krebs (nHRLChronisch) = nHRLKurzzeit	Verringertes Gesamt-T4, Schilddrüse (E)	0,1 µg/l	(MDH, 2022)

Tabelle 37: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFBS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/ Institution	PFBS-Trinkwasser-Höchstwert im (µg/l)	Kommentar	Quelle
Deutschland/ UBA	6	Trinkwasserleitwert	(UBA, 2017)
Kalifornien (USA)/ OEHHA	0,5	Staatlicher Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Hawaii (USA)/ HDH	0,6	Staatlicher Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Illinois (USA)/ Büro des Gouverneurs	2,1	Staatlicher Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 21 PFAS einschließlich PFBS, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

11.3 Toxikokinetik

11.3.1 Tierdaten

11.3.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

In einer Studie über die Pharmakokinetik von Kalium-PFBS (K-PFBS) bei Ratten und Affen wurde die Ausscheidung nach oraler und intravenöser (iv) Verabreichung bei Ratten und nach iv-Verabreichung bei Cynomolgus-Affen (*Macacus cynomolgus*, Makaken; n = 3 pro Geschlecht) untersucht. Die PFBS-Konzentrationen wurden auch im Serum und Urin sowie in der Leber und den Fäkalien der Ratte gemessen. Bei Ratten betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach intravenöser Verabreichung von 30 mg/kg K-PFBS $4,51 \pm 2,22$ h bei männlichen und $3,96 \pm 0,21$ h bei weiblichen Tieren; nach oraler Verabreichung der gleichen Dosis $4,68 \pm 0,43$ h (männlich) und $7,42 \pm 0,79$ h (weiblich). Bei einer niedrigeren PFBS-Einzeldosis verringert sich auch die mittlere Halbwertszeit (Männchen 2,1 h, Weibchen 0,64 h aufgrund einer iv-Gabe von 10 mg/kg, Konfidenzintervalle nicht angegeben; (Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al., 2009)). Bei den Affen betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit nach iv-Verabreichung von 10 mg/kg PFBS $95,2 \pm 27,1$ Stunden bei den Männchen und $83,2 \pm 41,9$ Stunden bei den Weibchen. Obwohl die Unterschiede in den Eliminationshalbwertszeiten von männlichen und weiblichen Ratten statistisch nicht signifikant waren, war die Clearance bei weiblichen Ratten signifikant höher (469 ± 40 ml/h) als bei männlichen Ratten (119 ± 34 ml/h) und das Konzentrations-Zeit-Produkt (Fläche unter der Kurve, AUC) bei männlichen Ratten signifikant größer (294 ± 77 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$) als bei den weiblichen Ratten (65 ± 5 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Diese geschlechtsspezifischen Unterschiede wurden bei den Affen nicht beobachtet (Olsen et al., 2009).

11.3.1.2 Neue Daten

Gemäß (ATSDR, 2021) wird PFBS bei Tieren schnell aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert mit einer Resorptionshalbwertszeit von <2 Stunden. Bei Mäusen wurde ^{35}S -PFBS in allen Geweben nachgewiesen und stagnierte nach 3-tägiger Nahrungsexposition. Das Gewebe-Blut-Verhältnis für PFBS, ausgenommen Magen und Dünndarm, betrug 1,6 für die Leber, 1,3 für die Niere, 1,1 für den gesamten Knochen und 1,1 für den Knorpel. Ungefähr 90 % des aufgenommenen ^{35}S wurde zu allen Zeitpunkten in Blut, Leber, Knochen, Haut und Muskeln wiedergefunden.

Die toxikokinetischen Parameter von PFBS nach einmaliger intravenöser Verabreichung (4 mg/kg) und Verabreichung über die Magensonde (4, 20 oder 100 mg/kg) an männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden bewertet (M. C. Huang et al., 2019). Nach der Verabreichung wurde die Konzentration von PFBS in Leber, Niere und Gehirn bei männlichen und weiblichen Ratten gemessen, die 20 mg/kg über die Magensonde erhielten. Die Plasmahalbwertszeit von PFBS nach Verabreichung über die Magensonde betrug bei männlichen Tieren 3,3 Stunden und bei weiblichen Tieren 1,3 Stunden. Ein Zwei-Kompartiment-Modell war die beste Anpassung für männliche Ratten (intravenös und über die Magensonde) und weibliche Ratten (intravenös), und ein Ein-Kompartiment-Modell war eine bessere Anpassung für die weiblichen Expositionsgruppen über die Magensonde. Die toxikokinetischen Parameter für PFBS sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt. Die Konzentrationen von PFBS waren in der Leber höher als in der Niere, sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren. Die PFBS-Konzentrationen in allen Geweben nahmen im Laufe der Zeit leicht ab, wobei bei den weiblichen Tieren ein schnellerer Rückgang festgestellt wurde.

Tabelle 38: Pharmakokinetische Eigenschaften von PFBS, wie veröffentlicht von (M. C. Huang et al., 2019).

Parameter	Männlich				Weiblich			
	I.V.	Fütterung			I.V.	Fütterung		
	4 ^a mg/kg	4 ^a mg/kg	20 ^a mg/kg	100 ^a mg/kg	4 ^a mg/kg	4 ^b mg/kg	20 ^b mg/kg	100 ^b mg/kg
C _{max} ^c (mM)	0,0118 ± 0,017	0,053 ± 0,008	0,250 ± 0,026	0,750 ± 0,070	0,104 ± 0,16	0,028 ± 0,001	0,129 ± 0,006	0,422 ± 0,035
T _{max} ^c (h)	NA	2,37 ± 0,56	2,18 ± 0,24	1,42 ± 0,18	NA	0,99 ± 0,13	0,71 ± 0,16	1,42 ± 0,27
K ₁₀ T _{1/2} (h)	2,26 ± 0,33	4,37 ± 18,1	2,73 ± 0,84	2,86 ± 0,39	0,36 ± 0,03	1,50 ± 0,10	1,23 ± 0,12	1,11 ± 0,10
αT _{1/2} (h)	0,53 ± 0,25	1,37 ± 31,5	2,37 ± 1,07	2,60 ± 0,61	0,28 ± 0,03	NA	NA	NA
βT _{1/2} (h)	4,22 ± 0,28	4,89 ± 1,67	5,36 ± 1,24	5,25 ± 1,19	0,95 ± 0,10	NA	NA	NA
AUC _∞ ^a (mM/h)	0,387 ± 0,023	0,513 ± 0,050	1,776 ± 0,150	4,399 ± 0,332	0,053 ± 0,004	0,088 ± 0,011	0,364 ± 0,078	1,289 ± 0,165
AUC _∞ /Dosis (mM/h/mg/kg)	0,097 ± 0,006	0,128 ± 0,012	0,089 ± 0,007	0,044 ± 0,003	0,013 ± 0,001	0,022 ± 0,003	0,018 ± 0,004	0,013 ± 0,002
CL (ml/h/kg)	34 ± 2,0	26,0 ± 2,5	37,6 ± 3,1	75,5 ± 5,8	252 ± 18	152 ± 20	183 ± 39	259 ± 33
V ₁ ^d (ml/kg)	113 ± 16	164 ± 677	148 ± 52	311 ± 12	123 ± 12	328 ± 57	326 ± 95	415 ± 83
V ₂ ^e (ml/kg)	74,8 ± 18,8	13,3 ± 544	19,0 ± 17,7	23,9 ± 19,5	42 ± 7	NA	NA	NA
F ^f (%)	NA	133	92	46	NA	166	137	97

NA, nicht anwendbar; C_{max}, Spitzenkonzentration; AUC, Fläche unter der Kurve; CL, Clearance; α T_{1/2}, initiale Halbwertszeit; β T_{1/2}, terminale Halbwertszeit; K₁₀ T_{1/2}, Eliminationshalbwertszeit; V₁, scheinbares Volumen der zentralen Verteilung; V₂, scheinbares Volumen der peripheren Verteilung; F, Bioverfügbarkeit

^a Vorhersage nach dem Zwei-Kompartiment-Modell

^b Vorhersage unter Verwendung eines Ein-Kompartiment-Modells

^c Vom Modell vorhergesagt

^d Verteilungsvolumen für das zentrale Kompartiment

^e Verteilungsvolumen für das periphere Kompartiment

^f geschätzt durch Division der dosisnormalisierten AUC bei Schlucken durch die dosisnormalisierte AUC bei Infusion

(Lau et al., 2020) untersuchte die pharmakokinetischen Eigenschaften von PFBS bei männlichen und weiblichen CD-1-Mäusen, denen PFBS in einer Dosierung von 30 oder 300 mg/kg über die Schlundsonde verabreicht wurde. Blut wurde 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 und 24 Stunden nach der Verabreichung entnommen. Leber und Nieren wurden entnommen und die Serum- und Gewebekonzentrationen von PFBS wurden bestimmt. Die Halbwertszeit von PFBS wurde bei männlichen Tieren mit 5,8 Stunden und bei weiblichen Tieren mit 4,5 Stunden bestimmt, was

mit den bei Ratten berichteten Halbwertszeiten vergleichbar ist. Das Verteilungsvolumen war bei männlichen und weiblichen Tieren ähnlich, und die T_{max} wurde innerhalb von 1 bis 2 Stunden erreicht. Die Clearance verlief linear mit der verabreichten Dosis, und der PFBS-Serumspiegel sank innerhalb von 24 Stunden auf <5 % der C_{max}.

(Narizzano et al., 2021) verabreichten männlichen und weiblichen Mäusen 28 Tage lang PFBS über das Trinkwasser in Konzentrationen von 0, 5, 10 oder 12 mg/kg/Tag. Blutproben wurden nach 14, 21 und 28 Tagen entnommen und auf PFBS untersucht. Die Serumkonzentrationen von PFBS waren an den Tagen 21 und 28 ähnlich, wobei in den Gruppen mit höherer Dosis höhere Serumkonzentrationen festgestellt wurden. Nach 28 Tagen Exposition betragen die PFBS-Serumspiegel sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen in den Gruppen mit niedriger, mittlerer und hoher Dosierung, 300, 500 und 700 ng/ml.

In einer dreiwöchigen Fütterungsstudie an 24 Mastschweinen wurde der Transfer einer Mischung aus 12 PFAS (PFASs: PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFDS; PFCAs: PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA) aus kontaminiertem Futter bewertet (ECHA, 2017; Numata et al., 2014). Analysen von PFAS wurden im Futter, in den Geweben und in den Urinausscheidungen durchgeführt. Die Ergebnisse deuten auf ein schnelles Gleichgewicht zwischen Plasma und essbarem Gewebe hin, wobei sich PFAS im Allgemeinen im Plasma, Fett, Muskel, in der Leber und in den Nieren anreichern. Die Autoren*Autorinnen entwickelten ein toxikokinetisches Modell zur Berechnung der Eliminationshalbwertszeiten. Das Intervall der Eliminationshalbwertszeit von 95 % der Variabilität für PFBS betrug 13 bis 135 Tage.

(Feng et al., 2017) berichteten, dass die orale Verabreichung von PFBS in Dosen von 0, 50, 200 oder 500 mg/kg KG·d während der Trächtigkeitstage 1 bis 20 bei trächtigen Mäusen zu einem dosisabhängigen Anstieg der PFBS-Serumspiegel führte. Die PFBS-Serumspiegel betragen 1,73±0,65 ng/ml; 74,01±22,52 ng/ml; 332,41±53,04 ng/ml; 720,86±98,4 ng/ml bei einer Dosis von 0, 50, 200 bzw. 500 mg/kg KG·d.

11.3.2 Humandaten

11.3.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

(Olsen et al., 2009) untersuchten die Serumhalbwertszeiten von Kalium-PFBS (K-PFBS) beim Menschen bei fünf Männern und einer Frau, die am Arbeitsplatz exponiert waren. Die Serum-Halbwertszeit betrug bis zu 180 Tage und der geometrische Mittelwert lag bei 25,8 Tagen (95% Konfidenzintervall 16,6-40,2 Tage; Olsen et al., 2009).

11.3.2.2 Neue Daten

Die PFBS-Konzentration wurde in 132 gepaarten Proben des mütterlichen und des Nabelschnur-Serums von Einwohnern*Einwohnerinnen in Peking, China, analysiert (Gao et al., 2019). PFBS wurde in 87 % des mütterlichen Serums und 87 % des Nabelschnur-Serums nachgewiesen, wobei der Medianwert bei 0,14 bzw. 0,12 ng/ml im mütterlichen und im Nabelschnur-Serum lag. Die berechnete plazentare Transfereffizienz für PFBS betrug 97 %.

(Y. Xu et al., 2020) schätzten die Halbwertszeit von PFBS im Serum in einer Gruppe von 26 Flughafenangestellten. Von allen 26 beschäftigten Personen wurden Blutproben entnommen, und 17 von ihnen wurden 5 Monate lang monatlich nachbeobachtet. Die durchschnittliche Halbwertszeit von PFBS betrug 44 Tage.

11.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

11.4.1 Relevante Tierdaten

11.4.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

11.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurde eine 90-tägige Studie an Ratten durchgeführt, denen K-PFBS in Dosen von 0, 60, 200 oder 600 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurde. Klinische Beobachtungen, Nahrungsaufnahme und Körpergewicht wurden aufgezeichnet, und es wurden makroskopische und mikroskopische Pathologie, klinische Chemie und Hämatologie durchgeführt. In den Gruppen, denen 60 und 200 mg/kg·d verabreicht wurden, wurden die Nasenhöhlen und Nasenmuscheln, der Magen und die Nieren auch histologisch untersucht. Die Verabreichung von K-PFBS hatte keine Auswirkungen auf die Mortalität, das Körpergewicht oder neurologische Parameter. Erythrozytenzahl (in der 600 mg/kg KG·d Gruppe), Hämoglobin- und Hämatokritwerte waren bei den männlichen Tieren in der 200 und 600 mg/kg KG·d Dosisgruppe signifikant reduziert (Hämoglobin in g/dl: Kontrollen: $16,4 \pm 0,96$, 60 mg/kg KG·d: $16,0 \pm 0,41$, 200 mg/kg KG·d: $15,6 \pm 0,48$, $p \leq 0,05$; 600 mg/kg KG·d: $15,5 \pm 0,78$, $p \leq 0,05$; Hämatokritwerte in %: Kontrolle: $44,2 \pm 2,32$; 60 mg/kg KG·d: $42,7 \pm 1,44$; 200 mg/kg KG·d: $41,9 \pm 1,50$, $p \leq 0,05$; 600 mg/kg KG·d: $40,9 \pm 2,24$, $p \leq 0,01$). In dieser Studie zeigten die weiblichen Ratten bis zur höchsten Dosis von 600 mg/kg KG·d keine signifikanten Wirkungen. Für die männlichen Ratten lag der NOAEL bei 60 mg/kg KG·d aufgrund der hämatologischen Wirkungen, die bei 200 mg/kg KG·d berichtet wurden (Lieder, Chang, et al., 2009).

Männlichen Mäusen wurde K-PFBS in einer Dosierung von 30 mg/kg KG d über 4 bis 6 Wochen mit der Nahrung verabreicht. Bei 30 mg/kg KG d wurde ein Rückgang der Plasmatriglyceride (- 37 %) und des Nicht-HDL-Cholesterins (Nicht-High-Density-Lipoprotein; - 28 %) und eine erhöhte Ausscheidung von (radioaktiv markiertem) Triolein (- 51 %) festgestellt (Bijland et al., 2011).

11.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine Daten berichtet.

11.4.1.1.3 Mutagenität

Die In-vitro-Untersuchung der Induktion oxidativer DNA-Schäden und des Potenzials für die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in menschlichen Hepatomzellen Hep G2 von bis zu 2000 µM PFBS zeigte keine Auswirkungen im Vergleich zu den Kontrollen (Eriksen et al., 2010).

11.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Eine Zwei-Generationen-Studie mit Ratten wurde ebenfalls mit K-PFBS durchgeführt. Männchen und Weibchen der Elterngeneration (P) erhielten zehn Wochen lang vor und während der Paarung sowie während der Trächtigkeit und Laktation (Weibchen) K-PFBS in einer Dosierung von 30, 100, 300 oder 1.000 mg/kg KG·d über die Magensonde. Die erste Filialgeneration (F1) wurde ab dem Absetzen vergleichbar dosiert. Die zweite Filialgeneration (F2) wurde nicht mehr direkt exponiert, und die Studie endete drei Wochen nach ihrer Geburt. Körpergewicht und Futteraufnahme wurden aufgezeichnet, und klinische Symptome, Brunstzyklus, Spermienqualität, Trächtigkeit, Geburt, Wurfgröße und Entwicklungsparameter wurden untersucht. Bei 100 mg/kg KG·d (NOAEL) war weder bei der P- noch bei der F1-Generation eine schädliche Wirkung nachweisbar. In den Gruppen, denen 300 und 1.000 mg/kg KG·d verabreicht wurden, wiesen die Männchen erhöhte Lebergewichte (absolut und relativ) und dementsprechend ein vermehrtes Auftreten von adaptiver hepatozellulärer Hypertrophie auf.

Darüber hinaus wurde ein vermehrtes Auftreten von minimalen bis leichten mikroskopischen Befunden im Nierenmark sowohl bei den Männchen als auch bei den Weibchen und Nierenpapillen festgestellt. Weder in der P- noch in der F1-Generation wurden K-PFBS-bedingte (biologisch relevante) Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit, die Reproduktion oder auf die entsprechenden Parameter festgestellt. In der Zwei-Generationen-Studie gab es keine K-PFBS-bedingten Auswirkungen auf das Überleben der Nachkommen. Die Wurfgröße und das durchschnittliche Geburtsgewicht pro Wurf unterschieden sich in keiner der Dosisgruppen statistisch signifikant von den Kontrollen. Bei den F1-Weibchen wurden keine nachteiligen Auswirkungen beobachtet, die F2-Nachkommen hatten ein normales Körpergewicht. Nach Angaben der Autoren*Autorinnen (Lieder, York, et al., 2009) lag der reproduktive NOAEL bei > 1.000 mg/kg KG-d in beiden Generationen.

11.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

In COS 1-Zellen, in die Maus- oder humane PPAR α -Plasmide übertragen worden waren, aktivierten 1-250 μ M PFBS die Luciferase sowohl der Maus- als auch der humanen Plasmide in einer konzentrationsabhängigen Weise im Vergleich zu den Kontrollen. Das humane PPAR α reagierte empfindlicher auf PFBS (im Gegensatz zu den untersuchten perfluorierten Carbonsäuren) als das Maus-PPAR α (Wolf et al., 2008, 2012).

(Slotkin et al., 2008) untersuchten die In-vitro-Neurotoxizität von PFBS auf neuronale PC12-Zellen in Konzentrationen von bis zu 250 μ M, einem Standard-In-vitro-Modell für die neuronale Entwicklung. Untersucht wurden die Hemmung der DNA-Synthese, Defizite bei Zellzahl und -wachstum, oxidativer Stress, reduzierte Zellebensfähigkeit (Funktionalität) und eine Verschiebung der Differenzierung der Neurotransmitter Dopamin (DA) und Acetylcholin (ACh). Bei undifferenzierten Zellen wurden die DNA-Synthese, die Zellzahl und die Lipidperoxidation durch PFBS nicht signifikant verändert. Bei differenzierten Zellen hingegen war die Zellzahl bei gleichbleibendem DNA-Gehalt erhöht, ebenso die Lipidperoxidation, jedoch ohne Beeinträchtigung der Funktionalität. Die Differenzierung der beiden Neurotransmitter DA und ACh wurde durch PFBS konzentrationsabhängig verringert (im Gegensatz zu den anderen getesteten Substanzen PFOA, PFOS oder PFOSA). Die Autoren*Autorinnen schließen daraus, dass es keinen gemeinsamen neurotoxischen Wirkmechanismus der perfluorierten Substanzen gibt.

Im Gegensatz zu PFOS und PFOA hemmte K-PFBS die Aktivität von 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase und 17 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in Mikrosomen von menschlichen und Ratten-Hoden bei 250 μ M *in vitro* nicht (Zhao et al., 2010). Der Glucocorticoid-Stoffwechsel (ein Steroidhormon aus der Nebennierenrinde) in Nierenmikrosomen von Mensch und Ratte wird durch PFBS nur geringfügig gestört (Zhao et al., 2011).

In JEG-3-Choriokarzinomzellen der menschlichen Plazenta hemmte PFBS dosisabhängig die CYP19-Aromatase-Aktivität (bei Wirbeltieren katalysiert die Aromatase die Umwandlung bzw. Aromatisierung von Testosteron in Östradiol und von Androstendion in Östron), ein Hinweis auf eine Wirkung von PFBS auf das hormonelle Systemgleichgewicht zwischen Androgenen und Östrogenen. Die Autoren*Autorinnen (Gorrochategui et al., 2014) fanden heraus, dass PFBS in diesen Zellen selbst bei sehr niedrigen Konzentrationen wirksam war, obwohl die PFBS-Aufnahme gering war.

11.4.1.2 Neue Daten

11.4.1.2.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

(NTP, 2022) führten eine 28-tägige Toxizitätsstudie an Gruppen von 10 männlichen und 10 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten durch, um die Toxizität von sieben PFAS zu vergleichen (drei

Sulfonsäuren oder Salze: Perfluorbutansulfonsäure [PFBS], Perfluorhexansulfonat-Kaliumsalz [PFHxSK] und Perfluoroctansulfonsäure [PFOS] sowie vier Carboxylate). PFBS wurde über eine orale Schlundsonde 28 Tage lang in Dosen von 0, 62,6, 125, 250, 500 oder 1.000 mg/kg Körpergewicht verabreicht (die Hälfte der Dosis wurde zweimal täglich verabreicht). Die Ergebnisse zeigten statistisch signifikante dosisabhängige Abnahmen des Gesamttriodthyronins (T3), des Gesamtthyroxins (T4) und des freien T4 bei männlichen und weiblichen Ratten bei allen getesteten Dosen ($\geq 62,6$ mg/kg-Tag) (NTP, 2022). Die berichteten Reduzierungen des Gesamt-T3 bei Ratten betragen bis zu 57% (männlich) und 43% (weiblich), des freien T4 bis zu 86% (männlich) und 77% (weiblich) und des Gesamt-T4 bis zu 97% (männlich) und 71% (weiblich). Nach 28 Tagen PFBS-Exposition bei männlichen oder weiblichen Ratten in Dosen bis zu 1.000 mg/kg-Tag wurden keine Veränderungen des Schilddrüsengewichts, der Schilddrüsenhistopathologie und des TSH-Spiegels beobachtet (NTP, 2022). Bei 500 mg/kg KG·d führte die PFBS-Exposition bei männlichen Ratten zu signifikant erhöhten absoluten und relativen Gewichten der rechten Niere (NTP, 2022). Bei weiblichen Ratten waren nur die relativen Nierengewichte verändert, aber dieser Effekt war bei allen getesteten PFBS-Dosen signifikant ($\geq 62,6$ mg/kg KG·d). Die PFBS-Exposition erhöhte signifikant die relativen und absoluten Lebergewichte bei männlichen Tieren ab einer Dosis von 125 bzw. 62,6 mg/kg KG·d und bei weiblichen Tieren ab einer Dosis von 250 bzw. 125 mg/kg KG·d. Eine signifikant erhöhte Inzidenz hepatozellulärer Hypertrophie wurde bei männlichen (≥ 125 mg/kg KG·d) und weiblichen (≥ 500 mg/kg KG·d) Ratten festgestellt. Bei diesen Ratten (männlich und weiblich bei ≥ 500 mg/kg KG·d) wurde eine signifikant erhöhte zytoplasmatische Veränderung der Hepatozyten beobachtet.

11.4.1.2.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

11.4.1.2.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

11.4.1.2.4 Reproduktionstoxizität

In (NTP, 2022) wurde männlichen und weiblichen Ratten PFBS über eine orale Exposition für 28 Tage in Dosen von 0, 62,2, 125, 250, 500 oder 1000 mg/kg KG·d verabreicht. Zum Zeitpunkt der Nekropsie zeigten die Ergebnisse bei männlichen Ratten einen verringerten Trend bei der Anzahl der Spermatozoen pro mg Hoden. Es wurden keine signifikanten Auswirkungen auf andere Spermienmessungen berichtet, einschließlich der Spermienmotilität und der kaudalen epididymalen Spermienzahl. In ihrer Überprüfung der (NTP, 2022) Studie, weist (US EPA, 2021d) darauf hin, dass ein vollständiger Spermatogenesezyklus bei männlichen Ratten in der Regel 7 Wochen dauert, sodass Studien mit kürzerer Dauer möglicherweise die Auswirkungen der chemischen Exposition auf einige Spermienparameter übersehen könnten. Über alle Dosisgruppen hinweg führte eine 28-tägige Exposition gegenüber PFBS zu einem signifikanten Trend zu erhöhten Testosteronwerten bei weiblichen Ratten im Allgemeinen, jedoch nicht bei männlichen Tieren (NTP, 2022). Der Anstieg des Testosterons war jedoch bei keiner Dosis im Vergleich zur Kontrolle bei einer paarweisen Analyse statistisch signifikant. Es wurden keine signifikanten histopathologischen Veränderungen an den Fortpflanzungsorganen festgestellt, und die Gewichte der Fortpflanzungsorgane, einschließlich Hoden, Eierstöcke und Gebärmutter, waren unverändert.

(Feng et al., 2017) setzten trächtige ICR-Mäuse während der gesamten Trächtigkeit (GDs 1-20) Dosen von 0, 50, 200 oder 500 mg/kg KG·d PFBS über die orale Magensonde aus. Statistisch signifikante Reduktionen von Gesamt-T3, Gesamt-T4 und freiem T4 (reduziert um 17, 21 bzw. 12 % im Vergleich zur Kontrolle bei 200 mg/kg-Tag und reduziert um 16, 20 bzw. 11% im

Vergleich zur Kontrolle bei 500 mg/kg KG·d) wurden am 20. GD bei Dosen von 200 und 500 mg/kg KG·d beobachtet, wobei bei 50 mg/kg KG·d keine signifikanten Veränderungen berichtet wurden (Feng et al., 2017). Verminderte Gesamt-T3- und Gesamt-T4-Werte wurden auch bei den weiblichen Nachkommen an den postnatalen Tagen (PNDs) 1, 30 und 60 bei Nachkommen berichtet, die PFBS in denselben Dosen ausgesetzt waren. Bei den Muttertieren und den pubertären (PND 30) Nachkommen (21 bzw. 14% relativ zur Kontrolle bei 200 mg/kg KG·d), die während der Schwangerschaft PFBS ausgesetzt wurden, wurde eine signifikante Erhöhung des schilddrüsenstimulierenden Hormons (TSH) festgestellt. Die weiblichen Nachkommen, die in utero mit 200 und 500 mg/kg KG·d exponiert wurden, zeigten im Vergleich zu den Kontrollnachkommen ein signifikant verringertes perinatales Körpergewicht und eine verzögerte Augenöffnung. Signifikant verzögerte Vaginalöffnung und erster Östrus sowie signifikant verlängerter Dioöstrus wurden ebenfalls bei weiblichen Nachkommen berichtet, die 200 und 500 mg/kg KG·d in utero exponiert waren. Bei pubertären und erwachsenen Nachkommen, die in utero 200 und 500 mg/kg Körpergewicht ausgesetzt waren, wurden signifikante Abnahmen der Serum-Östrogen- (E2) und Progesteronspiegel (P4) bei gleichzeitigem Anstieg der luteinisierenden Hormonspiegel festgestellt. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass eine pränatale PFBS-Exposition in Dosen von 200 mg/kg KG·d eine Hypothyroxinämie verursacht, die mit Defiziten beim pränatalen Wachstum, dem Beginn der Pubertät und der Entwicklung der Fortpflanzungsorgane bei weiblichen Mäusen einhergeht.

11.4.1.2.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

11.4.2 Relevante Humandaten

11.4.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine Daten berichtet.

11.4.2.2 Neue Daten

(Gao et al., 2019) führten eine Querschnittsstudie zur mütterlichen PFAS-Belastung und zu den Geburtsergebnissen durch. Die Studienpopulation umfasste 132 schwangere Frauen mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren, die zwischen 2015 und 2016 im Affiliated Hospital der Capital Medical University in Peking entbunden haben. Die mütterlichen Blutproben für die Expositionsabschätzung wurden ein bis zwei Tage vor der Entbindung entnommen, und die Nabelschnurblutproben wurden unmittelbar nach der Geburt entnommen. Der Medianwert von PFBS im mütterlichen Serum betrug 0,14 ng/ml; im Nabelschnurblut betrug der Medianwert von PFBS 0,12 ng/ml. Die Modelle wurden je nach Analyse für mütterliches Alter, Größe, Gewicht, BMI und Schwangerschaftsalter angepasst. Die höchste Expositions-kategorie von PFBS im mütterlichen Serum (>0,170 ng/ml) war nicht statistisch signifikant mit dem Geburtsgewicht, der Geburtslänge, dem Gestationsalter oder dem Ponderal-Index verbunden; ebenso war die höchste Expositions-kategorie von PFBS im Nabelschnur-Serum (>0,155 ng/ml) nicht statistisch signifikant mit einem dieser Ergebnisse verbunden.

(T.-W. Lin et al., 2020) führten 2016-2017 eine Querschnittsstudie mit 397 Erwachsenen zwischen 55 und 75 Jahren aus PFAS-exponierten Gemeinden in Taiwan durch, um den Zusammenhang zwischen neun PFAS im Serum und dem metabolischen Syndrom und damit verbundenen Biomarkern (Harnsäure, Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin und Triglyceride) zu untersuchen. Der Medianwert der PFBS im Serum der Teilnehmenden lag bei 6,33 ng/ml. In Modellen, die nach Geschlecht getrennt und um Alter, Tabak- und Alkoholkonsum bereinigt waren, wurden keine statistisch signifikanten Zusammenhänge

zwischen PFBS und dem Status des metabolischen Syndroms, Harnsäure, Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin, Triglyceriden oder LDL-Cholesterin festgestellt. Nur bei den Frauen war das höchste Quartil des PFBS (>7,8 ng/ml) mit einem erhöhten HDL-Cholesterinwert ($\beta=5,05$, 95% CI 0,09-10,01) im Vergleich zum niedrigsten Quartil (<4,3 ng/ml) verbunden; bei den Männern erreichte der Zusammenhang keine statistische Signifikanz. In Analysen, die nicht nach Geschlecht getrennt waren, konnten die Autoren*Autorinnen keinen Zusammenhang zwischen PFBS und dem metabolischen Syndrom oder verwandten Biomarkern feststellen.

11.5 Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

In der vorangegangenen UBA-Bewertung basierte der Trinkwasserleitwert für PFBS auf einem NOAEL von 60 mg/kg KG·d, der auf hämatologischen Effekten bei der nächsthöheren Dosis von 200 mg/kg KG d nach 90-tägiger Exposition bei Ratten beruhte, wie berichtet in (Lieder, Chang, et al., 2009). Ausgehend vom NOAEL aus der Studie von Lieder et al. (2009a) in Höhe von 60 mg/kg·d wurde nach Berücksichtigung einer zeitlichen Extrapolation (Faktor 10 für die Übertragung des NOAEL aus einer 90-Tage-Studie auf eine lebenslange Exposition), einer Interspezies-Extrapolation (für die Toxikokinetik entsprechend der Eliminationshalbwertszeit Mensch/Ratte [Mittelwert von ♀ und ♂]: 620 h ($\approx 25,6$ d) / 4,25 h = Faktor 146, und für die Toxikodynamik Faktor 2,5) und den Intraspezies Unterschieden ((Faktor 10, je $10^{0,5}$) bzw. 3,16 für die toxikokinetischen und toxikodynamischen Unterschiede; (WHO, 2005)) vom UBA eine humanäquivalente Dosis von 1,64 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{d}$ abgeleitet. Mit den üblichen Eckdaten (70 kg Körpergewicht, 2 Liter Trinkwasserkonsum pro Tag, 10 % Zuteilung der tolerierbaren Körperdosis nur für Trinkwasser) ergibt sich ein TW_{LW} von (5,74 oder aufgerundet) 6 $\mu\text{g}/\text{l}$.

Auf der Grundlage neuer Daten aus einer Entwicklungsstudie, die an weiblichen Mäusen und deren weiblichen Nachkommen durchgeführt wurde, ist der Ausgangspunkt für eine TW_{LW} der niedrigste NOAEL von 50 mg/kg KG d bei Mäusen, der auf den Ergebnissen der Studie von (Feng et al., 2017) basiert und etwas niedriger ist als der zuvor empfohlene POD von 60 mg/kg KG·d (Lieder, Chang, et al., 2009).

Für den Faktor Toxikokinetik wird die Eliminationshalbwertszeit (HWZ) bei männlichen Mäusen verwendet. Es wurden jedoch auch weibliche Tiere exponiert. Die HWZ (Männchen: 5,8 h, Weibchen: 4,5 h) unterscheiden sich kaum, aber korrekterweise sollten die Daten der weiblichen Tiere verwendet werden. (Xu et al., 2020) bestimmten eine HWZ von PFBS im Menschen von 44 d.

Die beobachtete Wirkung ist die verringerte Konzentration von T3 und T4 im Blut, die bei den trächtigen Muttertieren (am Ende der Exposition GD1-20) und bei den (weiblichen) Nachkommen (postnatal) beobachtet wurde. In den subchronischen und Mehrgenerationenstudien an Ratten war die Exposition länger, aber leider wurden T3, T4 und TSH nicht gemessen.

Dies ist nun ein Aspekt, der zur Diskussion steht:

In dem Fall, dass die Wirkung auf die Muttertiere als eigenständige Wirkung betrachtet wird, unabhängig von der Wirkung auf die Nachkommen, müsste ein zeitlicher Extrapolationsfaktor von 6 angewendet werden (subakut bis chronisch).

Wird hingegen die verringerte Konzentration von T3 und T4 im mütterlichen Blut als Ursache für die Entwicklungsverzögerung der Nachkommen angesehen, so wäre der zeitliche Extrapolationsfaktor 1, da die gesamte Zeit, die als kritisches Zeitfenster angesehen wird

(Trächtigkeit), durch die Exposition abgedeckt ist und somit eine zeitliche Extrapolation nicht notwendig ist.

Das Projektteam neigt zur letzteren Ansicht, aber darüber kann sicher diskutiert werden.

In diesem Fall würden die ‚alte‘ Ableitung (Grundlage: Rattenstudie, subchronisch, aber mit neuem Zeitextrapolationsfaktor) und die ‚neue‘ Ableitung einen nahezu identischen Wert ergeben, wie in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 39: Vergleich der alten und neuen Extrapolationsfaktoren

‚Neu‘	‚Alt‘
NOAEL 50 mg/kg x d	NOAEL: 60 mg/kg x d
Zeitliche Extrapolation: 1	Zeitliche Extrapolation: 2 (nicht 10 wie ursprünglich)
Toxikokinetik: 44 d : 0,1875 d (=4,5 h) = 235 (gerundet)	Toxikokinetik Intraspezies: 146 (wobei die HWT der Eliminierung Mensch/Ratte [Mittelwert von ♀ und ♂] auf 620 h (≈25,6 d) / 4,25 h festgelegt wurde, d.h. kürzer als in der ‚Neuen‘).
Residualfaktor: 2,5	Residualfaktor: 2,5
Intraspezies: 10	Intraspezies: 10
Somit 50 : (235 x 2,5 x 10) = 0,0085 mg/kg Körpergewicht x d	Somit 60 : (2 x 146 x 2,5 x 10) = 0,0082 mg/kg Körpergewicht x d.

Wurde jedoch in der ‚alten‘ Ableitung der Toxikokinetik Faktor mit 44 d : 0,177 d (4,25 h) = 248 angesetzt, so ergäbe dies 60 (2 x 248 x 2,5 x 10) = 0,0048 mg/kg x d.

12 Toxikologische Bewertung von Perfluorpentansulfonsäure (PFPeS)

12.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 40 und Tabelle 41 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 40: Chemische Identität von Perfluorpentansulfonsäure (PFPeS, CAS 2706-91-4)

Name	Perfluorpentansulfonsäure
Englischer Name	Perfluoropentanesulphonic acid
Akronym	PFPeS
Mol. Formel	C ₅ HF ₁₁ O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	350,1
CAS	2706-91-4
EC	220-301-2

Tabelle 41: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorpentansulfonsäure (PFPeS, CAS 2706-91-4)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,81-1,84 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	10,7-135 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	198-225 (exp.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	3,8 x 10 ⁻⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	2,2 x 10 ⁻⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	Keine Daten	
Log Koc	Keine Daten	
Wasserlöslichkeit (mg/l)	8,1-823 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(mod = modelliert);^a EPISUITE: 2,31 x 10⁻⁵ mol/l = 8,1 mg/l, TEST-Modell: 2,79 x 10⁻⁴ mol/l = 98 mg/l, OPERA-Modell: 2,0 x 10⁻³ mol/l = 823 mg/l.

12.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFPeS (Tabelle 42) aufgeführt. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 42: Trinkwasser-Höchstwerte für PFPeS oder die Summe der PFAS ermittelt

Land/ Institution	PFPeS-Trinkwasser-Höchstwert ($\mu\text{g/l}$)	Kommentar	Quelle
Schweden/ Swedish Food Agency	$\leq 0,1$	Summe von 21 PFAS einschließlich PFPeS, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

12.3 Toxikokinetik

12.3.1 Tierdaten

12.3.1.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

12.3.2 Humandaten

12.3.2.1 Neue Daten

Ein allgemeiner Überblick über die Daten zu PFAS ist in (Bull et al., 2014) zu finden; es wurden keine Informationen zu PFPeS gefunden. Im Bericht der Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) sind keine Informationen über PFPeS verfügbar (ATSDR, 2021).

Die Serum-Halbwertszeit der kurzkettigen PFAS, einschließlich PFPeS, wurde bei 26 Flughafenmitarbeitenden gemessen, die 2018 versehentlich über das Trinkwasser hohen Mengen kurzkettiger PFAS ausgesetzt waren. Die durchschnittliche Serum-Halbwertszeit von PFPeS lag bei 0,63 Jahren (~ 230 Tage) (Y. Xu et al., 2020).

Die Serum-Halbwertszeiten für verschiedene PFAS (einschließlich PFPeS) und ihre Determinanten wurden in der Bevölkerung von Ronneby, Schweden, nach langfristiger hoher Exposition gegenüber kontaminiertem Trinkwasser geschätzt. Die mittlere geschätzte Halbwertszeit (in Jahren) für PFPeS betrug 0,94 (95 %CI 0,86-1,02), basierend auf dem Ergebnis dieser Studie (Y. Li et al., 2022).

12.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

12.4.1 Relevante Tierdaten

12.4.1.1 Neue Daten

12.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

12.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

12.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

12.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Der Zebrafisch ist ein weit verbreitetes In-vivo-Modell für Toxizitätstests. Die Entwicklungstoxizität (DevTox) und die Entwicklungsneurotoxizität (DNT) von PFPeS wurden in Versuchen mit Zebrafischlarven untersucht. Im DevTox-Assay wurden Zebrafische 1,7, 3,1, 5,5, 9,8, 17,6, 31,4, 56,0, 100,0 µM PFPeS oder 0,4% DMSO (Trägerstoff Kontrolle) ausgesetzt. Chlorpyrifos wurde als Positivkontrolle für Missbildungen und Letalität verwendet. PFPeS erwies sich als stärker entwicklungstoxisch ($EC_{50} = 48,8 \mu\text{M}$; $LOEC = 56,0 \mu\text{M}$) als andere getestete aliphatische Sulfonsäure-PFAS (z. B. PFHxS und PFHpS). PFPeS war fast so stark wie PFOS, die stärkste in der Studie untersuchte Chemikalie. Im DNT-Test wurden Zebrafische 3,1, 5,5, 9,8, 17,6, 31,4 oder 56,0 µM PFPeS oder 0,4% DMSO ausgesetzt. Es zeigte sich, dass PFPeS im DNT-Test Hyperaktivität auslöste. In der Studie wurde der Schluss gezogen, dass die Daten darauf hindeuten, dass die Entwicklungsneurotoxizität ein wichtiger Endpunkt ist, der bei PFAS (einschließlich PFPeS) zu berücksichtigen ist (Gaballah et al., 2020).

12.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

12.4.2 Relevante Humandaten

12.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

12.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es konnte kein POD identifiziert werden, der sich als Ausgangspunkt zur Ableitung eines Trinkwasserleitwerts eignen könnte.

13 Toxikologische Bewertung von Perfluorheptansulfonsäure (PFHpS)

13.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 43 und Tabelle 44 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 43: Chemische Identität von Perfluorheptansulfonsäure (PFHpS, CAS 375-92-8)

Name	Perfluorheptansulfonsäure
Englischer Name	Perfluoroheptanesulfonic acid
Akronym	PFHpS
Mol. Formel	C ₇ HF ₁₅ O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	450,1
CAS	375-92-8
EC	206-800-8

Tabelle 44: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorheptansulfonsäure (PFHpS, CAS 375-92-8)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,84-1,89 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	24,9-182 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	206-226 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	4,4 x 10 ⁻⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	1,8 x 10 ⁻⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	Keine Daten	
Log K _{oc}	3,7 (± 0,3) - 4,1 (exp.)	(Munoz et al., 2015)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	0,04-464 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(exp. = experimentell, mod = modelliert);^a EPISUITE: 9,66 x 10⁻⁸ mol/l = 0,04 mg/l, TEST-Modell: 1,17 x 10⁻⁵ mol/l = 5,3 mg/l, OPERA Modell: 1,03 x 10⁻³ mol/l = 464 mg/l.

13.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFHpS (Tabelle 45) aufgelistet. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 45: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFHpS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/ Institution	PFHpS-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Deutschland/ UBA	0,3	Gesundheitlicher Orientierungswert (GOW)	(UBA, 2017)
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 21 PFAS einschließlich PFHpS, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

13.3 Toxikokinetik

13.3.1 Tierdaten

13.3.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

Es wurden keine Daten berichtet.

13.3.1.2 Neue Daten

PFHpS wurde im Serum von Rindern nachgewiesen, die mehrere Jahre lang Wasser ausgesetzt waren, das mit Rückständen von wässrigem, filmbildendem (AFFF) Feuerlöschschaum kontaminiert war (Drew et al., 2022). Die Eliminationshalbwertszeit des Serums wurde bei fünf Färsen aus seriellen Blutproben über 215 Tage bestimmt. Die Angabe der Studientage bezieht sich dabei auf die Anzahl der Tage nach begonnener Ausscheidung (d.h. Ende der Exposition). Elf weitere Tiere, bei denen am Tag 19 Blutproben entnommen wurden, wurden am Tag 63 eingeschläfert. Die Schätzungen der PFAS-Halbwertszeit aus der seriellen Blutentnahme und aus den Daten von Tag 19/Tag 63 unterschieden sich nicht signifikant. Die kombinierte (n = 16) Serumhalbwertszeit (in Tagen) betrug $45,7 \pm 9,4$. Weder das Alter der Tiere (1,4-12,3 Jahre alt) noch die Serumkonzentration zu Beginn der Ausscheidung beeinflussten die Halbwertszeit, und es gab keinen Unterschied zwischen Ochsen und Färsen. Die Ausscheidung von PFHpS war im Serum, in den Nieren und in der Leber im Wesentlichen gleich, und die Studienautoren*Studienautorinnen gingen davon aus, dass die Ausscheidung aus Muskeln vergleichbar sein würde.

In einer dreiwöchigen Fütterungsstudie an 24 Mastschweinen wurde der Transfer einer Mischung aus 7 PFAS (PFASs: 132 ± 11 µg/kg PFBS, $91,3 \pm 8$ µg/kg PFHxS, $4 \pm 0,5$ µg/kg PFHpS, 137 ± 13 µg/kg PFOS; PFCAs: $47,8 \pm 4,4$ PFHxA, $10,2 \pm 1,7$ PFHpA, $22,4 \pm 2,6$ PFOA) aus kontaminiertem Futter bewertet (EFSA, 2020; Numata et al., 2014). Analysen von PFAS wurden im Futter, in Geweben und in den Urinausscheidungen durchgeführt. Die Ergebnisse deuten auf ein schnelles Gleichgewicht zwischen Plasma und essbarem Gewebe hin, wobei sich PFAS im Allgemeinen im Plasma, im Fett, im Muskel, in der Leber und in den Nieren anreichern. Über 80 % der Gesamtmasse der aufgenommenen PFHpS wurden zusammen mit PFBS, PFHxS, PFOS und PFOA im Blut und in anderen Geweben gefunden. Die fäkale Ausscheidung erfolgte für alle untersuchten PFAS in begrenztem Umfang (weniger als 8 % der aufgenommenen Dosis). Die

Ausscheidung im Urin lag bei PFHxS, PFHpS, PFOS und PFOA bei <5% der aufgenommenen Dosis, bei PFHpA und PFBS bei 10 bis 20% und bei PFHxA bei über 60%. Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen festgestellt. Die Autoren*Autorinnen entwickelten ein toxikokinetisches Modell zur Berechnung der Eliminationshalbwertszeiten. Die Plasmahalbwertszeit wurde für PFHxS auf 2 Jahre und für PFHpS auf 411 Tage geschätzt.

13.3.2 Humandaten

13.3.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

PFHpS wurde im Serum schwangerer Frauen (0,09 ng/ml; n = 29 von 44 über der Bestimmungsgrenze) und im Serum aus Nabelschnurblut (0,06 ng/ml; n = 14 von 42 über der Bestimmungsgrenze) der allgemeinen Bevölkerung von Seoul nachgewiesen (S. Kim et al., 2011).

13.3.2.2 Neue Daten

Die Verhältnisse von Nabelschnur zu mütterlichem Serum (transplazentare Übertragung) und Serum zu Vollblut (Blutverteilung) wurden für PFHpS bei 151 Mutter-Neugeborenen-Paaren aus zwei aufeinanderfolgenden färöischen Geburtskohorten geschätzt (Eryasa et al., 2019). Die Serum-Vollblut-Verhältnisse, die die Blutpartitionierung von PFHpS widerspiegeln, lagen im Median bei 2,64 (IQR: 2,31-3,42). Diese Studie berichtet über die transplazentare Übertragung von PFHpS.

Die Serum-Halbwertszeiten von PFHpS wurden bei 100 Einwohnern*Einwohnerinnen unterschiedlichen Alters in der südschwedischen Stadt Ronneby bestimmt, nachdem eine Trinkwasserquelle in einem Wasserwerk in großem Umfang mit PFAS kontaminiert worden war (Y. Li et al., 2022). Die PFHpS-Serumwerte waren sechs Monate nach dem Kontaminationsereignis deutlich höher als bei der nicht exponierten Referenzbevölkerung. In einem Zeitraum von vier Jahren (Juni 2014 bis Mai 2018) sank der geometrische Mittelwert des PFHpS-Serumspiegels um 38 %. PFHpS wies eine Halbwertszeit von 4,6 Jahren auf (4,55 Jahre, 95 % CI 4,14-5,06), und eine längere Halbwertszeit war mit einer höheren Anfangsexposition verbunden.

Das PFAS-Profil in Trinkwasser und biologischen Proben (gepaartes Serum und Urin) wurde bestimmt, um die Serum-Halbwertszeiten der kurzkettigen PFAS zusammen mit PFAS-Altlasten nach Beendigung der Exposition durch mit Löschschaum kontaminiertem Trinkwasser auf einem städtischen Flughafen in Nordschweden abzuschätzen (Y. Xu et al., 2020). Dazu wurden Blutproben von 26 Flughafenmitarbeitern*Flughafenmitarbeiterinnen zwei Wochen nach der Aufnahme des kontaminierten Trinkwassers genommen. Von 17 der Studienteilnehmern*Studienteilnehmerinnen wurden im Anschluss monatlich über einen Zeitraum von 5 Monaten Blut- und Urinproben genommen. PFHpS wiesen eine durchschnittliche Halbwertszeit von 1,46 Jahren auf, was den Autoren*Autorinnen der Studie zufolge das niedrigere Serum/Wasser-Verhältnis und das größere Urin/Serum-Verhältnis widerspiegelt und somit auf eine höhere Rate der renalen Clearance hinweist. Die Autoren*Autorinnen stellen fest, dass die Halbwertszeit von PFHpS in dieser Studie im Vergleich zur Studie von (Y. Li et al., 2022) deutlich geringer ist und führen dies auf die unterschiedliche Studienpopulation und den unterschiedlichen Beobachtungszeitraum zurück.

13.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

13.4.1 Relevante Tierdaten

13.4.1.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

13.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine Daten berichtet.

13.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine Daten berichtet.

13.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine Daten berichtet.

13.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine Daten berichtet.

13.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine Daten berichtet.

13.4.1.2 Neue Daten

13.4.1.2.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

13.4.1.2.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

13.4.1.2.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

13.4.1.2.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

13.4.1.2.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

13.4.2 Relevante Humandaten

13.4.2.1 Daten/Studien, die in früheren UBA-Evaluierungen veröffentlicht wurden

PFHpS wurde im Serum von Schwangeren (0,09 ng/ml; n = 29 von 44 über der Bestimmungsgrenze) und im Serum aus Nabelschnurblut (0,06 ng/ml; n = 14 von 42 über der Bestimmungsgrenze) der allgemeinen Bevölkerung von Seoul nachgewiesen (S. Kim et al., 2011).

13.4.2.2 Neue Daten

(Bach et al., 2018) untersuchten eine Untergruppe von 1.251 Frauen aus der longitudinalen Dänischen Nationalen Geburtskohorte, die zwischen 1996 und 2002 rekrutiert wurde. Der Medianwert der PFHpS-Konzentration im Serum in dieser Kohorte betrug 0,4 ng/ml bei nulliparen Frauen und 0,3 ng/ml bei Frauen, die bereits geboren haben. Nach Anpassung an das Alter, den BMI vor der Schwangerschaft, den sozioökonomischen Status und das

Schwangerschaftsintervall (nur bei Frauen, die bereits geboren hatten) berichteten die Autoren*Autorinnen über keinen Zusammenhang zwischen den Quartilen des PFHpS-Plasmas und dem Zeitabstand zur nächsten Schwangerschaft, weder bei nulliparen noch bei Frauen, die geboren hatten (höchstes Quartil von PFHpS 0,55-1,73 ng/ml bei nulliparen Frauen; 0,43-2,01 ng/ml bei Frauen, die geboren hatten).

(Meng et al., 2018) verwendeten Daten von 2.120 Frauen und Säuglingen aus der dänischen Nationalen Geburtskohorte, die ursprünglich zwischen 1996 und 2002 rekrutiert wurden, um den Zusammenhang zwischen mütterlichen PFAS im Plasma und den Geburtsergebnissen zu untersuchen. Der Medianwert des mütterlichen PFHpS, der im ersten Trimester gemessen wurde, betrug 0,4 ng/ml. In Analysen, die für das Geschlecht des Kindes, das Geburtsjahr, die Woche der Blutentnahme, das Alter der Mutter, die Parität, den sozio-beruflichen Status, den BMI vor der Schwangerschaft sowie das Rauchen und den Alkoholkonsum während der Schwangerschaft angepasst wurden, wurde ein verringertes Geburtsgewicht in den beiden höchsten Expositionsquartilen (0,4 bis <0,5 ng/ml und $\geq 0,5$ ng/ml) im Vergleich zum niedrigsten Quartil (<0,3 ng/ml) ($\beta = -110,8$ g, 95% CI -177,7 bis -43,8 bzw. $\beta = -102,6$ g, 95% CI -169,0 bis -36,2) gefunden. Ein vermindertes Schwangerschaftsalter wurde auch in den drei höchsten Expositionsquartilen im Vergleich zum niedrigsten Quartil beobachtet: $\beta = -1,7$ Tage, 95% CI -3,0 bis -0,4 für mütterliche PFHpS-Plasmakonzentrationen 0,3 bis <0,4 ng/ml, $\beta = -2,6$ Tage, 95% CI -4,0 bis -1,3 für mütterliche PFHpS-Plasmakonzentrationen von 0,4 ng/ml bis <0,5 ng/ml und $\beta = -2,0$ Tage, 95% CI -3,3 bis -0,7 für mütterliche PFHpS-Plasmakonzentrationen von ≥ 5 ng/ml. PFHpS war nicht statistisch signifikant mit einem niedrigen Geburtsgewicht (<2.500 g) oder einer Frühgeburt (<37 Wochen) assoziiert.

(Inoue et al., 2019) führten eine Querschnittsstudie zur Exposition gegenüber PFAS und Schilddrüsenhormonen bei 1.366 Frauen aus der Dänischen Nationalen Geburtskohorte durch, die zwischen 1996 und 2002 schwangere Frauen bei ihrem ersten Besuch in der Schwangerenvorsorge aufgenommen hatten. Mütterliche Blutproben wurden im Median nach 8 Schwangerschaftswochen entnommen; der Medianwert von PFHpS im mütterlichen Plasma betrug 0,37 ng/ml. In Analysen, die für Alter, sozioökonomischen Status, Parität, Rauchen, Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft und Geburtsjahr angepasst wurden, fanden die Autoren*Autorinnen keinen Zusammenhang zwischen PFHpS und schilddrüsenstimulierendem Hormon oder freiem Gesamtthyroxin.

(Ernst et al., 2019) untersuchten den Zusammenhang zwischen pränataler PFAS-Exposition und pubertärer Entwicklung bei 445 dänischen Kindern, die zwischen 2000 und 2003 geboren wurden und Teil der Pubertätskohorte oder der dänischen nationalen Geburtskohorte waren. Die mütterlichen Blutproben wurden zwischen 5 und 25 Schwangerschaftswochen (Median 9 Wochen) entnommen; die mediane mütterliche PFHpS-Plasmakonzentration betrug 0,4 ng/ml. Nach Anpassung an die soziale Schicht der Eltern, das Alter der Mutter bei der Menarche und der Entbindung, die Parität, den Body-Mass-Index vor der Schwangerschaft und das Rauchen der Mutter im ersten Trimester berichteten die Autoren*Autorinnen über keine statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen den Tertilen von PFHpS und dem Alter beim Erreichen eines geschlechtsspezifischen kombinierten Indikators für die Pubertät (beschrieben als Tanner-Ratingskala). In zusätzlichen Analysen, die die durchschnittlichen Unterschiede im Alter des Einsetzens spezifischer pubertärer Meilensteine nach Tertilen von PFHpS verglichen, berichteten die Autoren*Autorinnen, dass sich die Brüste bei Mädchen im Durchschnitt in einem früheren Alter (9,05 Monate) für die zweiten (0,30 - 0,42 ng/ml), aber nicht für die dritten (0,43 - 1,52 ng/ml) Tertile der Belastung entwickelten.

(Averina et al., 2021) führten in den Jahren 2010-2011 eine Querschnittsstudie an 940 Jugendlichen in Norwegen durch. Der geometrische Mittelwert von PFHpS betrug 0,14 ng/ml bei

Mädchen und 0,16 ng/ml bei Jungen. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und Ernährungsfaktoren berichteten die Autoren*Autorinnen, dass PFHpS im Serum mit Fettleibigkeit assoziiert war, wobei die Odds Ratios jedoch nicht mit steigenden Quartilen der Exposition zunahmten. Die Autoren*Autorinnen berichteten keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen PFHpS und Serumlipiden oder Bluthochdruck.

(Itoh et al., 2021) führten eine Fallkontrollstudie über die Exposition gegenüber PFAS, einschließlich PFHpS, und Brustkrebs durch. Die Studienpopulation umfasste 401 Fälle und 401 Kontrollen, die zwischen 2001 und 2005 aus vier Krankenhäusern in der Präfektur Nagano, Japan, rekrutiert wurden. Die Kontrollpersonen waren altersmäßig (innerhalb von 3 Jahren) mit den Fällen identisch. PFAS wurden in Serumproben gemessen. Die PFHpS-Belastung wurde in die Kategorien niedrig (<0,09 ng/ml), mittel (0,09 - 0,14 ng/ml) und hoch (0,15 - 2,62 ng/ml) eingeteilt. Unter den Fällen befanden sich 200, 148 und 53 Personen in der niedrigen, mittleren bzw. hohen Gruppe, und unter den Kontrollen waren 153, 138 und 110 Personen in der niedrigen, mittleren bzw. hohen Gruppe. Nach Adjustierung für Alter, Wohnort, BMI, Größe, Menopausen Status, Alter bei der Menopause, Alter bei der ersten Geburt, familiäre Vorbelastung mit Brustkrebs, Rauchen, körperliche Aktivität, Alter bei der Menarche, Anzahl der Geburten, Dauer des Stillens, Alkoholkonsum, Bildung, Serum-PCBs, Ernährungsfaktoren und Jahr der Blutentnahme berichteten die Autoren*Autorinnen, dass das Brustkrebsrisiko mit zunehmender PFHpS-Belastung abnahm (p für Trend 0,029). Das Odds Ratio für Brustkrebs war signifikant niedriger, wenn Fälle und Kontrollen mit hoher PFHpS-Belastung mit denen mit niedriger PFHpS-Belastung verglichen wurden (OR 0,36, 95% CI 0,16-0,84).

13.5 Vorschlag für einen (neuen) Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es konnte kein POD identifiziert werden, der sich als Ausgangspunkt zur Ableitung eines Trinkwasserleitwerts eignen könnte.

14 Toxikologische Bewertung von Perfluornonansulfonsäure (PFNS)

14.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 46 und Tabelle 47 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 46: Chemische Identität von Perfluornonansulfonsäure (PFNS, CAS 68259-12-1)

Name	Perfluornonansulfonsäure
Englischer Name	Perfluorononanesulfonic acid
Akronym	PFNS
Mol. Formel	C ₉ HF ₁₉ O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	550,1
CAS	68259-12-1
EC	Keine Daten

Tabelle 47: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluornonansulfonsäure (PFNS, CAS 68259-12-1)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,84-1,88 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	13,4-183 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	224-251 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	2,0 x 10 ⁻⁴ (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	1,9 x 10 ⁻⁶ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	Keine Daten	
Log Koc	Keine Daten	
Wasserlöslichkeit (mg/l)	2,0 x 10 ⁻⁴ -384 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(mod = modelliert);^a EPISUITE: 4,04 x 10⁻¹⁰ mol/l = 2,0 x 10⁻⁴ mg/l, OPERA Model: 6,98 x 10⁻⁴ mol/l = 384 mg/l.

14.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFNS (Tabelle 48) überprüft. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 48: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFNS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/ Institution	PFNS-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 21 PFAS einschließlich PFNS, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

14.3 Toxikokinetik

14.3.1 Tierdaten

14.3.1.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

14.3.2 Humandaten

14.3.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

14.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

14.4.1 Relevante Tierdaten

14.4.1.1 Neue Daten

14.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

14.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

14.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

14.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

14.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

14.4.2 Relevante Humandaten

14.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

14.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es konnte kein POD identifiziert werden, der sich als Ausgangspunkt zur Ableitung eines Trinkwasserleitwerts eignen könnte.

15 Toxikologische Bewertung von Perfluordecansulfonsäure (PFDS)

15.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 49 und Tabelle 50 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 49: Chemische Identität von Perfluordecansulfonsäure (PFDS, CAS 335-77-3)

Name	Perfluordecansulfonsäure
Englischer Name	Perfluorodecanesulfonic acid
Akronym	PFDS
Mol. Formel	C ₁₀ H _F ₂₁ O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	600,1
CAS	335-77-3
EC	206-401-9

Tabelle 50: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluordecansulfonsäure (PFDS, CAS 335-77-3)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,83-1,93 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	11,6-186 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	224-255 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	0,001 (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	3,4 x 10 ⁻⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	0,14 (mod.)	(Steinle-Darling & Reinhard, 2008)
Log K _{oc}	4,03 (exp.)	(Hunter Anderson et al., 2019)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	1,6 x 10 ⁻⁵ -194 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(exp. = experimentell, mod. = modelliert); a EPISUITE: 2,61 x 10⁻¹¹ mol/l = 1,6 x 10⁻⁵ mg/l, COSMOtherm: -5,39 log mol/l = 2,4 mg/l, OPERA Model: 3,23 x 10⁻⁴ mol/l = 194 mg/l.

15.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFDS (Tabelle 51) überprüft. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 51: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFDS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/ Institution	PFDS-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 21 PFAS einschließlich PFDS, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

15.3 Toxikokinetik

15.3.1 Tierdaten

15.3.1.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

15.3.2 Humandaten

15.3.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

15.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

15.4.1 Relevante Tierdaten

15.4.1.1 Neue Daten

15.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

15.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

15.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

15.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

15.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

15.4.2 Relevante Humandaten

15.4.2.1 Neue Daten

(Spratlen et al., 2020) führten eine Querschnittsstudie zu PFAS und Lipiden im Nabelschnurblut von 222 Mutter-Kind-Paaren aus der World Trade Center Birth Cohort der Columbia University durch, die in den Jahren 2001-2002 rekrutiert wurden. Die mediane PFDS-Konzentration im Nabelschnurblut betrug 0,11 ng/ml. Die PFDS-Belastung wurde in Quartile unterteilt, wobei die Grenzwerte bei 0,09, 0,11 und 0,16 ng/ml lagen. Nach Anpassung für Alter der Mutter, Bildung, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Parität, Rauchen in der Familie, BMI vor der Schwangerschaft, Familienstand, Schwangerschaftsalter und Geschlecht des Kindes wurde ein statistisch signifikanter Trend abnehmender Triglyceride mit zunehmenden Quartilen der PFDS-Exposition festgestellt (p für Trend=0,04). Bei denjenigen mit einer PFDS-Belastung zwischen 0,11 und 0,16 ng/ml wurde ein Rückgang der Triglyceride beobachtet (OR 0,77, 95% CI 0,65-0,91), verglichen mit PFDS<0,11 ng/ml. Die Triglyceride waren jedoch bei den Personen mit der höchsten PFDS-Belastung ($\geq 0,16$ ng/ml) nicht statistisch signifikant verringert (OR 0,89, 95% CI 0,74-1,08). PFDS zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den Gesamtlipiden oder dem Gesamtcholesterin.

15.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es konnte kein POD identifiziert werden, der sich als Ausgangspunkt zur Ableitung eines Trinkwasserleitwerts eignen könnte.

16 Toxikologische Bewertung von Perfluorundecansulfonsäure (PFUnDS)

16.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 52 und Tabelle 53 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 52: Chemische Identität von Perfluorundecansulfonsäure (PFUnDS, CAS 749786-16-1)

Name	Perfluorundecansulfonsäure
Englischer Name	Perfluoroundecanesulfonic acid
Akronym	PFUnDS
Mol. Formel	C ₁₁ HF ₂₃ O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	650,15
CAS	749786-16-1
EC	Keine Daten

Tabelle 53: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluorundecansulfonsäure (PFUnDS, CAS 749786-16-1)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,83 (?)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	168 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	223 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	1,4 x 10 ³ (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	3,4 x 10 ⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	Keine Daten	
Log K _{oc}	Keine Daten	
Wasserlöslichkeit (mg/l)	35,0 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(mod = modelliert),^a OPERA-Modell: 5,38 x 10⁻⁵ mol/l = 35,0 mg/l.

16.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFUnDS (Tabelle 54) überprüft. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 54: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFUnDS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/ Institution	PFUnDS-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 21 PFAS einschließlich PFUnDS, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

16.3 Toxikokinetik

16.3.1 Tierdaten

16.3.1.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

16.3.2 Humandaten

16.3.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

16.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

16.4.1 Relevante Tierdaten

16.4.1.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

16.4.1.1.1 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

16.4.1.1.2 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

16.4.1.1.3 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

16.4.1.1.4 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

16.4.2 Relevante Humandaten

16.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

16.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es konnte kein POD identifiziert werden, der sich als Ausgangspunkt zur Ableitung eines Trinkwasserleitwerts eignen könnte.

17 Toxikologische Bewertung von Perfluordodecansulfonsäure (PFDoDS)

17.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 55 und Tabelle 56 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 55: Chemische Identität von Perfluordodecansulfonsäure (PFDoDS, CAS 79780-39-5)

Name	Perfluordodecansulfonsäure
Englischer Name	Perfluoroundecanesulfonic acid
Akronym	PFDoDS
Mol. Formel	C ₁₂ H _F 25O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	700,16
CAS	79780-39-5
EC	279-259-9

Tabelle 56: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluordodecansulfonsäure (PFDoDS, CAS 79780-39-5)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,83 (?)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	164 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	224 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	1,6 x 10 ³ (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	3,5 x 10 ⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	Keine Daten	
Log Koc	Keine Daten	
Wasserlöslichkeit (mg/l)	23,9 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(mod = modelliert),^a OPERA-Modell: 3,41 x 10⁻⁵ mol/l = 23,9 mg/l.

17.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFDoDS (Tabelle 57) überprüft. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 57: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFBS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/ Institution	PFD _o DS-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 21 PFAS einschließlich PFD _o DS, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

17.3 Toxikokinetik

17.3.1 Tierdaten

17.3.1.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

17.3.2 Humandaten

17.3.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

17.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

17.4.1 Relevante Tierdaten

17.4.1.1 Neue Daten

17.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

17.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

17.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

17.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

17.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

17.4.2 Relevante Humandaten

17.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

17.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es konnte kein POD identifiziert werden, der sich als Ausgangspunkt zur Ableitung eines Trinkwasserleitwerts eignen könnte.

18 Toxikologische Bewertung von Perfluortridecansulfonsäure (PFTrDS)

18.1 Chemische und physikalische Informationen

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 58 und Tabelle 59 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 58: Chemische Identität von Perfluortridecansulfonsäure (PFTrDS, CAS 791563-89-8)

Name	Perfluortridecansulfonsäure
Englischer Name	Perfluorotridecanesulfonic acid
Akronym	PFTrDS
Mol. Formel	C ₁₃ H _F 27O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	750,17
CAS	791563-89-8
EC	Keine Daten

Tabelle 59: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluortridecansulfonsäure (PFTrDS, CAS 791563-89-8)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,83	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	161 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	220 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	3,08 x 10 ³ (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	3,6 x 10 ⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	Keine Daten	
Log Koc	Keine Daten	
Wasserlöslichkeit (mg/l)	54,8 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(mod = modelliert),^a OPERA-Modell: 7,31 x 10⁻⁵ mol/l = 54,8 mg/l.

18.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

In diesem Kapitel werden Höchstwerte für PFTrDS (Tabelle 60) überprüft. Die Daten wurden mit Hilfe einer allgemeinen Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 60: Trinkwasserhöchstwerte, die für PFTrDS oder die Summe der PFAS ermittelt wurden

Land/ Institution	PFTrDS-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Schweden/ Swedish Food Agency	≤ 0,1	Summe von 21 PFAS einschließlich PFTrDS, Trinkwasser-Richtwert	(SFA, 2022)

18.3 Toxikokinetik

18.3.1 Tierdaten

18.3.1.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

18.3.2 Humandaten

18.3.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

18.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

18.4.1 Relevante Tierdaten

18.4.1.1 Neue Daten

18.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

18.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

18.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

18.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

18.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

18.4.2 Relevante Humandaten

18.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

18.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

Es konnte kein POD identifiziert werden, der sich als Ausgangspunkt zur Ableitung eines Trinkwasserleitwerts eignen könnte.

19 Neue toxikologische Erkenntnisse, die die Bewertung der EFSA für PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS beeinflussen könnten

19.1 Hintergrund der EFSA-Bewertung

Im Jahr 2020 veröffentlichte das Gremium für Kontaminanten in der Lebensmittelkette (CONTAM) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine wissenschaftliche Bewertung der Risiken von PFAS in Lebensmitteln für die menschliche Gesundheit. In dieser Bewertung wurde eine Einschätzung für die Summe von vier PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS) vorgenommen, da diese vier PFAS die Hälfte der unteren Grenze der Exposition gegenüber PFAS ausmachen und der verbleibende Beitrag von PFAS mit kurzen Halbwertszeiten stammt und für diese Stoffe ähnliche Wirkungen beobachtet wurden (EFSA, 2020). Daher wurde ein gesundheitsbezogener Richtwert (HBGV) für alle vier PFAS in Summe abgeleitet.

Man kam zu dem Schluss, dass die Auswirkungen auf das Immunsystem als die kritischste Auswirkung für die Risikobewertung angesehen werden, da diese Ergebnisse bei den niedrigsten PFAS-Serumspiegeln beobachtet wurden. Die EFSA betrachtet diese kritische Wirkung als robust, da sie sowohl bei Tieren als auch bei Menschen für PFOS und PFOA ständig beobachtet wurde. Da sich aus den aktuellen Daten keine Potenzfaktoren ableiten lassen, nahm das Gremium als pragmatischen Ansatz gleiche Potenzen für die Auswirkungen dieser vier PFAS auf die Immunfunktionen an. Für diese Wirkung wurde vom CONTAM-Gremium eine tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (TWI) von $4,4 \times 10^{-6}$ mg/kg Körpergewicht/Woche für die Summe der vier PFAS festgelegt, wobei die Akkumulation im Laufe der Zeit berücksichtigt wurde.

Der Ausgangspunkt (POD) für die Ableitung des TWI als HBGV basierte auf epidemiologischen Humanstudien, die eine inverse Korrelation zwischen PFAS-Serumspiegeln bei Kindern und reduzierten Antikörpertitern feststellten. Zwei kritische Studien wurden für die Abweichung berücksichtigt. Die erste Studie, die an fünfjährigen Kindern auf den Färöer-Inseln durchgeführt wurde, zeigte verschiedene Zusammenhänge zwischen den Serumspiegeln einzelner PFAS, aber auch der Summe von PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS, und Antikörpertitern gegen Diphtherie und Tetanus. Für die Summe dieser vier PFAS im Alter von 5 Jahren und die Antikörpertiter gegen Diphtherie im Alter von 7 Jahren wurde eine NOAEC von 27,0 ng/ml ermittelt (Grandjean et al., 2012). Die zweite neuere Studie, die an einjährigen Kindern in Deutschland (hauptsächlich gestillt) durchgeführt wurde, zeigte einen umgekehrten Zusammenhang zwischen den Serumspiegeln von PFOA, aber auch der Summe von PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS, und den Antikörpertitern gegen drei Impfstoffe (Haemophilus influenzae Typ b (Hib), Diphtherie und Tetanus). Für die Summe dieser vier PFAS wurde im Alter von 1 Jahr eine BMDL10 von 17,5 ng/ml ermittelt (Abraham et al., 2020). Dieser BMDL10-Wert wurde als der empfindlichste POD ermittelt.

Ausgehend von diesem Wert wurde mit Hilfe eines PBPK-Modells und unter der Annahme einer 12-monatigen Stillzeit für die Summe aller vier PFAS ein Referenzwert von 0,63 ng/kg Körpergewicht pro Tag für die Aufnahme durch die Mutter berechnet. Diese Aufnahmemenge entspricht einem Serumspiegel von 6,9 ng/ml, wenn die Körperbelastung durch die vier PFAS bei einer 35-jährigen Mutter berücksichtigt wird. Das Gremium verwendete die tägliche Aufnahmemenge von 0,63 ng/kg Körpergewicht pro Tag, um eine gruppentolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (TWI) von 7 Tagen \times 0,63 ng/kg Körpergewicht pro Tag = 4,4 ng/kg Körpergewicht pro Woche für die Summe von PFOA, PFNA, PFHxS und PFOS zu ermitteln.

Der abgeleitete HBGV-Wert wird als schützend angesehen, da eine verminderte Impfreaktion als Risikofaktor für eine Krankheit und nicht als Krankheit betrachtet wird und die Studie auf Säuglingen basierte, die eine gefährdete Bevölkerungsgruppe darstellen. Daher wurden keine zusätzlichen Unsicherheitsfaktoren (UF) für mögliche intraindividuelle Unterschiede als notwendig erachtet. Das Gremium stellte fest, dass dieser TWI auch für die anderen potenziell kritischen Endpunkte (Anstieg des Serumcholesterins, vermindertes Geburtsgewicht und hohe ALT-Serumspiegel) schützend ist, die in dem früheren Gutachten zu PFOS und PFOA (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) et al., 2018).

Zwei Tierstudien über die Auswirkungen von PFAS auf das Immunsystem (G.-H. Dong et al., 2009; Peden-Adams et al., 2008) wurden ebenfalls veröffentlicht. Das Gremium kam jedoch zu dem Schluss, dass die Verwendung von Unsicherheitsfaktoren für Tierdaten zu konservativ ist, da das Alter der Mäuse in diesen Studien eher dem eines Erwachsenen beim Menschen entspricht und daher die epidemiologischen Daten über menschliche Kinder zu realistischeren Werten führen.

19.2 Perfluorooctansäure (PFOA)

19.2.1 Überlegungen der US EPA

Im Rahmen des Regelungsprozesses für die nationale primäre Trinkwasserregulierung für PFOA und PFOS hat die US-Umweltschutzbehörde (EPA) einen Berichtsentwurf über die vorgeschlagenen Ansätze zur Ableitung eines maximalen Schadstoffgehalts (MCLG) für PFOA im Trinkwasser im Jahr 2021 veröffentlicht (US EPA, 2021b). Für die Ableitung der Referenzdosis (RfD) für PFOA, die nicht krebserregend ist, berücksichtigte die US-EPA Studien, die sowohl an Tieren als auch an Menschen durchgeführt wurden und die über Auswirkungen auf das Immunsystem, die Entwicklung, Veränderungen der Serumlipide, hepatische Auswirkungen, endokrine Auswirkungen und reproduktive Auswirkungen berichten. Aus jeder dieser Studien wurden POD-Kandidaten* Kandidatinnen ermittelt und RfD-Werte berechnet, indem Unsicherheitsfaktoren auf die PODs angewandt wurden. Die von der US-EPA verwendeten Unsicherheitsfaktoren waren:

Für die in epidemiologischen Studien beobachteten Auswirkungen auf die Entwicklung und das Immunsystem wurde ein UFA-Wert von 1 angesetzt, da die Informationen zur Dosis-Wirkungsbeziehung aus diesen Studien für den Menschen direkt relevant sind.

Ein Intraspezies-UF (UFH) von 10, um die Variabilität der Reaktionen innerhalb der menschlichen Populationen zu berücksichtigen, da sowohl intrinsische (toxikokinetische, toxikodynamische, genetische, Lebensphase und Gesundheitszustand) als auch extrinsische Faktoren (Lebensstil) die Reaktion auf die Dosis beeinflussen können.

Eine LOAEL-zu-NOAEL-Extrapolation UF (UFL) von 1, da eine BMDL als Grundlage für die Ableitung der POD_{HED} verwendet wird.

Eine UF für die Extrapolation von einer subchronischen zu einer chronischen Expositionsdauer (UFS) von 1 für die Entwicklungsendpunkte, weil die Entwicklungsperiode als ein empfindliches Lebensstadium anerkannt ist, in dem die Exposition während eines Zeitfensters der Entwicklung für die Induktion von Entwicklungseffekten relevanter ist als eine lebenslange Exposition. Eine UFS von 1 wurde auch auf die Immunendpunkte bei Kindern angewandt, da das sich entwickelnde Immunsystem als ein empfindliches Lebensstadium anerkannt ist; daher kann eine Exposition während dieses Zeitfensters als relevanter angesehen werden als eine lebenslange Exposition.

Ein Datenbank-UF (UFD) von 1, um den Mängeln in der Datenbank für PFOA Rechnung zu tragen.

Der von der (US EPA, 2021b) ausgewählte RfD-Entwurf für PFOA betrug $1,5 \times 10^{-9}$ mg/kg-Tag, basierend auf dem kritischen Effekt der verringerten Serum-Anti Tetanus-Antikörperkonzentration bei Kindern (Budtz-Jørgensen & Grandjean, 2018; Grandjean et al., 2012; Grandjean, Heilmann, et al., 2017; Grandjean, Nielsen Flemming, et al., 2017, 2017), was zu der niedrigsten POD_{HED} führte und möglicherweise zu schwerwiegenden klinischen Folgen in einem empfindlichen Lebensstadium (Kinder) führen kann. Daher wird davon ausgegangen, dass der RfD-Entwurf vor allen anderen gesundheitlichen Auswirkungen auf den Menschen schützt. Dieser RfD-Entwurf wurde verwendet, um einen vorläufigen gesundheitlichen Grenzwert von 0,004 ng/l (Teile pro Billion, ppt) für PFOA in Trinkwasser zu entwickeln (US EPA, 2022b). Seit der Veröffentlichung der vorläufigen Gesundheitshinweise im Juni 2022 hat der wissenschaftliche Beirat (Scientific Advisory Board, SAB) der EPA einen Abschlussbericht über seine Prüfung der Berichtsentwürfe zu den vorgeschlagenen Ansätzen für die Ableitung von MCLGs veröffentlicht. Die EPA hat darauf hingewiesen, dass sich die RfD auf der Grundlage der Empfehlungen des SAB ändern kann, um verschiedene kritische Wirkungen, eine Kombination von Ergebnissen für dieselbe kritische Wirkung oder eine RfD auf der Grundlage mehrerer Endpunkte zu berücksichtigen. Unabhängig von der gewählten RfD erwartet die EPA, dass die gesundheitsbezogenen Trinkwasserwerte unter 4 ng/l liegen.

Im Vergleich dazu basiert die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge der EFSA von 0,63 ng/kg/Tag auf einer BMDL10 von 17,5 ng/ml im Serum von Säuglingen und Kindern mit verminderten Antikörpern gegen Diphtherie, Tetanus und Haemophilus influenza Typ b; dies entspricht der Grundlage für die von der EPA vorgeschlagene RfD. Die BMDL10 von 17,5 ng/ml ist jedoch niedriger als die NOAEC von 27 ng/ml aus der Grandjean-Studie, die von der EPA als Grundlage für die RfD verwendet wurde. Mit Hilfe der PBPK-Modellierung wurde der Serumspiegel von 17,5 ng/ml bei Kindern auf eine langfristige mütterliche Exposition von 0,63 ng/kg Körpergewicht/Tag geschätzt. Wird der EPA-Gesundheitsempfehlungswert von 0,004 ng/l in ähnliche Einheiten umgerechnet und dabei von einem täglichen Wasserkonsum für Menschen von 2 l/Tag und einem menschlichen Körpergewicht von 70 kg ausgegangen, so ergibt sich ein Wert von 0,0001 ng/kg/Tag, der 6.000-mal niedriger ist als die von der EFSA festgelegte tolerierbare tägliche Aufnahmemenge von 0,63 ng/kg/Tag. Insgesamt basiert die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge der EFSA auf neueren Daten und berücksichtigt sowohl Benchmark-Modelle als auch PBPK-Modelle, was zu genaueren Schätzungen für den POD führt.

Tabelle 61: Zusammenfassung der für die POD-Ableitung von PFOA identifizierten Studien und Endpunkte von (US EPA, 2021b) (Seite 317ff)

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/Geschlecht	Anmerkungen
Immunsystem	Reduzierte Antikörperkonzentrationen für Diphtherie und Tetanus	(Budtz-Jørgensen & Grandjean, 2018; Grandjean et al., 2012; Grandjean,	Mensch (männliche und weibliche Kinder)	Die Wirkung war groß und stimmte im Allgemeinen mit epidemiologischen Nachweisen für andere Antikörperwirkungen überein. Die BMD-Modellierung wurde von den Studienautoren*Studienautorinnen durchgeführt.

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/Geschlecht	Anmerkungen
		Heilmann, et al., 2017; Grandjean, Nielsen Flemming, et al., 2017); Mittleres Vertrauen		
	Verminderte Immunglobulin M (IgM) Reaktion	(DeWitt Jamie C. et al., 2008; Loveless et al., 2008); Mittleres Vertrauen	C57BL/6N-Mäuse (Weibchen), Crl:CD-1(ICR)BR-Mäuse (Männchen)	Funktionelle Bewertung, die auf eine Immunsuppression hinweist. In mehreren Studien wurden durchgängig immunologische Auswirkungen beobachtet, darunter ein verringertes Milz- und Thymusgewicht, veränderte Immunzellpopulationen und eine verringerte Zellularität von Milz und Thymus.
Entwicklung	Verringertes Geburtsgewicht	(Chu et al., 2020; Govarts et al., 2016; Sagiv et al., 2018; Starling et al., 2017; Wikström et al., 2020); Hohes Vertrauen	Mensch (männliche und weibliche Säuglinge)	Die Wirkung war im Allgemeinen groß und stand im Einklang mit epidemiologischen Nachweisen für andere biologisch verwandte Wirkungen.
	Geringere Überlebensrate der Nachkommen	(Song et al., 2018); Mittleres Vertrauen	Kunming-Mäuse (F1-Männchen und -Weibchen)	Die Wirkung wurde in mehreren Studien und bei verschiedenen Tierarten durchgängig beobachtet. Unterstützt wird dies durch den pränatalen Verlust, der in (Lau et al., 2006; Wolf et al., 2007) beobachtet wurde.

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/Geschlecht	Anmerkungen
	Verringertes fetales Körpergewicht	(Li et al., 2018); Mittleres Vertrauen	Kunming-Mäuse (F1-Männchen und -Weibchen)	Diese Wirkung wurde in mehreren Studien und bei verschiedenen Tierarten durchgängig beobachtet: (Lau et al., 2006; Wolf et al., 2007) (J. L. Butenhoff, Kennedy, Frame, et al., 2004). Man beachte, dass die Abnahme des mütterlichen Körpergewichts nicht weiter berücksichtigt wurde, da das verringerte fötale Körpergewicht ein potenzieller Störfaktor sein könnte und ein empfindlicherer Effekt ist.
	Entwicklungswerte für die Brustdrüse	(Macon et al., 2011); Mittleres Vertrauen	CD-1-Mäuse (F1-Weibchen)	Die Wirkung wurde bei niedrigen Dosen beobachtet, wobei es keine NOAEL-Studie gibt.
	Verzögerte Zeit bis zur Augenöffnung	(Lau et al., 2006); Mittleres Vertrauen	CD-1-Mäuse (F1-Männchen und -Weibchen)	Effekt auch beobachtet in (Wolf et al., 2007); allerdings waren diese Daten nicht für eine BMD-Modellierung geeignet.
	Vermehrte Plazentaläsionen	(Blake et al., 2020); Mittleres Vertrauen	CD-1-Mäuse (elterliche Weibchen)	Der histopathologische Nachweis einer Plazentaschädigung wurde über Veränderungen des Plazentagewichts gestellt, die in (Blake et al., 2020; W. Jiang et al., 2020) beobachtet wurden.
Serum-Lipid	Erhöhtes Gesamtcholesterin	(Z. Dong et al., 2019); Mittleres Vertrauen	Mensch (männlich und weiblich)	Die BMD-Modellierung wurde von den Studienautoren*Studienautorinnen durchgeführt.
Hepatisch	Nekrose (fokal, einzelne Zelle, beides) in der Leber	(Loveless et al., 2008); Mittleres Vertrauen, (NTP, 2020a); Hohes	CrI:CD-1(ICR)BR-Mäuse (männlich), Sprague-Dawley-Ratten (männlich)	Die Wirkung wurde von anderen Leberläsionen begleitet, einschließlich zytoplasmatischer Veränderungen und Apoptose. Weibliche Tiere scheinen weniger empfindlich zu sein. Nekrotische Leberzellen

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/Geschlecht	Anmerkungen
		Vertrauen		wurden auch bei männlichen Mäusen beobachtet in (Crebelli et al., 2019) und bei trächtigen Muttertieren in (Blake et al., 2020). Die Wirkung wird außerdem durch Veränderungen der ALT-Serumspiegel bei Tieren und Menschen unterstützt.
Endokrin	Erhöhtes TSH	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratte (weiblich)	Die Wirkung wurde bei niedrigen Dosen bei weiblichen Ratten beobachtet und wird durch suggestive Hinweise auf erhöhte TSH-Werte in der epidemiologischen Literatur unterstützt. Bei weiblichen Ratten wurde eine Verringerung des freien T4 und des Gesamt-T4 beobachtet, allerdings nur in der Gruppe mit der höchsten Dosis. Dieser Effekt wurde bei den männlichen Tieren nicht berücksichtigt, da die Wirkung bei Ratten abnahm (NTP, 2019) und bei Affen zunahm (J. Butenhoff et al., 2002). Die Veränderungen von FT4 waren bei männlichen Tieren empfindlicher als TSH und werden im Folgenden näher betrachtet.
	Verringertes freies T4	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten (männlich)	Die Wirkung war im Allgemeinen groß und wurde bei Männchen in mehreren Studien und bei verschiedenen Tierarten durchgängig beobachtet. Die Abnahme des freien und des Gesamt-T4 steht im Einklang mit einer Hypothyroxinämie, da weder ein kompensatorischer Anstieg des TSH noch Anzeichen für eine histopathologische Veränderung der Schilddrüse festgestellt wurden. Bei weiblichen Ratten wurde ebenfalls eine Verringerung von FT4 beobachtet, die sich jedoch auf eine hohe Dosis

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/Geschlecht	Anmerkungen
				beschränkte, während TSH empfindlicher war.
Fortpflanzung	Verminderte Anzahl von Leydig-Zellen	(Song et al., 2018); Mittleres Vertrauen	Kunming-Mäuse (männlich)	Die Wirkung wird zu einem späteren Zeitpunkt (PND70) beobachtet und geht mit einem Rückgang des Testosterons einher. Unterstützt durch Belege für vermindertes Testosteron und veränderte Spermienparameter, die bei Tieren und Menschen beobachtet wurden.
	Erhöhte Dauer der Brunst	(Y. Zhang et al., 2020); Mittleres Vertrauen	ICR-Mäuse (weiblich)	Wirkung auch bei weiblichen Ratten beobachtet (NTP, 2019), allerdings bei höheren Dosen. Unterstützt durch Hinweise auf eine veränderte Eierstockphysiologie bei Mäusen und gemischte Hinweise auf eine verminderte weibliche Fruchtbarkeit beim Menschen.

19.2.2 Identifizierte Studien, die die Bewertung der EFSA ändern könnten

19.2.2.1 Jüngste toxikologische Studien

Das Projektteam hat 12 relevante *in-vivo*-Studien identifiziert, die nach der EFSA-Bewertung (ab 2020) veröffentlicht wurden und in Tabelle 62 zusammengefasst sind. Dennoch wird keine der *In-vivo*-Studien den von der EFSA ermittelten TWI-Wert ändern, da der von der EFSA ermittelte TWI-Wert auf Humandaten beruht und die Exposition gegenüber PFOA in diesen Tierstudien viel höher ist als in der menschlichen Bevölkerung zu erwarten.

Tabelle 62: Zusammenfassung neuerer toxikologischer Studien nach Exposition gegenüber PFOA

Name der Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphase/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
(Blake et al., 2020)	CD-1-Mäuse (elterliche Weibchen)	Verabreichung über die Magensonde bei CD-1-Mäusen in der Schwangerschaft von GD1,5-GD11,5 oder	Schwangere/ Weibchen	0, 1, 5 mg/kg Körpergewicht / Tag	Vermehrte Plazentaschäden bei 5 mg/kg/Tag

Name der Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphase/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
		17,5 (Muttertiere)			
(NTP, 2020a, 2020b)	Sprague Dawley Ratten	16-wöchige und 2-jährige Hsd:Sprague Dawley SD-Ratten-Fütterungsstudie , mit und ohne perinatale Exposition	Zeitlich begattetes Weibchen; F ₁ nach der Entwöhnung/ männlich und weiblich	Männliche Tiere nach der Entwöhnung: 0, 20, 40 oder 80 ppm Weibliche Tiere nach der Entwöhnung: 0, 300 oder 1000 ppm Perinatale/nach der Entwöhnung lebende männliche Tiere: 0/0, 0/150, 150/150, 0/300 oder 300/300 ppm Perinatale/nach der Entwöhnung lebende weibliche Tiere: 0/0, 0/300, 150/300, 1/1000 oder 300/1000 ppm	Männlich: Erhöhte Inzidenz von hepatozellulären Neoplasmen und Azinuszellneoplasmen der Bauchspeicheldrüse. Weiblich: erhöhtes Auftreten von Adenomen oder Adenomen der Azinuszellen der Bauchspeicheldrüse (kombiniert)
(Cope et al., 2021)	CD-1-Mäuse	Trächtige Mäuse, die über die Magensonde am GD1,5 bis 17,5 exponiert wurden; die Nachkommen wurden von der Entwöhnung bis zur Nekropsie im Alter von 6 oder 18 Wochen mit fettreicher oder fettarmer Nahrung ernährt	Schwangere/ weiblich	0, 0,1, 1,0 mg/kg Körpergewicht / Tag	Ungünstige Stoffwechselergebnisse
(Endirlik et al., 2022)	Balb/c Mäuse	Tägliche Verabreichung über eine	10 Wochen alt/männlich	0, 15 oder 30 mg/kg	Verringertes Körpergewicht;

Name der Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphase/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
		Schlundsonde für 10 Tage		Körpergewicht / Tag	Zunahme des relativen Gehirns und Lebergewichte; Lipidperoxidation und reduzierte Glutathionperoxidase (GPx)-Aktivität im Gehirn; Veränderungen in GSH-Gehalt, GPx-, Superoxiddismutase- (Cu-Zn SOD) und Katalase- (CAT) Aktivitäten im Lebergewebe
(Guo, Zhang, et al., 2021)	BALB/c-Mäuse	Tägliche Verabreichung über eine Schlundsonde für 28 Tage	6 bis 8 Wochen alt/männlich	0, 0,4, 2 oder 10 mg/kg Körpergewicht / Tag	Vermindertes Milzgewicht (2 und 10 mg/kg Körpergewicht/ Tag)
(W. Jiang et al., 2020)	Kunming-Mäuse	Tägliche Schluckdosis von GD1 bis GD 13	Schwangere/weiblich	0, 2,5, 5 oder 10 mg/kg Körpergewicht / Tag	Verringertes Gewicht der Plazenta und interstitielles Ödem der Plazenta
(NTP, 2020b)	Sprague Dawley Ratte	Verabreicht als Diät für 2 Jahre	F ₁ nach der Entwöhnung/ männlich	0, 15,6, 15,8, 31,7 oder 32,1 mg/kg Körpergewicht / Tag	Signifikant erhöhte Inzidenz von Leber- und Bauchspeicheldrüsentumoren
(NTP, 2020b)	Sprague Dawley Ratte	Verabreicht als Diät für 2 Jahre	F _{1p} ost absetzend/ weiblich	0, 29,6, 98,6 oder 104,4 mg/kg Körpergewicht / Tag	Keine signifikante Zunahme von Tumoren
(Peng et al., 2022)	BALB/c-Mäuse	Tägliche Schluckdosis für 28 Tage	6 Wochen alt/männlich	0, 1, 5, 10 oder 20 mg/kg Körpergewicht / Tag	Verringertes Testosteron bei allen Dosen
(L. Shi et al., 2020)	C57BL/6J-Mäuse	Tägliche Schluckdosis für 5 Wochen	8 Wochen alt/männlich	0, 0,5, 1 oder 3 mg/kg Körpergewicht / Tag	Verringertes Körpergewicht; Entzündungen in Darm und Gehirn
(G. Wang et al., 2021)	C57BL/6J-Mäuse	Tägliche Verabreichung für 14 Tage oder 30 Tage	6 Wochen alt/männlich	0, 3 oder 30 mg/kg Körpergewicht / Tag (14 Tage)	Subakute und subchronische Exposition führte zu Leberentzündungen, einer gestörten

Name der Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphase/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
(Yang et al., 2022)	CD-1 Mäuse	Tägliche Verabreichung über 10 Tage	Junge ausgewachsene/ weiblich	0, 2,5 oder 5 mg/kg Körpergewicht / Tag (30 Tage) 0, 5, 10 oder 20 mg/kg Körpergewicht / Tag	antioxidativen Homöostase und histologischen Anomalien der Leber mit Hepatomegalie Signifikante Abnahme des Lebergewichts bei 5, 10 und 20 mg/kg Körpergewicht/Tag; Signifikante Zunahme der Anzahl der Antralfollikel bei 10 mg/kg Körpergewicht/Tag; Signifikante Abnahme der Anzahl der Primordialfollikel bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag; Signifikante Zunahme der Anzahl der präantralen und antralen Follikel bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag; Signifikante Zunahme des Testosterons bei 1 mg/kg Körpergewicht/Tag; Signifikante Abnahme von Progesteron und Pregnenolon bei 5 mg/kg Körpergewicht

19.2.2.2 Neuere epidemiologische Studien

Zu den epidemiologischen Studien über PFOA, die den von der EFSA entwickelten TWI-Wert möglicherweise ändern könnten, gehören Studien, die (1) einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang für eine schädliche Wirkung berichteten und (2) die schädliche Wirkung bei PFOA-Konzentrationen unter etwa 30 ng/ml beobachtet haben. Dieser Wert ist konservativ, da 30 ng/ml die ungefähre Konzentration der NOAEC ist, die mit verringerten Impfstoff-Antikörpern gegen Hib für die Summe der vier PFAS: PFOA, PFOS, PFNA und PFHxS in Verbindung gebracht wird (dargestellt in Anhang K der EFSA 2020 unter Analyse der Daten von (Abraham et al., 2020)) und ähnlich wie die NOAEC von 27 ng/ml für die Summe der vier PFAS ist, die auf Informationen von (Grandjean et al., 2012) basiert. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien, die diese Kriterien erfüllen, sind im Folgenden und in Tabelle 63 zusammengefasst. Allerdings wäre eine weitere Modellierung ähnlich dem EFSA-Ansatz erforderlich, um zu prüfen, wie diese Studienergebnisse den von der EFSA entwickelten TWI beeinflussen könnten. Unabhängig davon wurden epidemiologische Studien, die PFOA-Werte log-transformierten und Risikoschätzungen pro Einheit log-transformierten PFOAs vorlegten,

hier nicht berücksichtigt. Diese Studien erfordern eine Rücktransformation der log-Werte und zusätzliche Analysen zur Bewertung der Form der Dosis-Wirkungs-Funktion, um einen POD unter Verwendung einer NOAEC oder LOAEC zu ermitteln oder um auf andere Weise eine Benchmark-Dosis zu berechnen.

(Shearer et al., 2021) führten eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie durch, um PFAS im Serum und das Risiko eines Nierenzellkarzinoms zu untersuchen. Insgesamt 324 Fälle und 324 Kontrollen, die hinsichtlich des Alters bei der Aufnahme, des Geschlechts, der Rasse/ethnischen Zugehörigkeit, des Studienzentrums und des Jahres der Blutentnahme übereinstimmten, wurden aus dem Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial identifiziert, einer Studie mit 55-74-jährigen Erwachsenen aus 10 US-Städten, die zwischen 1993 und 2001 rekrutiert wurden. Bei den Kontrollen betrug der bereinigte geometrische Mittelwert von PFOA im Serum 4,0 ng/ml bei Frauen und 4,5 ng/ml bei Männern; die geometrischen Mittelwerte wurden für Alter, Zentrum, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index, Bluthochdruck, Tabakkonsum, vorangegangenen Gefrier-Tau-Zyklus und Jahr der Blutentnahme bereinigt. In logistischen Regressionsmodellen wurde PFOA in die Kategorien $<4,0$, $\geq 4,0-5,5$, $>5,5-7,3$ und $>7,3-27,2$ ng/ml eingeteilt. Nach Anpassung an den Body-Mass-Index, Rauchen, Bluthochdruck in der Vorgeschichte, die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, den vorangegangenen Gefrier-Tau-Zyklus und das Jahr der Blutentnahme berichteten die Autoren*Autorinnen über eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Nierenzellkarzinom im zweiten, dritten und vierten Quartil der PFOA-Exposition im Vergleich zum ersten Quartil. Dieser Zusammenhang erreichte im zweiten oder dritten Quartil keine statistische Signifikanz; im vierten Quartil betrug das Odds Ratio 2,63 (95% CI 1,33-5,20). Der p-Trend für ein erhöhtes Risiko über die Quartile hinweg war statistisch signifikant ($p=0,007$).

(Souza et al., 2020) führten eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie innerhalb der brasilianischen Ribeirao Preto and Sao Luiz Birth Cohort Study-Kohorte durch, bei der schwangere Frauen zwischen 2010 und 2011 zwischen 22 bis 26 Schwangerschaftswochen rekrutiert wurden. Aus dieser größeren Kohorte identifizierten die Autoren*Autorinnen 63 Fälle von Kindern mit einem fötalen Wachstumsverhältnis $<0,85$ und 189 angepasste Kontrollen. Die im zweiten Trimester gemessene mediane PFOA-Konzentration im Vollblut betrug 0,20 ng/ml, und die in den Analysen verwendeten Expositions-Cut-Points basierten auf der Exposition in den Fällen (0,07, 0,16 und 0,22 ng/ml). Nach Anpassung für Frühgeburt, Parität, mütterliche Bildung, sozioökonomischen Status, BMI vor der Schwangerschaft und Rauchen während der Schwangerschaft berichteten die Autoren*Autorinnen über eine höhere Wahrscheinlichkeit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, die mit dem höchsten Quartil der PFOA-Exposition im Vergleich zum niedrigsten Quartil assoziiert war (OR 2,81, 95% CI 1,12-7,05). Obwohl die Assoziationen, die im zweiten und dritten Expositionsquartil beobachtet wurden, keine statistische Signifikanz erreichten, war der p-Wert für den Trend über die Expositionsquartile hinweg statistisch signifikant ($p=0,0134$).

(Spratlen et al., 2020) führten eine Querschnittsstudie über PFAS und Lipide im Nabelschnurblut von 222 Mutter-Kind-Paaren aus der WTC-Geburtskohorte der Columbia University durch, die 2001-2002 rekrutiert wurden. Die mediane PFOA-Konzentration im Nabelschnurblut betrug 2,46 ng/ml; die Exposition wurde in Quartile eingeteilt, wobei die Grenzwerte bei 1,77, 2,46 und 3,24 ng/ml lagen. Nach Anpassung für Alter der Mutter, Bildung, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Parität, Rauchen in der Familie, BMI vor der Schwangerschaft, Familienstand, Schwangerschaftsalter und Geschlecht des Kindes zeigte das dritte Quartil der PFOA-Exposition eine Assoziation mit erhöhten Gesamtlipiden im Nabelschnurblut (geometrisches Mittelverhältnis 1,10, 95% CI 1,01-1,19) im Vergleich zum ersten Quartil, mit einem statistisch signifikanten Trend zu erhöhten Gesamtlipiden mit steigenden Quartilen der PFOA-Exposition

(p-Trend=0,04). In ähnlicher Weise zeigte das vierte Quartil von PFOA eine Assoziation mit erhöhten Triglyceriden im Nabelschnurblut im Vergleich zum ersten Quartil (geometrisches Mittelverhältnis 1,33, 95% CI 1,13-1,57); Assoziationen im zweiten und dritten Quartil erreichten keine statistische Signifikanz, aber der p-Wert für den Trend über ansteigende Expositionsquartile war statistisch signifikant (p=0,001).

(Liao et al., 2020) führten eine Querschnittsanalyse der PFAS-Belastung und des Bluthochdrucks bei 6.967 erwachsenen Teilnehmenden der US-amerikanischen NHANES-Studie zwischen 2003 und 2012 durch. Der Medianwert des PFOA-Serums in dieser Population lag bei 3,33 ng/ml; die Expositions-kategorien waren $\leq 2,5$ ng/ml, $> 2,5$ ng/ml bis $\leq 4,4$ ng/ml und $> 4,4$ ng/ml. In einem Modell, das für Alter, Geschlecht, Bildung, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Diabetes, Alkoholkonsum, Tabakkonsum, BMI, Taillenumfang, Hämoglobin, Gesamtcholesterin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Natrium-, Kalium- und Kalziumzufuhr angepasst wurde, war die höchste PFOA-Expositionsgruppe mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck verbunden (OR 1,32, 95% CI 1,13-1,54). Obwohl die Assoziation in der mittleren Expositionsgruppe keine statistische Signifikanz erreichte, war der p-Wert für den Trend über ansteigende Kategorien hinweg statistisch signifikant (p \leq 0,001).

(Chang et al., 2022) führten eine Kohortenstudie zur mütterlichen PFAS-Exposition und zur Messung des fötalen Wachstums bei 426 schwangeren Frauen durch, die an der Emory University African American Vaginal, Oral, and Gut Microbiome in Pregnancy Study teilnahmen, die von 2014 bis 2018 Teilnehmerinnen im Alter von 18 bis 40 Jahren in Atlanta, GA, rekrutierte. Der Medianwert von PFOA im Serum, gemessen zwischen 8 und 14 Schwangerschaftswochen, lag bei 0,71 ng/ml; die Expositionsquartile in den Analysen waren $< 0,45$, 0,45-0,71, 0,71-1,07 und 1,07-4,42 ng/ml. Säuglinge unterhalb der 10^{ten} Perzentile für ihr Gestationsalter wurden als SGA-Geburten (small for gestational age) betrachtet. Nach Anpassung an das Geschlecht des Säuglings und das Alter der Mutter, Bildung, BMI, Parität, Tabak- und Marihuana Konsum berichteten die Autoren*Autorinnen, dass das zweite, dritte und vierte Quartil von PFOA alle mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von SGA im Vergleich zum ersten Quartil verbunden waren (zweites Quartil OR 2,22, 95% CI 1,10-4,50; drittes Quartil OR 2,44, 95% CI 1,21-4,92; viertes Quartil OR 2,23, 95% CI 1,10-4,54). Der p-Wert für den Trend zwischen den Expositionsquartilen war auf dem 0,05-Niveau nicht statistisch signifikant (p=0,06).

(Jensen et al., 2022) führten eine Querschnittsanalyse der PFAS-Belastung und der Schilddrüsenhormone bei 1.007 schwangeren Frauen durch, die an der Odense-Kinder Kohortenstudie teilnahmen. Die Teilnehmerinnen wurden ursprünglich zwischen 2010 und 2012 in Dänemark während ihrer frühen Schwangerschaft rekrutiert. Serum-PFOA und Schilddrüsenhormone wurden im Median bei 12 Schwangerschaftswochen gemessen; der Medianwert von Serum-PFOA in dieser Population betrug 1,67 ng/ml, und die in den Analysen verwendeten Expositions-kategorien waren 0,26-1,11, 1,11-1,67, 1,67-2,35 und 2,35-10,12 ng/ml. Nach Anpassung für Alter, Parität und Bildung berichteten die Autoren*Autorinnen über einen Zusammenhang zwischen der höchsten Kategorie von PFOA im Serum und einem Anstieg der Konzentration von freiem Thyroxin im Serum um 2,74 % im Vergleich zur ersten Kategorie ($\beta=2,74$, 95% CI 0,26-5,28). Obwohl die Assoziationen in der zweiten und dritten Kategorie keine statistische Signifikanz erreichten, war der p für den Trend über die Kategorien hinweg statistisch signifikant (p \leq 0,01).

Tabelle 63: Zusammenfassung neuerer epidemiologischer Studien nach Exposition gegenüber PFOA

Referenz	Ergebnis	Konzentration im Serum (ng/ml)
(Shearer et al., 2021)	648 Erwachsene, 1993-2001, Vereinigte Staaten Erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Nierenzellkarzinoms OR 2,63 (95% CI 1,33-5,20)	Bereinigtes geometrisches Mittel, 4,0 (Frauen), 4,5 (Männer) >7,3-27,2 (4 th Quartil) im Vergleich zu <4,0 (1 st Quartil)
(Souza et al., 2020)	252 Mutter-Kind-Paare, 2010-2011, Brasilien Erhöhte Wahrscheinlichkeit einer intrauterinen Wachstumsbeschränkung OR 2,81 (95% CI 1,12-7,05)	Mütterliches PFOA, Median, 0,2 (zweites Trimester) >0,22 (4 th Quartil) im Vergleich zu <0,07 (1 st Quartil)
(Spratlen et al., 2020)	222 Mutter-Kind-Paare, 2001-2002, Vereinigte Staaten Erhöhte Gesamtlipide und Triglyceride im Nabelschnurblut Anstieg der Gesamtfette um 10 %, 95% CI 1% bis 19 %; 33%iger Anstieg der Triglyceride, 95% CI 13% bis 57%	Nabelschnurblut, Median, 2,46 >3,24 (4 th Quartil) im Vergleich zu <1,77 (1 st Quartil)
(Liao et al., 2020)	6.967 Erwachsene, NHANES, 2003-2012, Vereinigte Staaten Erhöhte Wahrscheinlichkeit von Bluthochdruck OR 1,32 (95% CI 1,13-1,54)	Median, 3,33 >4,4 (4 th Quartil) im Vergleich zu ≤2,5 (1 st Quartil)
(Chang et al., 2022)	426 schwangere Frauen, 2014-2018, Vereinigte Staaten Erhöhte Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind im kleinen Gestationsalter (SGA) geboren wird OR 2,23 (95% 1,10-4,54)	Mütterliches PFOA, Median, 0,71 (8-14 Schwangerschaftswochen) 1,07-4,42 (4 th Quartil) im Vergleich zu <0,45 (1 st Quartil)
(Jensen et al., 2022)	1007 schwangere Frauen, rekrutiert 2010-2012, Dänemark 2,74% Anstieg der Konzentration von freiem Thyroxin (FT4) im Serum, 95% CI 0,26% bis 5,28%	Median, 1,67 2,35-10,12 (4 th Quartil) im Vergleich zu 0,26-1,11 (1 st Quartil)

19.3 Perfluorononansäure (PFNA)

19.3.1 Identifizierte Studien, die die Bewertung der EFSA ändern könnten

19.3.1.1 Jüngste toxikologische Studien

Im Rahmen dieses Projekts wurde eine relevante In-vivo-Studie identifiziert, die nach der EFSA-Bewertung im Jahr 2020 veröffentlicht wurde, und die Ergebnisse sind in Tabelle 64 zusammengefasst. Die Studie zur Entwicklungstoxizität (Y. Zhang et al., 2021) liefert keine neuen Informationen für die Sicherheitsbewertung der EFSA, daher würde diese Studie den vom Gremium ermittelten TWI nicht ändern. In der EFSA-Bewertung wurden Studien zur Entwicklungstoxizität mit ähnlichen bzw. niedrigeren Dosen berichtet. Die derzeitige TWI der EFSA von 4,4 ng/kg Körpergewicht/Woche würde auch vor den beobachteten entwicklungstoxischen Wirkungen schützen. Darüber hinaus werden auf der Grundlage der EFSA-Sicherheitsbewertung epidemiologische Humandaten für die Ableitung von HBGVs für PFAS bevorzugt.

Tabelle 64: Zusammenfassung neuerer toxikologischer Studien nach Exposition gegenüber PFNA

Studie Name	Arten	Design der Studie	Lebensphase/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
(Y. Zhang et al., 2021)	Mäuse, ICR	Studie zur Entwicklungstoxizität. Exposition vom 1. bis 18. Schwangerschaftstag	Erwachsene weibliche Mäuse	0,5 oder 3 mg/kg Körpergewicht/Tag	Muttertiere, denen 3 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht wurden, zeigten eine Zunahme des Lebergewichts und der hepatischen FGF21-Synthese durch PPARa-Aktivierung, und ihre weiblichen Nachkommen (PFNA-Mäuse) zeigten eine Zunahme des Lebergewichts und der hepatischen FGF21-Synthese vom ersten postnatalen Tag (PND) bis zum PND21, was durch die Verabreichung des PPARa-Antagonisten GW6471 von PND1-14 korrigiert wurde

19.3.1.2 Neuere epidemiologische Studien

Zu den epidemiologischen Studien über PFNA, die den von der EFSA entwickelten TWI-Wert möglicherweise ändern könnten, gehören Studien, die (1) einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang für eine schädliche Wirkung berichteten und (2) die schädliche Wirkung bei PFNA-Konzentrationen unter etwa 30 ng/ml beobachteten. Dieser Wert ist konservativ, da 30 ng/ml die ungefähre Konzentration der NOAEC ist, die mit verringerten Impfstoff-Antikörpern gegen Hib für die Summe der vier PFAS: PFOA, PFOS, PFNA und PFHxS, in Verbindung gebracht

wird (dargestellt in Anhang K der EFSA 2020 unter Analyse der Daten von (Abraham et al., 2020)) und ist ähnlich wie die NOAEC von 27 ng/ml für die Summe der vier PFAS, die auf Informationen von (Grandjean et al., 2012) basiert. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien, die diese Kriterien erfüllen, sind unten und in Tabelle 65 zusammengefasst. Allerdings wäre eine weitere Modellierung ähnlich dem EFSA-Ansatz erforderlich, um zu prüfen, wie diese Studienergebnisse den von der EFSA entwickelten TWI beeinflussen könnten. Unabhängig davon wurden epidemiologische Studien, die PFNA-Werte log-transformierten und Risikoschätzungen pro Einheit log-transformierter PFNA vorlegten, hier nicht berücksichtigt. Diese Studien erfordern eine Rücktransformation der log-Werte und zusätzliche Analysen zur Bewertung der Form der Dosis-Wirkungs-Funktion, um einen POD unter Verwendung einer NOAEC oder LOAEC zu ermitteln oder um auf andere Weise eine Benchmark-Dosis zu berechnen.

(Liao et al., 2020) führten eine Querschnittsanalyse der PFAS-Belastung und des Bluthochdrucks bei 6.967 erwachsenen Teilnehmenden der US-amerikanischen National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) zwischen 2003 und 2012 durch. Der Median des PFNA-Serumspiegels in dieser Population lag bei 1,10 ng/ml; die Expositionskategorien waren $\leq 0,85$ ng/ml, $>0,85$ ng/ml bis $\leq 1,40$ ng/ml und $>1,40$ ng/ml. In einem Modell, das für Alter, Geschlecht, Bildung, Rasse/ethnische Zugehörigkeit, Diabetes, Alkoholkonsum, Tabakkonsum, BMI, Taillenumfang, Hämoglobin, Gesamtcholesterin, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, Natrium-, Kalium- und Kalziumzufuhr angepasst wurde, war die höchste PFNA-Expositionsgruppe mit einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck verbunden (OR 1,18, 95% CI 1,01-1,37). Obwohl die Assoziation in der mittleren Expositionsgruppe keine statistische Signifikanz erreichte, war der *p*-Wert für den Trend über ansteigende Kategorien hinweg statistisch signifikant ($p \leq 0,034$).

(Chang et al., 2022) führten eine Kohortenstudie zur mütterlichen PFAS-Exposition und fötalen Wachstumsmessungen bei Kindern von 426 schwangeren Frauen durch, die an der Emory University African American Vaginal, Oral, and Gut Microbiome in Pregnancy Study teilnahmen, die von 2014 bis 2018 Teilnehmerinnen im Alter von 18 bis 40 Jahren in Atlanta, GA, rekrutierte. Der Medianwert der PFNA im Serum, gemessen zwischen 8 und 14 Schwangerschaftswochen, lag bei 0,27 ng/ml; die Expositionsquartile in den Analysen waren $< \text{LOD}$ -0,16, 0,16-0,27, 0,27-0,42 und 0,42-2,27 ng/ml. Säuglinge unterhalb der 10^{ten} Perzentile für ihr Gestationsalter wurden als SGA-Geburten (small for gestational age) betrachtet. Nach Anpassung an Alter, Bildung, BMI, Parität, Tabak- und Marihuana Konsum und Geschlecht des Kindes berichteten die Autoren*Autorinnen, dass das zweite, dritte und vierte Quartil der PFNA im Vergleich zum ersten Quartil mit einem erhöhten SGA-Risiko verbunden war. Die Assoziationen im zweiten und dritten Quartil erreichten keine statistische Signifikanz; im vierten Quartil betrug die OR 2,22 (95% CI 1,12-4,38). Der *p*-Wert für den Trend über die Expositionskategorien hinweg war statistisch signifikant ($p=0,04$).

(Jensen et al., 2022) führten eine Querschnittsanalyse der PFAS-Belastung und der Schilddrüsenhormone bei 1.007 schwangeren Frauen durch, die an der Odense-Kinder Kohortenstudie teilnahmen. Die Teilnehmerinnen wurden ursprünglich zwischen 2010 und 2012 in Dänemark während ihrer frühen Schwangerschaft rekrutiert. Serum-PFNA und Schilddrüsenhormone wurden im Median bei 12 Schwangerschaftswochen gemessen; der Medianwert der Serum-PFNA in dieser Population betrug 0,64 ng/ml, und die in den Analysen verwendeten Expositionskategorien waren 0,26-1,11, 1,11-1,67, 1,67-2,35 und 2,35-10,12 ng/ml. [Es ist zu beachten, dass diese Kategorien die gleichen sind, wie die für PFOA angegebenen und nicht mit dem Median für PFNA übereinstimmen; diese Grenzwerte könnten ein Tippfehler in Tabelle 3 sein]. Nach Anpassung für Alter, Parität und Bildung berichteten die

Autoren*Autorinnen über einen Zusammenhang zwischen der höchsten Kategorie von PFNA im Serum und einem Anstieg der Konzentration von freiem Thyroxin im Serum um 2,42 % im Vergleich zur ersten Kategorie ($\beta=2,42$, 95% CI 0,13-4,77). Obwohl die Assoziationen in der zweiten und dritten Kategorie keine statistische Signifikanz erreichten, war der p für den Trend über die Kategorien hinweg statistisch signifikant ($p \leq 0,01$).

(Zeeshan et al., 2021) führten eine Querschnittsanalyse von 1.045 chinesischen Erwachsenen im Alter von ≥ 35 Jahren durch, die 2015-2016 im Rahmen des Isomers of C8 Health Project rekrutiert wurden. Der Medianwert von PFNA im Serum betrug 1,44 ng/ml; die Grenzwerte für das Expositionsquartil lagen bei 0,98, 1,44 und 2,16 ng/ml. Nach Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Einkommen, Bildung, Rauchen, Alkohol und Verzehr von Meeresfrüchten berichteten die Autoren*Autorinnen über eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, an Diabetes zu erkranken, bei denjenigen, die einer PFNA-Belastung von $\geq 2,16$ ng/ml ausgesetzt waren, im Vergleich zu denjenigen, die $< 0,98$ ng/ml ausgesetzt waren (OR 5,78, 95% CI 3,13-10,69). Obwohl die Assoziationen im zweiten und dritten Expositionsquartil keine statistische Signifikanz erreichten, war der p für den Trend über die Quartile hinweg statistisch signifikant ($p \leq 0,001$).

Tabelle 65: Zusammenfassung neuerer epidemiologischer Studien nach Exposition gegenüber PFNA

Referenz	Suche nach	Konzentration im Serum (ng/ml)
(Liao et al., 2020)	6.967 Erwachsene, NHANES, 2003-2012, Vereinigte Staaten Erhöhte Wahrscheinlichkeit von Bluthochdruck OR 1,18 (95% CI 1,01-1,37)	Median, 1,10 >1,40 (4 th Quartil) im Vergleich zu $\leq 0,85$ (1 st Quartil)
(Chang et al., 2022)	Säuglinge von 426 schwangeren Frauen, 2014-2018, Vereinigte Staaten Erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein kleines Gestationsalter (SGA) OR 2,22 (95% CI 1,12-4,38)	Mütterliche PFNA, Median, 0,27 (8-14 Schwangerschaftswochen) 0,42-2,27 (4 th Quartil) im Vergleich zu $< \text{LOD}$ -0,16 (1 st Quartil)
(Jensen et al., 2022)	1.007 schwangere Frauen, rekrutiert 2010-2012, Dänemark 2,42%ige Erhöhung der Konzentration von freiem Thyroxin (FT4) im Serum, 95% CI 0,13% bis 4,77%	Median, 0,64 (gemessen im Median der 12. Schwangerschaftswoche) 2,35-10,12 (höchste Expositions-kategorie) im Vergleich zu 0,26-1,11 (niedrigste Expositions-kategorie)
(Zeeshan et al., 2021)	1.045 Erwachsene, rekrutiert 2015-2016, China Erhöhte Wahrscheinlichkeit, an Diabetes zu erkranken OR 5,78, 95% CI 3,13-10,69	Median, 1,44 >2,16 (4 th Quartil) im Vergleich zu $< 0,98$ (1 st Quartil)

19.4 Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS)

19.4.1 Identifizierte Studien, die die Bewertung der EFSA ändern könnten

19.4.1.1 Jüngste toxikologische Studien

Insgesamt wurden sieben aktuelle In-vivo-Studien identifiziert (Tabelle 66), die nach der EFSA-Bewertung im Jahr 2020 veröffentlicht wurden. Keine dieser Studien würde den von der EFSA abgeleiteten TWI beeinflussen, da der von der EFSA entwickelte TWI auf Humandaten basiert und die Exposition gegenüber PFHxS in diesen Tierstudien viel höher ist als in der menschlichen Bevölkerung erwartet.

Tabelle 66: Zusammenfassung neuerer toxikologischer Studien nach Exposition gegenüber PFHxS

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphase/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
(He et al., 2022)	Mäuse, C57BL/6	Studie zur oralen Toxizität bei wiederholter Verabreichung (Trinkwasser) 12 Wochen Exposition	Erwachsene männliche Mäuse	0 und 450 µg/l	Die Exposition gegenüber PFHxS förderte signifikant die Fettleibigkeit und das metabolische Syndrom bei männlichen C57-Mäusen, die mit einer fettreichen Diät gefüttert wurden.
(Yin et al., 2021)	Mäuse, ICR	Studie zur oralen Toxizität bei wiederholter Verabreichung (Schlundsonde), Untersuchung der Reproduktionsparameter 42 Tage Exposition	Erwachsene weibliche Mäuse	0, 0,5, 5 und 50 mg/kg/Tag	Die Exposition gegenüber 5 mg/kg/Tag PFHxS veränderte die Fortpflanzungsfunktionen bei Mäusen durch Hemmung der Kisspeptin-Expression in den Regionen ARC und AVPV, was zu Defiziten bei der Follikelentwicklung und dem Eisprung führte.
(Sim & Lee, 2022)	Mäuse, C57Bl/6	Studie zur Entwicklungsneurotoxizität (oral, Schlundsonde) Exposition am PND 10	Neugeborene Mäuse, PND 10	0, 6,1 und 9,1 mg/kg Körpergewicht	PFHxS beeinträchtigt das Lern- und Gedächtnisvermögen von Mäusen und führte zum Absterben von Neuronen sowie zur Herunterregulierung von GAP-43 und CaMKII (Biomarker für die neuronale Entwicklung).
(Ramskov Tetzlaff)	Ratten, Wistar	Studie zur Entwicklungstoxizität (oral, Schlundsonde)	Zeitgleicher Erwachsener	0 (Maisöl), 0,05, 5 und 25 mg/kg	Sowohl männliche als auch weibliche Nachkommen haben nach einer PFHxS-

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnisse
et al., 2021)		von GD 7 bis GD 22 und erneut nach der Geburt von PD 1 bis PD 22		Körpergewicht t/ Tag	Exposition ein geringeres Geburtsgewicht. Die PFHxS-Exposition hatte keinen Einfluss auf den Leptinspiegel im Blut.
(Pfohl et al., 2020)	Mäuse, C57BL/6 J	Toxizität bei wiederholter oraler Verabreichung (Futtermittel) 29 Wochen Exposition	Erwachsene männliche Mäuse	PFHxS im Futtermittel (0,0003% Gew./Gew.)	PFHxS erhöhte die hepatische Expression von Targets, die am Lipidstoffwechsel und am oxidativen Stress beteiligt sind. Im Blut veränderten PFHxS die Phosphatidylcholine, Phosphatidylethanolamine, Plasmogene, Sphingomyeline und Triglyceride im Serum. PFHxS erhöhen das Risiko für ernährungsbedingte Stoffwechsel- und Entzündungskrankheiten, möglicherweise durch einen gestörten Lipidstoffwechsel und oxidativen Stress.
(Gilbert et al., 2021)	Ratten, Lang-Evans	Studie zur Entwicklungsneurotoxizität (oral, Schlundsonde) Exposition vom 6. Trächtigkeitstag (GD) bis zum 21. postnatalen Tag (PN)	Trächtige weibliche Ratten	0 (2% Tween-20 in deionisiertem Wasser) und 50 mg/kg Körpergewicht t/ Tag	Die Senkung des T4-Spiegels bei Behandlung mit PFHxS hat keine Auswirkungen auf die Hirnmorphologie oder das Neuroverhalten.
(Ramhøj et al., 2020)		Studie zur Entwicklungsneurotoxizität Exposition vom 7. Trächtigkeitstag bis zum 22. postnatalen Tag	Zeitlich gepaarte Rattenmuttertiere	0,05, 5 oder 25 mg/kg/Tag	PFHxS verringerte die T3- und T4-Werte bei trächtigen Müttern und ihren Nachkommen, aktivierte aber die HPT-Achse bei Dosen von bis zu 25 mg/kg Körpergewicht/Tag nicht. Die Störungen der Schilddrüsenhormone korrelierten nicht mit Auswirkungen auf die motorische Aktivität oder das Lern- und Erinnerungsvermögen.

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
					PFHxS-induzierte Hypothyroxinämie und Auswirkungen auf das sich entwickelnde Gehirn. Auf der Grundlage der Ergebnisse wurde angenommen, dass die primäre Wirkung niedriger PFHxS-Dosen darin besteht, die sexuelle Differenzierung des Gehirns zu stören.

19.4.1.2 Neuere epidemiologische Studien

Zu den epidemiologischen Studien über PFHxS, die den von der EFSA entwickelten TWI-Wert möglicherweise ändern könnten, gehören Studien, die (1) einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang für eine schädliche Wirkung berichteten und (2) die schädliche Wirkung bei PFHxS-Konzentrationen unter etwa 30 ng/ml beobachteten. Dieser Wert ist konservativ, da 30 ng/ml die ungefähre Konzentration der NOAEC ist, die mit verminderten Impfstoff-Antikörpern gegen Hib für die Summe der vier PFAS: PFOA, PFOS, PFNA und PFHxS in Verbindung gebracht wird (dargestellt in Anhang K der EFSA 2020, die Daten von (Abraham et al., 2020)) und ist ähnlich wie die NOAEC von 27 ng/ml für die Summe der vier PFAS, die auf Informationen von (Grandjean et al., 2012) basiert. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien, die diese Kriterien erfüllen, sind unten und in Tabelle 67 zusammengefasst. Allerdings wäre eine weitere Modellierung ähnlich dem EFSA-Ansatz erforderlich, um zu prüfen, wie diese Studienergebnisse den von der EFSA entwickelten TWI beeinflussen könnten. Unabhängig davon wurden epidemiologische Studien, die PFHxS-Werte log-transformierten und Risikoschätzungen pro Einheit log-transformierten PFHxS vorlegten, hier nicht berücksichtigt. Diese Studien erfordern eine Rücktransformation der log-Werte und zusätzliche Analysen zur Bewertung der Form der Dosis-Wirkungs-Funktion, um einen POD unter Verwendung einer NOAEC oder LOAEC zu ermitteln oder um auf andere Weise eine Benchmark-Dosis zu berechnen.

(Shearer et al., 2021) führten eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie durch, um PFAS im Serum und das Risiko eines Nierenzellkarzinoms zu untersuchen. Insgesamt 324 Fälle und 324 Kontrollen, die hinsichtlich des Alters bei der Aufnahme, des Geschlechts, der Rasse/ethnischen Zugehörigkeit, des Studienzentrums und des Jahres der Blutentnahme übereinstimmten, wurden aus dem Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial ermittelt, einer Studie mit 55- bis 74-jährigen Erwachsenen aus 10 US-amerikanischen Städten, die zwischen 1993 und 2001 rekrutiert wurden. Bei den Kontrollen betrug der bereinigte geometrische Mittelwert des PFHxS-Serums 2,3 ng/ml bei Frauen und 3,1 ng/ml bei Männern; die geometrischen Mittelwerte wurden für Alter, Zentrum, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index, Bluthochdruck, Tabakkonsum, vorangegangenen Gefrier-Tau-Zyklus und Jahr der Blutentnahme bereinigt. In logistischen Regressionsmodellen wurde PFHxS in die Kategorien $\leq 2,2$, $>2,2-3,4$, $>3,4-5,5$ und $>5,5-37,4$ ng/ml eingeteilt. Nach Berücksichtigung von Body-Mass-Index, Rauchen, Bluthochdruck in der Vorgeschichte, geschätzter glomerulärer Filtrationsrate, vorherigem Gefrier-Auftau-Zyklus und Jahr der Blutentnahme berichteten die Autoren*Autorinnen über eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein Nierenzellkarzinom im zweiten, dritten und vierten Quartil

der PFHxS-Exposition im Vergleich zum ersten Quartil. Dieser Zusammenhang erreichte im zweiten oder dritten Quartil keine statistische Signifikanz; im vierten Quartil betrug das Odds Ratio 2,07 (95% CI 1,06-4,04). Der *p-Trend* für ein erhöhtes Risiko über die Quartile hinweg war statistisch signifikant ($p=0,04$).

(Spratlen et al., 2020) führten eine Querschnittsstudie zu PFAS und Lipiden im Nabelschnurblut von 222 Mutter-Kind-Paaren aus der World Trade Center (WTC) Birth Cohort durch, die in den Jahren 2001-2002 rekrutiert wurden. Die mittlere PFHxS-Konzentration im Nabelschnurblut betrug 0,66 ng/ml; die Exposition wurde in Quartile unterteilt, mit Grenzwerten von 0,48, 0,66 und 0,95 ng/ml. Nach Anpassung für Alter, Bildung, Rasse/ethnische Zugehörigkeit der Mutter, Parität, Rauchen in der Familie, BMI vor der Schwangerschaft, Familienstand, Schwangerschaftsalter und Geschlecht des Kindes zeigten das dritte und vierte Quartil der PFHxS-Exposition einen Zusammenhang mit erhöhten Triglyceriden im Nabelschnurblut (geometrisches Mittelverhältnis des dritten Quartils 1,22, 95% CI 1,04-1,45; viertes Quartil geometrisches Mittelverhältnis 1,26, 95% CI 1,07-1,49) im Vergleich zum ersten Quartil, mit einem statistisch signifikanten Trend zu erhöhten Triglyceriden mit zunehmenden Quartilen der PFHxS-Exposition ($p\text{-trend}=0,002$).

Tabelle 67: Zusammenfassung neuerer epidemiologischer Studien nach Exposition gegenüber PFHxS

Referenz	Ergebnis	Konzentration im Serum (ng/ml)
(Shearer et al., 2021)	324 Fälle von Nierenzellkarzinom und 324 Kontrollen aus dem Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, rekrutiert 1993-2001, Vereinigte Staaten Erhöhte Wahrscheinlichkeit eines Nierenzellkarzinoms OR 2,07 (95% CI 1,06-4,04)	Geometrisches Mittel (bereinigt), 2,3 (Frauen) und 3,1 (Männer) >5,5-37,4 (4. Quartil) im Vergleich zu ≤2,2 (1. Quartil)
(Spratlen et al., 2020)	222 Mutter-Kind-Paare, World Trade Center Geburtskohorte, rekrutiert 2001-2002, Vereinigte Staaten Erhöhte Triglyceride im Nabelschnurblut 22%, 95% CI 4% bis 45%	Median, 0,66 >0,95 (3. Quartil) im Vergleich zu <0,48 (1. Quartil)

19.4.1.3 Diskussion der EFSA-Bewertung in Übersichtsarbeiten

In der Veröffentlichung von (Bernstein et al., 2021) wurde ein Fehler in einer der Blutflussraten in den Modellen für PFHxS, PFNA und PFDA, die in der EFSA-Bewertung zitiert wurden, festgestellt. Die von den Autoren*Autorinnen veröffentlichte Modellvorlage ermöglicht eine schnellere Bewertung und Überprüfung veröffentlichter PBPK-Modelle und stellt einen Konzeptnachweis für die Anwendung dieses Ansatzes dar.

Der relative Wirksamkeitsfaktor (im Vergleich zu Perfluorooctansäure (PFOA)) für PFAS (einschließlich PFHxS) wurde auf der Grundlage der induzierten Leberwirkungen berechnet. Der relative Potenzfaktor für PFHxS wurde mit 0,6 berechnet (Bil et al., 2021).

19.5 Perfluorooctansulfonsäure (PFOS)

19.5.1 Überlegungen des US EPA

Im Rahmen ihres Regelwerks für die nationale primäre Trinkwasserregulierung für PFOA und PFOS hat die US-EPA einen Berichtsentwurf über die vorgeschlagenen Ansätze zur Ableitung eines Entwurfs für ein Maximum Contaminant Level Goal (MCLG) für PFOS im Trinkwasser im Jahr 2021 veröffentlicht. Für die Ableitung der Referenzdosis (RfD) für PFOS, die nicht auf Krebs zurückzuführen ist, berücksichtigte die (US EPA, 2021a) Studien, die sowohl an Tieren als auch an Menschen durchgeführt wurden und über Auswirkungen auf das Immunsystem, die Entwicklung, Veränderungen der Serumlipide, hepatische Auswirkungen, endokrine Auswirkungen und Auswirkungen auf das Nervensystem berichten. Aus jeder der Studien wurden mögliche PODs ermittelt und RfD-Werte berechnet, indem Unsicherheitsfaktoren auf die PODs angewandt wurden.

Der von der EPA (2021) gewählte RfD-Entwurf für PFOS betrug $7,9 \times 10^{-9}$ mg/kg-Tag, basierend auf der kritischen Wirkung einer verringerten Serum-Anti-Diphtherie-Antikörperkonzentration bei Kindern (Budtz-Jørgensen & Grandjean, 2018; Grandjean et al., 2012). Dieser RfD-Entwurf wurde verwendet, um einen vorläufigen Gesundheitsberatungswert von 0,02 ng/l (ppt) für PFOS in Trinkwasser zu entwickeln (US EPA, 2022a). Seit der Veröffentlichung der vorläufigen Gesundheitshinweise für PFOA und PFOS im Juni 2022 hat der wissenschaftliche Beirat der EPA einen Abschlussbericht über seine Prüfung der Berichtsentwürfe zu den vorgeschlagenen Ansätzen für die Ableitung von MCLGs veröffentlicht. Die EPA hat darauf hingewiesen, dass sich die endgültige RfD auf der Grundlage der Empfehlungen des SAB ändern kann, um verschiedene kritische Effekte oder eine Kombination von Ergebnissen für denselben kritischen Effekt zu berücksichtigen oder die RfD auf mehrere Endpunkte zu stützen. Unabhängig von der gewählten RfD erwartet die EPA, dass die gesundheitsbezogenen Trinkwasserwerte unter 4 ng/l liegen werden.

Die RfD wurde von der EPA durch Auswahl relevanter Tier- und/oder Humanstudien abgeleitet. Für epidemiologische Studien am Menschen wurde ein Benchmark-Dosismodell verwendet, das zu internen Serumkonzentrationen führt. Diese Werte wurden mit Hilfe eines Lebensdauermodells in eine Ausgangsäquivalentdosis für den Menschen (POD_{HED}) umgerechnet. Die chronische RfD wurde berechnet, indem die POD_{HED} durch einen ausgewählten Unsicherheitsfaktor dividiert wurde. Für die ausgewählten Kandidatenwerte* Kandidatinnenwerte wurde ein Intraspezies-Unsicherheitsfaktor von 10 auf die POD_{HEDs} aus immun- und entwicklungsepidemiologischen Studien angewandt, mit dem Argument der Variabilität der Reaktionen innerhalb der menschlichen Population, was zu der oben genannten RfD für PFOS führte. Dieser Wert basiert auf dem kritischen Effekt der verringerten Serum-Antidiphtherie-Antikörperkonzentration bei Kindern, untersucht von (Grandjean et al., 2012).

Im Vergleich zu diesem Wert basierte die von der EFSA festgelegte tolerierbare tägliche Aufnahmemenge von 0,63 ng/kg auf einer $BMDL_{10}$ von 17,5 ng/ml im Serum von Säuglingen und Kindern mit reduzierten Antikörpern gegen Diphtherie, Tetanus und Haemophilus influenzae Typ b, was 32-mal höher ist als die $BMDL_{5RD}$ von 0,54 ng/ml aus (Grandjean et al., 2012). Unter Verwendung von PBPK-Modellen wurde der Serumspiegel von 17,5 ng/ml bei Kindern auf eine langfristige mütterliche Exposition von 0,63 ng/kg Körpergewicht/Tag geschätzt. Die EFSA berücksichtigte keine Unsicherheitsfaktoren, da davon ausgegangen wurde, dass es sich bei Säuglingen um eine empfindliche Bevölkerungsgruppe handelt und eine verminderte Impfreaktion als Risikofaktor für eine Krankheit und nicht als Krankheit betrachtet wurde. Darüber hinaus berücksichtigte die EFSA auch die Studie von (Grandjean et al., 2012) und wies

darauf hin, dass die Ergebnisse zur Impfreaktion in dieser Studie durch andere Kontaminanten in Meeresfrüchten verfälscht werden könnten. Die EFSA stufte diese Studie als Beobachtungsstudie ein, da der Zeitpunkt der Exposition nicht standardisiert und im Zusammenhang mit der Verabreichung einer Auffrischungsimpfung bewertet wurde. Insgesamt hat die EFSA im Vergleich zur EPA eine neuere epidemiologische Studie für die Ableitung des HBGV herangezogen.

Tabelle 68: POD_{HEDs} die bei der Ableitung von Referenzdosis (RfD)-Kandidatenwerten von (US EPA, 2021a) berücksichtigt wurden. (Seite 305ff)

Wirkung	Endpunkt	Studie/Vertrauen	Stamm/Art/Geschlecht	POD-Typ/Modell	POD (mg/kg-Tag)	POD Interne Dosis (mg/l)/Interne Dosis Metrisch	POD _{HED} (mg/kg-Tag)
Immunsystem	Verminderte Anti-Tetanus-Antikörperkonzentration im Serum bei Kindern	(Budtz-Jørgensen & Grandjean, 2018; Grandjean et al., 2012; Grandjean, Heilmann, et al., 2017; Grandjean, Nielsen Flemming, et al., 2017); Mittlere s Vertrauen	Mensch, männlich und weiblich	BMDL _{5RD} , stückweise	$7,2 \times 10^{-4}$	$1,05 \times 10^{-7}^a$	
	Verminderte Serum-Anti-Diphtherie-Antikörperkonzentration bei Kindern	(Budtz-Jørgensen & Grandjean, 2018; Grandjean et al., 2012; Grandjean, Heilmann, et al., 2017);	Mensch, männlich und weiblich	BMDL _{5RD} , stückweise	$5,4 \times 10^{-4}$	$7,91 \times 10^{-8}^a$	

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/ Geschlecht	POD- Typ/ Modell	POD (mg/kg- Tag)	POD Interne Dosis (mg/l)/Inte- rne Dosis Metrisch	PODH ED (mg/k g-Tag)
		Grandjean, Nielsen Flemming, et al., 2017); Mittlere s Vertrauen					
	Verringertes Reaktionsverhaltensverhalten der Plaquebildenden Zellen (PFC) auf SRBC	(Zhong et al., 2016); Mittlere s Vertrauen	C57BL/6-Mäuse, F1-Männchen	BMDL _{1SD} , Hügel	1,27	2,01×10 ⁻⁴	
	Extramedulläre Hämatopoese in der Milz	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten, weiblich	BMDL _{10RD} , Mehrstufig Grad 2	3,61	4,63×10 ⁻⁴	
	Extramedulläre Hämatopoese in der Milz	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten, männlich	BMDL _{10RD} , Logistik	9,42	1,21×10 ⁻³	
Entwicklung	Verringertes Geburtsgewicht	(Chu et al., 2020); Hohes Vertrauen	Mensch, männlich und weiblich	BMDL _{5RD} , Hybrid	7,6×10 ⁻³	1,65×10 ⁻⁶	
		(Sagiv et al., 2018); Hohes Vertrauen	Mensch, männlich und weiblich	BMDL _{5RD} , Hybrid	41,2×10 ⁻³	8,95×10 ⁻⁶	
		(Starling et al., 2017); Hohes	Mensch, männlich und weiblich	BMDL _{5RD} , Hybrid	5,8×10 ⁻³	1,26×10 ⁻⁶	

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/Geschlecht	POD-Typ/ Modell	POD (mg/kg-Tag)	POD Interne Dosis (mg/l)/Interne Dosis Metrisch	POD _{HED} (mg/kg-Tag)
		Vertrauen (Wikström et al., 2020); Hohes Vertrauen	Mensch, männlich und weiblich	BMDL _{5RD} , Hybrid	$7,9 \times 10^{-3}$	$1,72 \times 10^{-6}$	
	Verringertes fetales Körpergewicht	(C. K. Lee et al., 2015); Mittleres Vertrauen	CD-1 Mäuse, F1 Männchen und Weibchen	BMDL _{5RD} , Exponential 5	$2,8 \times 10^{-1}$	$1,05 \times 10^{-4}$	
	Verringertes Körpergewicht der Welpen	(Luebker et al., 2005); Mittleres Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten, F1 männlich und weiblich	BMDL _{0,55D} , Exponential 4	2,37	$8,74 \times 10^{-4}$	
	Erhöhte Anzahl von toten Föten	(C. K. Lee et al., 2015); Mittleres Vertrauen	CD-1 Mäuse, weiblich	LOAEL	0,5 mg/kg/Tag	2,13	$3,32 \times 10^{-4}$
Veränderungen der Serumlipide	Erhöhtes Gesamtcholesterin	(Z. Dong et al., 2019); Mittleres Vertrauen	Mensch, männlich und weiblich	BMDL _{10RD} , Hybrid	$2,41 \times 10^{-2}$	$3,08 \times 10^{-6b}$	
Hepatisch	Einzelne Zellnekrosen in der Leber	(J. L. Butenhoff, Chang, et al., 2012); Hohes	Sprague-Dawley-Ratten, weiblich	BMDL _{10RD} , Mehrstufig 3	24,5	$3,13 \times 10^{-3}$	

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/Geschlecht	POD-Typ/ Modell	POD (mg/kg-Tag)	POD Interne Dosis (mg/l)/Interne Dosis Metrisch	POD _{HED} (mg/kg-Tag)
		Vertrauen					
Endokrin	Verringertes freies T4	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten, männlich	LOAEL	0,312 mg/kg/Tag	10,0	3,75×10 ⁻³
	Verringertes freies T4	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten, weiblich	BMDL _{1SD} , Exponential 4	3,89	4,98×10 ⁻⁴	
	Verringertes Gesamt-T4	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten, weiblich	BMDL _{1SD} , Exponential 4	2,65	3,39×10 ⁻⁴	
	Verringertes Gesamt-T3	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten, männlich	BMDL _{1SD} , Hügel	6,81	8,72×10 ⁻⁴	
	Verringertes Gesamt-T3	(NTP, 2019); Hohes Vertrauen	Sprague-Dawley-Ratten, weiblich	BMDL _{1SD} , Hügel	16,1	2,06×10 ⁻³	
	Verringertes Gesamt-T3	(Seacat et al., 2002); Mittleres Vertrauen	Cynomolgus-Affen, männlich	LOAEL	0,03 mg/kg/Tag	8,13	1,04×10 ⁻³
	Verringertes Gesamt-T3	(Seacat et al., 2002); Mittleres Vertrauen	Cynomolgus-Affen, weiblich	BMDL _{1SD} , Exponential 4	7,09	9,07×10 ⁻⁴	
Nervensystem	Verminderte Leistung beim	(Mshaty et al., 2020);	C57BL/6J, F1-Männchen	NOAEL	0,5 mg/kg/Tag	8,96×10 ⁻¹	9,97×10 ⁻⁵

Wirkung	Endpunkt	Studie/ Vertrauen	Stamm/Art/ Geschlecht	POD- Typ/ Modell	POD (mg/kg- Tag)	POD Interne Dosis (mg/l)/ Interne Dosis Metrisch	POD HED (mg/kg- Tag)
	Gedächtnis- test zur Erkennung der Lage von Objekten	Mittlere s Vertraue n					

^a berechnet als die Dosis für Mütter und Kinder, die im Alter von 5 Jahren zu den gleichen Serumkonzentrationen führt. Beachten Sie, dass das Modell leicht unterschiedliche Serumkonzentrationen für männliche und weibliche Kinder vorhersagte, so dass der niedrigere HED-Wert als gesundheitsschützender gewählt wurde.

^b berechnet als die Dosis, die die Serumkonzentration POD im Steady State ergeben würde.

19.5.2 Identifizierte Studien, die die Bewertung der EFSA ändern könnten

19.5.2.1 Jüngste toxikologische Studien

Es wurde keine neuere In-vivo-Studie ermittelt, die zu einem niedrigeren TWI als dem von der EFSA abgeleiteten Wert führen würde. Wie oben beschrieben, zog die EFSA auch Tierstudien in Betracht, zog es jedoch vor, zur Ableitung eines TWI Humandaten zu verwenden.

Es wurden mehrere Tierstudien zur Bestimmung der Auswirkungen von PFOS bei Tieren ermittelt, die die in der EFSA-Bewertung festgestellten schädlichen Auswirkungen bestätigen. Die meisten dieser Studien bezogen sich auf Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität und Hepatotoxizität unter Verwendung ähnlicher Dosen wie in den von der EFSA berichteten Tierstudien. Diese Studien sind zusammengefasst in Tabelle 69. Die in diesen Studien untersuchten Endpunkte sind Reproduktionstoxizität, Entwicklungstoxizität, Kardiotoxizität, Hepatotoxizität, Fettstoffwechsel und Neurotoxizität. Alle diese Endpunkte werden auch in der Bewertung der EFSA behandelt. In der EFSA-Bewertung wurde über *in-vivo*-Studien berichtet, die diese Endpunkte mit ähnlichen Dosen berücksichtigen. Die EFSA betrachtete diese Endpunkte nicht als kritisch, da epidemiologische Studien keine ausreichenden Belege für diese Wirkungen beim Menschen liefern. Darüber hinaus zog die EFSA-Bewertung die Verwendung von epidemiologischen Humandaten der Ableitung von HBGVs aus Tierdaten vor, da sie die Verwendung von Unsicherheitsfaktoren beim Vergleich der Ergebnisse von Tier- und Humanstudien als zu konservativ erachtete.

Tabelle 69: Zusammenfassung neuerer toxikologischer Studien nach Exposition gegenüber PFOS

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
(Conley et al., 2022)	Sprague Dawley Ratten	Orale Schlundsonde, GD14 bis GD18	Schwangere weibliche Ratten, 90 Tage alt	0, 0,1, 0,3, 1, 3, 10 und 30 mg/kg Körpergewicht/ Tag	Potenzieller NOAEL von 3 mg/kg Körpergewicht/Tag; höhere Dosen führten zu einer

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
		Endpunkte der Entwicklungstoxizität			Verringerung der Körpergewichtszunahme von Muttertieren, des Gesamt-T3- und Gesamt-T4-Spiegels sowie der Cholesterin- und Triglyceridwerte
(Dangudubiyam et al., 2022)	Sprague Dawley Ratten	Studie über Trinkwasser, GD4 bis GD20	Schwangere weibliche Ratten, 12 Wochen alt	0, 0,005, 0,05, 0,5, 5,10 und 50 µg/ml	Anstieg des mütterlichen Blutdrucks und Abnahme des Fötusgewichts ab 0,5 µg/ml. Linksventrikuläre Hypertrophie und Fibrose wurden bei Müttern mit 50 µg/ml beobachtet.
(Hamilton et al., 2021)	Cyp2b-null-Mäuse und humanisierte CYP2B6/2A13/2F1-transgene Mäuse	Orale Verabreichung, 21 Tage Behandlung Biomarker für Hepatotoxizität, CYP2B6-Induktion	Männliche und weibliche Mäuse, 10-12 Wochen alt	1 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag	Potenzieller NOAEL von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag (basierend auf der Sterblichkeit bei weiblichen hCYP2B6-Tg-Mäusen bei 10 mg/kg Körpergewicht/Tag und einer Abnahme des Körpergewichts und des weißen Fettgewebes sowie einer Zunahme des Lebergewichts, die in der Gruppe mit 10 mg/kg Körpergewicht/Tag am stärksten ausgeprägt war)
(J. Huang et al., 2022)	ICR-Mäuse	Orale Verabreichung, 4 Wochen Behandlung Reproduktions-toxizität bei Männchen	Männchen, 8 Wochen alt	0,5, 5 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag	Potenzieller NOAEL von 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag (basierend auf signifikant verringerten Spermienzahlen und strukturellen und morphologischen Veränderungen in

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
					den Hoden (Leydig-Zell-Vakuolation) und verringerten Serum- und Hodentestosteronwerten bei Dosen ≥ 5 mg/kg KG/Tag)
(L. Jiang et al., 2022)	ICR-Mäuse	Orale Verabreichung, 14-tägige Behandlung Hepatotoxizität	Männchen und Weibchen, 4 bis 5 Wochen alt	1, 5 und 10 mg/kg Körpergewicht	Potenzieller NOAEL von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag (basierend auf erhöhten Enzymwerten von ALT und AST, einhergehend mit dosisabhängiger Lebersteatose und -nekrose bei Dosierungen ≥ 5 mg/kg KG/Tag)
(X. Li et al., 2021)	BALB/c-Mäuse	Orale Verabreichung, 2 Monate Behandlung Lipidstoffwechsel	Weiblich, 4 Wochen alt	0, 100 und 1000 μ g/kg Körpergewicht/Tag	Nach der PFOS-Exposition wurden histopathologische Veränderungen in mehreren Organen festgestellt, die in der Gruppe mit 1000 μ g/kg KG/Tag in der Leber (Steatose, fokale Infiltration mit Entzündungszellen), im Herzen (kalkhaltige Massen an der epikardialen Membran, umgeben von hyperplastischem Bindegewebe) und Gehirn (einige neuronale Zellen waren kontrahiert und tief gefärbt, Zytoplasma und Zellkern waren nicht klar abgegrenzt, und ein, und es wurde eine geringe Menge an Phagozytose von Neuronen festgestellt). Da die Relevanz der

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
					Befunde für die Gruppe mit niedriger Dosis nicht klar war, wurde kein NOAEL-Wert festgelegt.
(Z. Li et al., 2022)	CD-1-Mäuse	Orale Verabreichung, 21 Tage Behandlung Männliche Reproduktionstoxizität	Männchen, 6 Wochen alt	0, 1 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag	Die Exposition gegenüber PFAS verringerte die Funktion des luteinisierenden Hormons und die Beweglichkeit der Spermien im Nebenhoden. Es wurden keine Veränderungen des Körpergewichts beobachtet.
(Wan et al., 2020)	CD-1-Mäuse	Orale Schlundsonde, GD 4,5 bis GD 17,5 Entwicklungstoxizität	Schwangere weibliche Mäuse	0, 1 und 3 mg/kg Körpergewicht/Tag	Bei 3 mg/kg Körpergewicht wurde eine signifikante Abnahme des fötalen Körpergewichts und eine signifikante Zunahme des mütterlichen Lebergewichts beobachtet. Bei den mütterlichen Körpergewichten wurden keine Veränderungen beobachtet. Bei 3 mg/kg KG/Tag wurden in der Plazenta und in der Leber des Fötus signifikant höhere Corticosteronwerte festgestellt.
(G. Wang et al., 2020)	C57BL/6J-Mäuse	Orale Verabreichung, 16 Tage Behandlung Schädigung des Gewebes	Männchen, 6 Wochen alt	0,3, 3 und 30 µg/kg Körpergewicht/Tag	Nach der PFOS-Exposition neigten die aktiven Mäuse eher dazu, sich hinzulegen, wobei die Aktivität bei der höchsten Dosis am deutlichsten war. In der Gruppe mit der höchsten Dosis

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
					verringerte sich das Körpergewicht um 9,54 % im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Nahrungsaufnahme nahm in allen Behandlungsgruppen ab. In allen Behandlungsgruppen wurden Hepatozytenödeme und -degeneration, ein erhöhtes Lebergewicht und eine Störung der Hepatozytenstruktur beobachtet. Alle Behandlungsgruppen wiesen signifikant erhöhte Serumkonzentrationen von ALT und ALP auf. Der NOAEL-Wert konnte nicht bestimmt werden.
(L. Wang et al., 2020)	BALB/c-Mäuse	Orale Verabreichung, 14-tägige Behandlung Hepatotoxizität, Lipidstoffwechsel	Männlich	0, 10 und 20 mg/kg Körpergewicht/Tag	Potenzieller NOAEL von 10 mg/kg Körpergewicht, basierend auf einem verringerten Körpergewicht ohne Veränderungen bei der Futter- und Wasseraufnahme und Hypolipidämie, die bei PFOS-exponierten Mäusen an den Tagen 7 und 14 beobachtet wurden (statistisch unterschiedlich in der 20 mg/kg-Gruppe).
(Z. Wang et al., 2022)	BALB/c-Mäuse	Orale Verabreichung, 28 Tage Behandlung Hepatotoxizität	Männchen, 6 bis 8 Wochen alt	0, 0,2, 1 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag	Signifikante Zunahme des relativen Lebergewichts in allen PFAS-Gruppen. Eine Veränderung des Körpergewichts wurde nicht beobachtet. Bei 5 mg/kg

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
					Körpergewicht/Tag war die ALT im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. Karyolyse (ab 0,2 mg/kg Körpergewicht), zytoplasmatische Vakuolisierung (bei 5 mg/kg Körpergewicht) und Nekrose (bei 1 und 5 mg/kg Körpergewicht) wurden beobachtet.
(D. Xu et al., 2022)	Sprague-Dawley-Ratten	Orale Verabreichung, 14-tägige Behandlung Kardiotoxizität	Männchen, 8 Wochen alt	0, 1 und 10 mg/kg Körpergewicht/Tag	Potenzieller NOAEL von 1 mg/kg KG/Tag auf der Grundlage eines signifikanten Anstiegs des prozentualen Anteils des Herzens am Körpergewicht, eines signifikanten Anstiegs der Expressionsniveaus von Markern für Herzmuskelschäden, Herzfibrose und Herzmuskelhypertrophie, entzündliche Infiltration, Hochregulierung von p53 und Bax
(Yu et al., 2020)	ICR-Mäuse	Orale Verabreichung, 28 Tage Neurotoxizität	Männchen, 8 Wochen alt	0,0,25, 2,5, 25 und 50 mg/kg Körpergewicht/Tag	Morphologische und ultrastrukturelle Veränderungen der Blut-Hirn-Schranke wurden nach PFAS-Exposition beobachtet. PFOS verringerte signifikant die Expression von Tight Junction-Proteinen in Endothelzellen und störte die Blut-Hirn-Schranke.

Studie	Arten	Design der Studie	Lebensphasen/ Geschlecht	Dosis	Ergebnis
(H. Zhang et al., 2021)	Sprague-Dawley-Ratten	Orale Verabreichung, GD12 bis GD18 Behandlung Entwicklungstoxizität	Schwangere weibliche Ratten	0, 1 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag	Potenzieller LOAEL von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag auf der Grundlage einer Verringerung der Alveolenzahl, verdickter Alveolarsepten, erhöhter Lungenentzündung und Hochregulierung von Inflammations-assoziierten Proteinen und Entzündungszytokinen, Herabregulierung von HIF-1 α und VEGFA
(H. Zhang et al., 2020)	Sprague-Dawley-Ratten	Orale Verabreichung, GD5 bis GD20 Behandlung Entwicklungstoxizität	Schwangere weibliche Ratten	0, 1 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag	Potenzieller LOAEL von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag auf der Grundlage der Verringerung des relativen Hodengewichts, des Serumtestosterons und des Aldosterons, der Verringerung der Leydig-Zellen und verschiedener Leydig-Zell-Gene bei F1-Männchen

19.5.2.2 Neuere epidemiologische Studien

Zu den epidemiologischen Studien über PFOS, die den von der EFSA entwickelten TWI-Wert möglicherweise ändern könnten, gehören Studien, die (1) einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang für eine schädliche Wirkung berichteten und (2) die schädliche Wirkung bei PFOS-Konzentrationen unter etwa 30 ng/ml beobachteten. Dieser Wert ist konservativ, da 30 ng/ml die ungefähre Konzentration der NOAEC ist, die mit verringerten Impfstoff-Antikörpern gegen Hib für die Summe der vier PFAS: PFOA, PFOS, PFNA und PFHxS, in Verbindung gebracht wird (dargestellt in Anhang K der EFSA 2020 unter Analyse der Daten von (Abraham et al., 2020)) und ist ähnlich wie die NOAEC von 27 ng/ml für die Summe der vier PFAS, die auf Informationen von (Grandjean et al., 2012) basiert. Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien, die diese Kriterien erfüllen, sind unten und in Tabelle 70 zusammengefasst. Allerdings wäre eine weitere Modellierung ähnlich dem EFSA-Ansatz erforderlich, um zu prüfen, wie diese Studienergebnisse den von der EFSA entwickelten TWI beeinflussen könnten. Unabhängig davon wurden epidemiologische Studien, die PFOS-Werte logarithmisch transformiert und Risikoschätzungen pro Einheit logarithmisch transformierter PFOS vorgelegt haben, hier nicht berücksichtigt. Diese Studien erfordern eine Rücktransformation der log-Werte und zusätzliche

Analysen zur Bewertung der Form der Dosis-Wirkungs-Funktion, um einen POD unter Verwendung einer NOAEC oder LOAEC zu ermitteln oder auf andere Weise eine Benchmark-Dosis zu berechnen.

(T.-W. Lin et al., 2020) führten 2016-2017 eine Querschnittsstudie mit 397 Erwachsenen im Alter von 55-75 Jahren durch, die in PFAS-exponierten Gemeinden in Taiwan lebten, um den Zusammenhang zwischen neun PFAS im Serum und dem metabolischen Syndrom und damit verbundenen Biomarkern (Harnsäure, Nüchternblutzucker, Gesamtcholesterin und Triglyceride) zu untersuchen. Der Medianwert von PFOS im Serum der Teilnehmenden lag bei 16,3 ng/ml. In Modellen, die für Alter, Geschlecht, Rauchen und Alkoholkonsum adjustiert wurden, war PFOS mit erhöhtem LDL-Cholesterin im zweiten, dritten und vierten Expositionsquartil im Vergleich zum ersten assoziiert ($\beta=13,97$, 95% CI 4,96, 22,99 für 10,1-16,2 ng/ml; $\beta=11,06$, 95% CI 2,01, 20,12 für 16,2-24,1 ng/ml; $\beta=11,68$, 95% CI 2,41, 20,95 für >24,1 ng/ml). Obwohl der β -Koeffizient in den Gruppen mit erhöhter Exposition nicht konsistent anstieg, war der p für den Trend statistisch signifikant ($p=0,03$). Die Ergebnisse waren ähnlich, wenn Anwender*innen von lipidsenkenden Medikamenten ausgeschlossen wurden. (Souza et al., 2020) führten eine verschachtelte Fall-Kontroll-Studie innerhalb der brasilianischen Ribeirao Preto and Sao Luiz Birth Cohort Study-Kohorte durch, in der schwangere Frauen von 2010 bis 2011 zwischen 22 und 26 Wochen Schwangerschaftsalter rekrutiert wurden. Aus dieser größeren Kohorte identifizierten die Autoren*Autorinnen 63 Fälle von Kindern mit einem fötalen Wachstumsverhältnis $<0,85$ und 189 angepasste Kontrollen. Die im zweiten Trimester gemessene mittlere PFOS-Konzentration im Vollblut betrug 3,41 ng/ml, und die in den Analysen verwendeten Expositionsquartile (basierend auf der Exposition in den Fällen) waren $<2,37$, 2,37-3,34, 3,35-5,73 und $>5,73$ ng/ml. Nach Anpassung für Frühgeburt, Parität, mütterliche Bildung, sozioökonomischen Status, BMI vor der Schwangerschaft und Rauchen während der Schwangerschaft berichteten die Autoren*Autorinnen über eine höhere Wahrscheinlichkeit einer intrauterinen Wachstumsrestriktion, die mit dem höchsten Quartil der PFOS-Exposition im Vergleich zum niedrigsten Quartil assoziiert war (OR 3,67, 95% CI 1,38, 9,74). Obwohl im zweiten und dritten Expositionsquartil kein Zusammenhang festgestellt wurde, war der p für den Trend über die Expositionsquartile hinweg statistisch signifikant ($p=0,0014$).

(Jensen et al., 2022) führten eine Querschnittsanalyse der PFAS-Belastung und der Schilddrüsenhormone bei 1.007 schwangeren Frauen durch, die an der Odense-Kinder Kohortenstudie teilnahmen. Die Teilnehmerinnen wurden ursprünglich zwischen 2010 und 2012 in Dänemark während ihrer frühen Schwangerschaft rekrutiert. Serum-PFOS und Schilddrüsenhormone wurden im Median bei 12 Schwangerschaftswochen gemessen; der Medianwert von Serum-PFOS in dieser Population betrug 7,72 ng/ml, und die in den Analysen verwendeten Expositionsquartile waren 1,03-5,57, 5,57-7,72, 7,72-10,53 und 10,53-27,47 ng/ml. Nach Anpassung für Alter, Parität und Bildung berichteten die Autoren*Autorinnen über einen Zusammenhang zwischen der höchsten Kategorie von PFOS im Serum und einem Anstieg der Konzentration von freiem Thyroxin im Serum um 2,82 % im Vergleich zur ersten Kategorie ($\beta=2,82$, 95% CI 0,53, 5,16). Obwohl die Assoziationen in der zweiten und dritten Kategorie keine statistische Signifikanz erreichten, war der p für den Trend über die Kategorien hinweg statistisch signifikant ($p=<0,01$).

(Zeeshan et al., 2021) führten eine Querschnittsanalyse von 1.045 chinesischen Erwachsenen im Alter von ≥ 35 Jahren durch, die 2015-2016 im Rahmen des Isomers of C8 Health Project rekrutiert worden waren. Der Medianwert von br-PFOS im Serum (Summe aller verzweigten PFOS-Isomere) betrug 14,25 ng/ml; die Grenzwerte für das Expositionsquartil lagen bei 9,09, 14,25 und 21,81 ng/ml. Nach Anpassung an Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Einkommen, Bildung, Rauchen, Alkohol und Verzehr von Meeresfrüchten berichteten die

Autoren*Autorinnen über eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Diabetes im vierten Quartil der br-PFOS-Exposition im Vergleich zum ersten Quartil (OR 9,02, 95% CI 4,37-18,61). Obwohl die Assoziationen im zweiten und dritten Expositionsquartil keine statistische Signifikanz erreichten, war der p für den Trend über die Quartile hinweg statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Tabelle 70: Zusammenfassung neuerer epidemiologischer Studien nach Exposition gegenüber PFOS

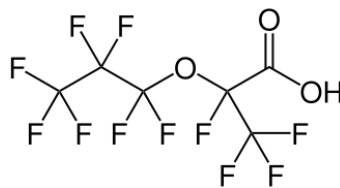
Referenz	Ergebnis	Konzentration im Serum (ng/ml)
(T.-W. Lin et al., 2020)	397 Erwachsene im Alter von 55-57 Jahren, 2016-2017, Taiwan Erhöhtes LDL-Cholesterin 11,68 mg/dL Anstieg, 95% CI 2,41 bis 20,95 mg/dL	Median, 16,3 >24,1 (4 th Quartil) im Vergleich zu <10,1 (1 st Quartil)
(Souza et al., 2020)	252 Mutter-Kind-Paare, 2010-2011, Brasilien Erhöhte Wahrscheinlichkeit einer intrauterinen Wachstumsstörung bei OR 3,67 (95% CI 1,38-9,74)	Mütterliches PFOS, Median, 3,41 (zweites Trimester) >5,73 (4 th Quartil) im Vergleich zu <2,37 (1 st Quartil)
(Jensen et al., 2022)	1007 schwangere Frauen, rekrutiert 2010-2012, Dänemark Erhöhte Konzentration von freiem Thyroxin (FT4) im Serum 2,82% Anstieg des FT4-Serums, 95% CI 0,53% bis 5,16%	Median, 7,72 (gemessen im Median der 12. Schwangerschaftswoche) 10,53-27,47 (4 th Quartil) im Vergleich zu 1,03-5,57 (1 st Quartil)
(Zeeshan et al., 2021)	1.045 Erwachsene, 2015-2016, China Erhöhte Wahrscheinlichkeit von Diabetes OR 9,02, 95% CI 4,37-18,61	Median br-PFOS, 14,25 ≥21,81 (4 th Quartil) im Vergleich zu <9,09 (1 st Quartil)

20 Toxikologische Bewertung von Tetrafluor-2-(heptafluorpropoxy)propansäure (HPFO-DA)

20.1 Chemische und physikalische Informationen

HFPO-DA (auch als FRD-903 vermarktet) ist eine Perfluoralkylethercarbonsäure. Die Molekularstruktur von HPFO-DA ist in Abbildung 2 dargestellt. Das Ammoniumsalz von HFPO-DA wird üblicherweise als GenX bezeichnet (auch als FRD-902 vermarktet). Bitte beachten Sie, dass beide Substanzen chiral sind. Es liegen jedoch keine Informationen über die isolierten Enantiomere vor. Für alle folgenden physikochemischen, toxikokinetischen und toxikologischen Eigenschaften wurden in der Regel Razemate verwendet.

Abbildung 2: Molekulare Struktur von HPFO-DA



Quelle: Wikipedia

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 71 und Tabelle 72 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 71: Chemische Identität von 2,3,3,3-Tetrafluor-2-(heptafluorpropoxy)propionsäure (HFPO-DA, CAS 13252-13-6)

Name	Tetrafluor-2-(heptafluorpropoxy)propansäure
Englischer Name	2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propionic acid
Akronym	HFPO-DA (das Ammoniumsalz wird GenX genannt)
Mol. Formel	C ₆ HF ₁₁ O ₃
Mol. Gewicht (g/mol)	330,19
CAS	13252-13-6 (Säure)
EC	62037-80-3 (Ammoniumsalz)

Tabelle 72: Physikalisch-chemische Eigenschaften von 2,3,3,3-Tetrafluor-2-(heptafluorpropoxy)propionsäure (HFPO-DA, CAS 13252-13-6)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	HFPO-DA: 1,69 (exp. bei 20 °C), GenX: 1,7 (exp. bei 20 °C)	(Hoke et al., 2016)
Schmelzpunkt (°C)	27,8 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	143-145 (exp.)	Apollo Scientific Webseite ^a
Dampfdruck (Pa)	HFPO-DA: 306±13,7 (exp. bei 20 °C) ^b ; GenX: 1,17 x 10 ⁻² (getrockneter Feststoff, exp. bei 20 °C), 2910 (Flüssigkeit, exp. bei 20 °C)	(ECHA, 2019)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	2,4 x 10 ⁻⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	2,84-3,82 (exp.)	(ECHA, 2019)
Log Koc	Keine Daten	
Wasserlöslichkeit (mg/l)	367 (mod.) ^c	(USEPA, 2020)

(exp = experimentell, mod = modelliert);^a <http://www.apolloscientific.co.uk/index.php>; ^b Ergebnisse für HFPO-DA (Produkt H-28307) mit einer Reinheit von 98 %, das außerdem 0,61 % Wasser und 8,6 ppm PFOA enthält, was das Ergebnis beeinflussen könnte; ^c OPERA-Modell: 1,11 x 10⁻³ mol/l = 367 mg/l.

20.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über die quantitativen toxikologischen Risikobewertungen von HFPO-DA und GenX anhand von Humandaten, die von anderen Institutionen ermittelt wurden (Tabelle 73) und Trinkwasserhöchstwerte für HFPO-DA und GenX (Tabelle 74). Die Daten wurden mit Hilfe einer Internetrecherche identifiziert.

Tabelle 73: Zusammenfassung der quantitativen toxikologischen Bewertungen von HFPO-DA/GenX und der entsprechenden Gesundheitsendpunkte durch andere Einrichtungen

Behörde	Quantitative Bewertung	Gesundheitsendpunkt	Wert	Referenz
RIVM	Vorläufiger TDI	erhöhtes Albumin/Globulin-Verhältnis im Serum	21 ng/kg Körpergewicht/ Tag	(RIVM and RIKILT, 2019)
US-EPA	Subchronische RfD für nicht krebserzeugende Wirkungen	Auswirkungen auf die Leber	3 x 10 ⁻⁵ mg/kg/Tag	(US EPA, 2021c)
US-EPA	Chronische RfD für nicht krebserzeugende Wirkungen	Auswirkungen auf die Leber	3 x 10 ⁻⁶ mg/kg/Tag	(US EPA, 2021)

Behörde	Quantitative Bewertung	Gesundheitsendpunkt	Wert	Referenz
ECHA	DNEL oral allgemeine Bevölkerung	Auswirkungen auf Leber und Blut	0,01 mg/kg Körpergewicht/Tag	ECHA (reg. Dossier) ^a

^a ECHA-Registrierungsdossier von GenX (CAS 62037-80-3): <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/2679/1/2> (letzte Aktualisierung 2022).

Tabelle 74: Ermittelte Trinkwasserhöchstwerte für HFPO-DA/GenX oder Summe der PFAS

Land/Institution	PFHxA-Trinkwasser-Höchstwert (µg/l)	Kommentar	Quelle
Niederlande/RIVM	0,15	Vorläufiger Orientierungswert Trinkwasser allgemeine Bevölkerung	(RIVM, 2017a)
North Carolina (USA)/Ministerium für Gesundheit und menschliche Dienste	0,14	Vorläufiger Trinkwasseräquivalenzwert (DWEL) allgemeine Bevölkerung	(ECOS, 2022; NC DHHS, 2017)
Michigan (USA)	0,37	Höchstgehalte an Schadstoffen im Trinkwasser	(ASDWA, 2021; ECOS, 2022)
Illinois (USA)	0,021	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)
Wisconsin (USA)	0,3	Trinkwasser-Richtwert	(ECOS, 2022)

20.3 Toxikokinetik

20.3.1 Tierdaten

20.3.1.1 Daten/Studien, über die in früheren staatlichen und allgemeinen Überprüfungen berichtet wurde

Es sollte hervorgehoben werden, dass die folgenden Informationen aus dem Begleitdokument zur Identifizierung von 2,3,3,3-TETRAFLUOR-2-(HEPTAFLUORPROPOXY)PROPIONSÄURE, SEINEN SALZEN UND SEINEN ACYLHALIDEN (EINZELNE ISOMERE UND KOMBINATIONEN DAVON) als besonders besorgniserregender Stoff stammen, das wie folgt zitiert wird (ECHA, 2019). In diesem Bericht wird vielfach auf unveröffentlichte Studien verwiesen, zu denen kein Zugang besteht. Daher werden die relevanten Studien im Folgenden als Sekundärliteratur zitiert.

20.3.1.1.1 Absorption

(ECHA, 2019) fasste die verfügbaren toxikokinetischen Informationen für GenX nach oraler Exposition zusammen. Wie in (ECHA, 2019) berichtet, deuten Daten darauf hin, dass HFPO-DA nach oraler Exposition leicht im Magen-Darm-Trakt absorbiert wird ((Fasano, 2011a, 2011b) wie zitiert in (ECHA, 2019)). Gruppen von fünf CrI:CD-1(ICR)-Mäusen jeden Geschlechts wurde eine Einzeldosis von 3 mg/kg Körpergewicht GenX (84 % Reinheit) über eine Schlundsonde (Wasser) verabreicht ((Fasano, 2011a) wie zitiert in (ECHA, 2019)). In der Studie wurde Urin gesammelt und für die ersten 12 Stunden sowie für 12-168 Stunden gepoolt. In den ersten zwölf

Stunden nach der Exposition wurde bei männlichen und weiblichen Mäusen ein mittlerer Prozentsatz von 31 % bzw. 39 % der verabreichten Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Nach 168 Stunden wurden 90 % bzw. 92 % der verabreichten Dosis mit dem Urin wiedergefunden. Die ECHA berichtet über eine ähnliche Studie, bei der fünf männlichen und fünf weiblichen Crl:CD(SD)-Ratten eine Einzeldosis von 30 mg/kg Körpergewicht FRD-902 (84 % Reinheit) über eine Schlundsonde (Wasser) verabreicht wurde ((Fasano, 2011b) wie zitiert in (ECHA, 2019)). Die Urinsammlung erfolgte nach dem gleichen Zeitschema wie oben (Sammlung und Zusammenführung in den ersten 12 Stunden und 12-168 Stunden). Ein mittlerer Prozentsatz von 95 % bzw. 97 % der verabreichten Dosis wurde in den ersten zwölf Stunden nach der Exposition bei weiblichen bzw. männlichen Ratten mit dem Urin ausgeschieden. Auf der Grundlage dieser beiden Studien kam die ECHA zu dem Schluss, dass sowohl Mäuse als auch Ratten fast die gesamte verabreichte Dosis FRD-902 über den Magen-Darm-Trakt aufnehmen, Mäuse jedoch HFPO-DA entweder langsamer aufnehmen oder ausscheiden als Ratten.

Männlichen und weiblichen (C57BL/6) Mäusen (6/Geschlecht/Gruppe) wurde FRD-903 (HPFO-DA) in Dosen von 1, 10 oder 100 mg/kg Körpergewicht/Tag über 28 Tage mit der Schlundsonde verabreicht. Die an den Tagen 1, 5, 14 und 28 gemessenen Serumkonzentrationen und die an den Tagen 1, 2, 3, 5, 10 und 14 gemessenen Urinkonzentrationen unterschieden sich zu allen Zeitpunkten signifikant von der Kontrolle für die Gruppen mit 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag, jedoch nicht für die Gruppen mit 1 mg/kg Körpergewicht/Tag ((Rushing et al., 2017) wie zitiert in (ECHA, 2019)). Die maximalen Serumkonzentrationen wurden bei allen Gruppen am 5. Tag erreicht, danach fielen sie wieder ab, mit Ausnahme der mit 100 mg/kg KG/Tag dosierten männlichen Tiere, bei denen die maximalen Konzentrationen bis zum 14. Tag der Exposition blieben. Insgesamt wiesen männliche Tiere bei 10 und 100 mg/kg KG/Tag zu allen Zeitpunkten höhere Serum- und Urinkonzentrationen auf als weibliche Tiere, was auf eine höhere Resorption bei männlichen Mäusen hindeutet.

In einer an Mäusen durchgeführten 90-tägigen oralen Studie (OECD-Prüfrichtlinie 408) ((MacKenzie, 2010) zitiert in (ECHA, 2019)) wurden Gruppen von zehn Crl:CD-1(ICR)-Mäusen pro Dosis und Geschlecht FRD-902 (GenX, 84 % Reinheit) durch Schlucken in Dosen von 0, 0,1, 0,5 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag ausgesetzt. Weitere Tiere wurden exponiert, um die Plasmakonzentration der Substanz 2 Stunden nach der Exposition am Tag 0, 28 und 95 zu bestimmen. LOD und LOQ wurden mit 5 ng/ml bzw. 20 ng/ml angegeben. Tabelle 75 zeigt die Serumkonzentration 2 Stunden nach der ersten Exposition. Es ist zu erkennen, dass die Serumkonzentrationen dosisabhängig ansteigen und, wie die großen Standardabweichungen zeigen, Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren zu erkennen sind. (ECHA, 2019) stellt fest, dass der Geschlechtsunterschied in der Absorption, der von (Rushing et al., 2017) beobachtet wurde, sich in diesen Daten nicht widerspiegelt.

Tabelle 75: Plasmakonzentration bei Mäusen 2 Stunden nach der Exposition (Schlundsonde) mit FRD-902 ((MacKenzie, 2010) zitiert in (ECHA, 2019))

Dosis mg/kg Körpergewicht/Tag	Männchen		Weibchen	
	ng/ml	SD	ng/ml	SD
0	<LOD	NA	<LOD	NA
0,1	736	99	824	72
0,5	3.806	1.175	3.608	1.308
5	42.580	5.214	35.340	9.362

20.3.1.1.2 Verteilung

(ECHA, 2019) kam zu dem Schluss, dass die Daten bei Ratten und Mäusen darauf hindeuten, dass GenX hauptsächlich im Serum/Plasma und in der Leber verteilt wird, und zwar in höheren Konzentrationen bei männlichen Tieren als bei weiblichen. Drei männlichen und drei weiblichen (CrI:CD(SD)) Ratten wurde eine Einzeldosis von GenX (FRD-902) (84 % Reinheit) in einer Dosierung von 10 bzw. 30 mg/kg Körpergewicht über die Schlundsonde (Wasser) verabreicht ((Gannon, 2008b) wie zitiert in (ECHA, 2019)). Darüber hinaus wurden 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 und 168 Stunden nach der Exposition Plasmaproben entnommen. Gewebeproben der Leber und des Fettgewebes wurden nach der Tötung entnommen. Die Bestimmungsgrenzen für Plasma und Gewebe lagen bei etwa 20 ng/ml bzw. 20 ng/g. Die Ergebnisse zeigten, dass bei 10 mg/kg Körpergewicht und 30 mg/kg Körpergewicht die mittleren Konzentrationen in der Leber bei 73 ng/g und 38 ng/g für männliche Tiere und unterhalb der Bestimmungsgrenzen für weibliche Tiere lagen. Die mittleren Plasmakonzentrationen bei 10 mg/kg Körpergewicht und 30 mg/kg Körpergewicht lagen bei den weiblichen Tieren unter den Bestimmungsgrenzen und bei den männlichen Tieren bei 36 ng/ml bzw. 57 ng/ml. Dies entsprach einem Verhältnis zwischen Lebergewebe- und Plasmakonzentration von $2,2 \pm 1,1$ und $0,8 \pm 0,3$ für Männchen in den Gruppen mit niedriger und hoher Dosis. Für Weibchen wurden keine Verhältnisse berechnet, da es keine Plasmakonzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenzen gab. Im Fettgewebe wurde kein HFPO-DA in Konzentrationen oberhalb der Bestimmungsgrenzen gefunden.

In einer ähnlichen Studie, die an (CrI:CD(SD))-Ratten durchgeführt wurde, denen eine Einzeldosis FRD-903, die GenX-Dimersäure, in Dosen von 10 oder 30 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurde ((Gannon, 2008c) wie zitiert in (ECHA, 2019)), zeigten die Ergebnisse, dass bei 10 mg/kg Körpergewicht und 30 mg/kg Körpergewicht die mittleren Konzentrationen in der Leber bei 24 ng/g und 89 ng/g für männliche Tiere und unterhalb der Bestimmungsgrenzen für weibliche Tiere lagen. Die Bestimmungsgrenzen im Plasma und im Gewebe lagen bei etwa 20 ng/ml bzw. 20 ng/g, die mittleren Plasmakonzentrationen bei Männchen bei 41 ng/ml und 128 ng/ml und bei Weibchen unterhalb der Bestimmungsgrenzen. Dies entsprach einem Verhältnis von Lebergewebe- zu Plasmakonzentration von $0,6 \pm 0,3$ und $0,7 \pm 0,2$ für Männchen in den Gruppen mit niedriger und hoher Dosis.

Drei CrI:CD-1(ICR)-Mäusen jeden Geschlechts wurde eine Einzeldosis von GenX (84 % Reinheit) in einer Dosierung von 10 bzw. 30 mg/kg Körpergewicht über die Schlundsonde verabreicht ((Gannon, 2008a) wie zitiert in (ECHA, 2019)). Plasmaproben wurden 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 und 168 Stunden nach der Exposition entnommen. Darüber hinaus wurden Leber und Fettgewebe nach der Opferung entnommen. Die Bestimmungsgrenzen für Plasma und Gewebe lagen bei etwa 20 ng/ml bzw. 20 ng/g. Die Ergebnisse zeigten, dass bei 10 mg/kg Körpergewicht und 30 mg/kg Körpergewicht die mittleren Konzentrationen in der Leber bei 384 ng/g und 457 ng/g für männliche Tiere und unterhalb der Bestimmungsgrenzen für weibliche Tiere lagen. Dies entsprach einem Verhältnis der Lebergewebe- zur Plasmakonzentration von $0,5 \pm 0$ und $0,6 \pm 0,1$ bei den männlichen Tieren der niedrigen und hohen Dosisgruppe.

20.3.1.1.3 Gestationsübertragung und Übertragung durch Laktation

Wie zitiert in (ECHA, 2019), exponierte (Edwards, 2010b) CrI:CD-1(ICR)-Mäuse (N = 25) in einer Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screening Studie mit GenX durch orale Verabreichung in Dosen von 0, 0,1, 0,5 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag (Reinheit 84 %). Die F0-Männchen erhielten die Dosen an den Studientagen 0 bis 84 (70 Tage vor der Paarung bis 1 Tag vor der

Euthanasie), insgesamt also 84 bis 85 Dosen. Die weiblichen Tiere, die für die toxikokinetische Bewertung ausgewählt wurden, erhielten bis zum Tag der Euthanasie (21. Laktationstag) insgesamt 54 bis 65 Dosen. Der LOD für HFPO-DA im Plasma lag bei 3 ng/ml. Die Ergebnisse zeigten, dass die Plasmaspiegel von GenX bei den Welpen am 4. postnatalen Tag um das 2 bis 4fache unter den mütterlichen Werten am 21. postnatalen Tag lagen, und am 21. postnatalen Tag waren die Plasmaspiegel um das 40- bis 60fache niedriger. Die Autoren*Autorinnen schlossen aus diesen Ergebnissen, dass GenX entweder durch die Trächtigkeit, die Laktation oder durch beides auf die Welpen übertragen wird. Außerdem zeigte die Studie, dass die Plasmakonzentrationen in den Welpen (die am 21. postnatalen Tag entnommen wurden) 10–32-mal niedriger waren als die Konzentrationen in den Welpen am 4. postnatalen Tag. Daraus kann auf eine vernachlässigbare Übertragung über die Laktation geschlossen werden. Am 40. postnatalen Tag waren die Plasmakonzentrationen nach direkter Verabreichung von 20 Dosen von 0, 0,1, 0,5 oder 5 mg/kg Körpergewicht/Tag an die F1-Mutter und die Nachkommen vergleichbar, wobei die mittleren Konzentrationen bei den F1-Männchen relativ höher waren als bei den F1-Weibchen.

Die ECHA berichtet über eine Studie zur Entwicklungstoxizität (Entwicklungstoxizität / Teratogenität) ((Edwards, 2010a; Munley, 2011) zitiert in (ECHA, 2019)), in der trächtige Crl:CD(SD)-Ratten GenX (84 % Reinheit) in einer Dosis von 0, 5, 10, 100 oder 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag durch orale Verabreichung während der Trächtigkeitstage (GD) 6-20 ausgesetzt wurden. Die Muttertiere wurden an GD 21 getötet. Die Plasmakonzentrationen wurden bei den Föten am 20. Lebenstag, bei den Müttern am 20. Lebenstag und zusätzlich bei den Müttern in der höchsten Expositionsgruppe (1000 mg/kg Körpergewicht/Tag) am 6 GD gemessen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Plasmakonzentrationen bei den Föten (gepoolte Konzentration) etwa ein Drittel der Plasmakonzentration bei den Müttern am GD 20 betragen.

20.3.1.1.4 Stoffwechsel

(ECHA, 2019) berichtete über eine *In-vitro*-Studie, in der die potenzielle Bildung von Metaboliten mit männlichen und weiblichen Rattenhepatozyten untersucht wurde ((Nabb, 2007) wie zitiert in (ECHA, 2019)). Inkubierte Hepatozyten (1×10^6 Zellen/ml) wurden mit GenX in einer Konzentration von 10 µl/ml behandelt, und die Proben wurden nach 0, 30, 45, 60, 90 und 120 Minuten untersucht. Es wurden keine Metaboliten nachgewiesen. Eine ähnliche *In-vitro*-Studie wurde mit Hepatozyten von Forellen durchgeführt ((Dupont, 2007) wie zitiert in (ECHA, 2019)) und ergab keine Hinweise auf einen Metabolismus.

(RIVM, 2016) präsentiert die Studienergebnisse von (Gannon et al., 2016) in denen die Absorption, Verteilung, der Stoffwechsel und die Ausscheidung (ADME) sowie die Kinetik von GenX bei Ratten, Mäusen und Totenkopfpfaffen untersucht wurden. Die Pharmakokinetik wurde durch Messung von Blutproben von Ratten und Mäusen zu mehreren Zeitpunkten nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 10 oder 30 mg/kg bestimmt. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik nach einmaliger intravenöser Verabreichung (10 mg/kg) zu mehreren Zeitpunkten an bis zu 7 Tagen bei Ratten und bis zu 21 Tagen bei Cynomolgus-Affen gemessen. Die Parameter wurden im Gewebe und in den Ausscheidungen bis zu 168 Stunden nach oraler Verabreichung bei Mäusen (Dosis: 3 mg/kg) und bei Ratten (Dosis: 30 mg/kg) gemessen. Ein Hepatozyten-Stoffwechselltest zeigte, dass GenX nicht von Rattenhepatozyten verstoffwechselt wird, was durch das Fehlen von Metaboliten und die vollständige Rückgewinnung des dosierten GenX im Ratten- und Mäuseurin bestätigt wurde.

20.3.1.1.5 Ausscheidung

(ECHA, 2019) berichtet, dass laut Studien an Ratten und Mäusen ((Fasano, 2011a, 2011b) wie zitiert in (ECHA, 2019)), die oral einer Einzeldosis von FRD-902 ausgesetzt waren (Dosen

zwischen 3 und 30 mg/kg Körpergewicht), der Hauptausscheidungsweg für GenX der Urin ist. Nach 12 Stunden wurden 97 % bzw. 95 % der Dosis im Urin der männlichen bzw. weiblichen Ratten wiedergefunden, was sich am Ende der Studie (168 Stunden nach der Dosis) auf Werte von 103 % bzw. 100 % erhöhte. In den Fäkalien wurden vernachlässigbare Mengen von GenX gefunden ($\leq 1\%$). Eine Kontamination mit Urin ist in dieser Hinsicht jedoch zu erwarten. Weitere 1 % bzw. 5 % der Dosis entfielen bei Männchen und Weibchen auf die Käfigwäsche. Bei Mäusen wurden nach den ersten 12 Stunden 31 % (Männchen) und 39 % (Weibchen) wiedergefunden. 90 % bzw. 92 % der verabreichten Dosis wurden in bis 168 Stunden mit dem Urin ausgeschieden. In den Fäkalien von männlichen und weiblichen Mäusen wurden vernachlässigbare Mengen wiedergefunden (2 %). Weitere 10 % und 6 % wurden nach dem Waschen des Käfigs wiedergefunden.

Die Clearance-Raten nach einmaliger oraler Exposition gegenüber GenX und der GenX-Dimersäure (FRD-902 und FRD-903) wurden in zwei Studien an Ratten (N = 3 pro Dosisgruppe) untersucht ((Gannon, 2008b, 2008c) zitiert in (ECHA, 2019)), die 0, 10 oder 30 mg/kg Körpergewicht erhielten. Die Clearance-Zeit wurde als die Zeit definiert, die erforderlich ist, um 98,4 % von GenX aus dem Plasma zu entfernen. Die Ergebnisse zeigten Clearance-Zeiten von 12 bzw. 22 Stunden für männliche Ratten und von 4 bzw. 8 Stunden für weibliche Ratten nach einer Exposition gegenüber GenX von 10 bzw. 30 mg/kg Körpergewicht. Darüber hinaus betrug die Clearance-Zeit bei Ratten, die entweder 10 oder 30 mg/kg Körpergewicht FRD-903 ausgesetzt waren, 28 bzw. 22 Stunden bei männlichen Tieren und 8 bzw. 4 Stunden bei weiblichen Tieren. Bei Mäusen, denen eine orale Einzeldosis von 10 oder 30 mg/kg KG GenX verabreicht wurde, betrug die Plasmaclearancezeit 143 h und 57 h bei männlichen und weiblichen Mäusen bzw. 139 h und 62 h bei männlichen und weiblichen Mäusen ((Gannon, 2008a) wie zitiert in (ECHA, 2019)).

(RIVM, 2016) präsentiert die Studienergebnisse von (Gannon et al., 2016) in der die Absorption, Verteilung, der Stoffwechsel und die Ausscheidung (ADME) sowie die Kinetik von GenX bei Ratten, Mäusen und Cynomolgus-Affen untersucht wurden. Die Pharmakokinetik wurde durch Messung von Blutproben von Ratten und Mäusen zu mehreren Zeitpunkten nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 10 oder 30 mg/kg bestimmt. Darüber hinaus wurde die Pharmakokinetik nach einmaliger intravenöser Verabreichung (10 mg/kg) zu mehreren Zeitpunkten in bis zu 7 Tagen bei Ratten und bis zu 21 Tagen bei Cynomolgus-Affen gemessen. Die Parameter wurden im Gewebe und in den Ausscheidungen bis zu 168 Stunden nach der oralen Verabreichung bei Mäusen (Dosis: 3 mg/kg) und bei Ratten (Dosis: 30 mg/kg) gemessen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass GenX nach oraler Verabreichung schnell absorbiert wird und eine biphasische Elimination mit einer sehr schnellen Alpha-Phase und einer langsameren Beta-Phase aufweist (Tabelle 76). Die Alpha-Phasen-Eliminationshalbwertszeit war bei weiblichen Ratten schneller als bei männlichen. Die bei männlichen Ratten und Mäusen nach oraler Verabreichung ermittelten Halbwertszeiten betrugen 2,8 bzw. 5,8 Stunden, während die Halbwertszeiten bei weiblichen Ratten und Mäusen 0,2 bzw. 4,6 Stunden betrugen. Da die Ausscheidungsrate im Urin sehr schnell war (fast die gesamte Dosis wurde innerhalb von 12-24 Stunden ausgeschieden), war der in der Plasmakinetik beobachtete Geschlechtsunterschied in der Urinkinetik nicht ohne weiteres erkennbar. Bei Affen wurde 16 Tage nach der Verabreichung keine Prüfsubstanz im Blut nachgewiesen, was wahrscheinlich auf die wesentlich langsamere Eliminierung in der Beta-Phase zurückzuführen ist. Sowohl bei Ratten als auch bei Affen verlief die Alpha-Phase sehr schnell, und der Beitrag der Beta-Phase wurde als vernachlässigbar angesehen. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass die Eliminierung in der Beta-Phase nicht zu einer potenziellen Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung bei Ratten oder Affen beiträgt. Bei Ratten und Mäusen wurde fast die gesamte verabreichte Dosis mit dem Urin ausgeschieden. Eine geringe Menge der Prüfsubstanz wurde in

den Fäkalien wiedergefunden, was jedoch wahrscheinlich auf eine Verunreinigung der Fäkalien mit Urin zurückzuführen war.

Tabelle 76: Pharmakokinetische Parameter aus (Gannon et al., 2016)

Konstante	Ratte, intravenös		Ratte, oral		Maus, oral		Cynomolgus-Affe, intravenös	
	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich
Absorption: Geschwindigkeitskonstante (1/h); Zeit (h)	NA	NA	3,30; 0,21	1,52; 0,46	3,83; 0,18	3,11; 0,22	NA	NA
Alpha-Phase Eliminationsratenkonstante (1/h); Halbwertszeit	0,20; 3,6	1,72; 0,4	0,25; 2,8	2,78; 0,2	0,12; 5,8	0,15; 4,6	0,30; 2,3	0,37; 1,9
Beta-Phase Rate (1/h); Halbwertszeit (h)	7,8E-03; 89,1	3,1E-02; 22,6	9,6E-03; 72,2	1,0E-02; 67,4	1,9E-02; 36,9	2,9E-02; 24,2	1,1E-02; 64,1	8,7E-03; 79,6
Volumen der Verteilung Zentral (L/kg); Peripherie (L/kg)	0,168; 0,155	0,178; 1,508	0,142; 0,161	0,057; 2,462	0,117; 0,130	0,148; 0,078	0,068; 0,029	0,056; 0,021

20.3.1.2 Neue Daten

20.3.1.2.1 Absorption

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.3.1.2.2 Vertrieb

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.3.1.2.3 Stoffwechsel

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.3.1.2.4 Gestationsübertragung und Übertragung durch Laktation

Trächtige CD-1-Mäuse wurden in zwei Versuchsblöcke aufgeteilt, um insgesamt 11 bis 13 Würfe pro Behandlungsgruppe zu erhalten (Blake et al., 2020). Die Muttertiere erhielten PFOA (0, 1 oder 5 mg/kg/Tag) oder GenX (0, 2 oder 10 mg/kg/Tag) über eine orale Schlundsonde vom Embryonaltag (E) 1,5 bis E11,5 oder von E1,5 bis E17,5, um die potenziellen Auswirkungen von GenX auf die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (GWG), das Wachstum des Embryos, die Leberpathologie und die Entwicklung/Morphologie der Plazenta zu untersuchen. Die Muttertiere wurden bei E11,5 oder E17,5 durch Enthauptung euthanasiert und für interne Dosimetrieanalysen (Block 1), klinisch-chemische Analysen (Blöcke 2), grobe Beobachtung des Uterus hinsichtlich der gesamten Implantationsstellen, lebensfähiger Embryonen, nicht lebensfähiger Embryonen und Resorptionen (Blöcke 1 und 2) sowie histologische Analysen (Block 2) ausgewertet.

Die Dosimetrie-Analyse zeigte, dass die Konzentration von PFOA und GenX im Serum der Muttertiere in den hochdosierten Behandlungsgruppen bei E11,5 ähnlich war und bei E17,5 keine statistisch signifikanten Unterschiede aufwies. Eine statistisch signifikant erhöhte GenX-Akkumulation im mütterlichen Serum wurde in der Gruppe mit 10 mg/kg/Tag im Vergleich zur Gruppe mit 2 mg/kg/Tag bei E11,5 und E17,5 festgestellt. Die Akkumulation im mütterlichen Serum war in allen Behandlungsgruppen bei E17,5 niedriger als bei E11,5. Zu allen Zeitpunkten und in allen Behandlungsgruppen war die PFOA-Akkumulation in der mütterlichen Leber statistisch signifikant größer als die GenX-Akkumulation. Die PFOA- und GenX-Konzentrationen im Fruchtwasser waren bei E11,5 zwischen den Behandlungsgruppen mit hoher und niedriger Dosis vergleichbar. Die GenX-Akkumulation im gesamten Embryo bei E11,5 war statistisch signifikant größer als die PFOA-Akkumulation. Bei E17,5 war die GenX-Akkumulation im gesamten Embryo, im männlichen Embryo und im weiblichen Embryo jedoch statistisch signifikant niedriger als die PFOA-Akkumulation.

In einer Studie, die von (Cope et al., 2021) durchgeführt wurde, wurden trächtige CD-1-Mäuse (Zielgröße: n=10/Gruppe) täglich über eine orale Schlundsonde mit 0, 0,2, 1,0 oder 2,0 mg/kg/Tag GenX behandelt, beginnend am GD 1,5. bis GD 17,5, um die Auswirkungen einer *In-Utero*-Exposition gegenüber GenX während der Schwangerschaft zu bewerten. Die Nachkommen wurden bei PND22 entwöhnt und die Würfe wurden auf 10 Welpen (5 männliche und 5 weibliche, wenn möglich) standardisiert und entweder mit einer fettreichen Diät (HFD, 60% kcal Fett Diät; 5,21 kcal/g Diät) oder einer fettarmen Kontrolldiät (LFD, 10% kcal Fett Diät; 3,8 kcal/g Diät) im Alter von 3 Wochen (PND 22) bis 18 Wochen gefüttert. Die Ergebnisse zeigten, dass die GenX-Konzentration im Serum der Welpen bei PND 5,5 keine signifikanten Unterschiede zwischen den behandelten und den Kontrollgruppen aufwies und bei PND 22 keine nachweisbare GenX-Konzentration im Serum der behandelten Gruppen vorhanden war. Die Urinanalysen der Welpen zeigten jedoch eine statistisch signifikant erhöhte GenX-Konzentration in den Behandlungsgruppen mit 1,0 und 2,0 mg/kg im Vergleich zu den Kontrollgruppen. Die Autoren*Autorinnen der Studie vermuten, dass GenX transplazentar und während der Laktation vom Muttertier auf die Welpen übertragen wird, da GenX nach der Geburt in den Nachkommen verbleibt.

20.3.1.2.5 Ausscheidung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.3.2 Humandaten

Nach (ECHA, 2019) ist die Halbwertszeit von GenX beim Menschen nicht bekannt. Human-Biomonitoring-Daten bei Arbeitnehmern*Arbeitnehmerinnen und der Allgemeinbevölkerung zeigen nachweisbare HFPO-DA-Konzentrationen im Serum/Plasma von bis zu 169 ng/ml bei Arbeitnehmern*Arbeitnehmerinnen in einer fluorchemischen Produktionsstätte in den Niederlanden. Es ist nicht möglich, aus diesen Daten mit hinreichender Sicherheit eine Halbwertszeit für HFPO-DA beim Menschen abzuleiten. (ECHA, 2019) stellt fest, dass die Erfahrung mit PFOA zeigt, dass bei der Verwendung von Tierdaten zur Abschätzung der Halbwertszeit perfluorierter Stoffe beim Menschen Vorsicht geboten ist. Für PFOA und andere PFAS (z. B. PFOS und PFHxS), für die Halbwertszeiten beim Menschen berichtet werden (Pizzurro et al., 2019; Z. Wang et al., 2015), sind die Werte viel höher, als basierend auf der allometrischen Skalierung erwartet werden würde. Insgesamt zeigen die Daten in (Gannon et al., 2016), dass die Halbwertszeiten für GenX bei Versuchstieren zwischen einem und mehreren Tagen liegen. In Ermangelung von Humandaten für GenX kann keine solide Schlussfolgerung über die Halbwertszeit beim Menschen gezogen werden.

20.3.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

20.4.1 Relevante Tierdaten

20.4.1.1 Daten/Studien, die in früheren staatlichen und allgemeinen Überprüfungen berichtet wurden

Es sollte hervorgehoben werden, dass die folgenden Informationen aus dem Begleitdokument zur Identifizierung von 2,3,3,3-TETRAFLUOR-2-(HEPTAFLUORPROPOXY)PROPIONSÄURE, SEINEN SALZEN UND SEINEN ACYLHALIDEN (EINZELNE ISOMERE UND KOMBINATIONEN DAVON) als besonders besorgniserregender Stoff stammen, das wie folgt zitiert wird (ECHA, 2019). In diesem Bericht wird vielfach auf unveröffentlichte Studien verwiesen, zu denen kein Zugang besteht. Daher werden die relevanten Studien im Folgenden als Sekundärliteratur zitiert.

20.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Wie zitiert in (ECHA, 2019), hat (Haas, 2008a) GenX (Reinheit 88%) im Rahmen einer 28-tägigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung gemäß OECD TG 407 an Crl:CD(SD)-Ratten (10/Geschlecht/Gruppe) mit der Magensonde verabreicht. Männlichen Ratten wurden Dosen von 0,3, 3 oder 30 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht, und weiblichen Ratten wurden Dosen von 3, 30 oder 300 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht. Zusätzliche Tiere (Anzahl nicht angegeben) wurden verwendet, um die Erholung innerhalb von 4 Wochen zu bestimmen. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant verringerte Anzahl roter Blutkörperchen (RBC), Hämoglobin und Hämatokrit bei männlichen Tieren, die 3 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag ausgesetzt waren. Die Ergebnisse kehrten nach einer vierwöchigen Erholungsphase zu den Kontrollwerten zurück. Bei weiblichen Tieren wurden keine signifikanten Veränderungen der hämatologischen Wirkungen beobachtet. Zu den Veränderungen in der klinischen Serumchemie gehörten ein signifikant vermindertes Gesamtglobulin und ein erhöhtes A/G-Verhältnis (Albumin/Globulin) bei männlichen Tieren bei 3 und 30 mg/kg KG/Tag und bei weiblichen Tieren bei 300 mg/kg KG/Tag. Ein signifikanter Anstieg von Albumin wurde auch bei männlichen Tieren bei 30 mg/kg Körpergewicht/Tag festgestellt. Ein signifikanter Rückgang des Cholesterinspiegels wurde ebenfalls bei allen Dosierungen bei männlichen Tieren beobachtet, ebenso wie ein signifikanter Rückgang der Triglyceride (22 %) bei 3 mg/kg KG/Tag. Zu den weiteren Beobachtungen gehörten signifikante Anstiege des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN) und der Glukose bei den mit 30 mg/kg Körpergewicht/Tag dosierten männlichen Tieren. Nach einer vierwöchigen Erholungsphase entsprachen die Ergebnisse wieder den Kontrollwerten.

Bei männlichen Tieren mit einer Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht/Tag wurde eine Zunahme des relativen Nierengewichts um 15 % sowie eine minimale Mineralisierung der Nieren bei 1/10 der männlichen Tiere festgestellt. Bei den weiblichen Tieren wurden keine Veränderungen des Nierengewichts beobachtet. Die relativen Lebergewichte waren bei 3 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag bei männlichen Tieren um 18,6 % bzw. 55,5 % erhöht, und bei weiblichen Tieren wurde bei 300 mg/kg Körpergewicht/Tag eine relative Lebergewichtszunahme (12,1 %) festgestellt. Prüfsubstanz-bedingte Veränderungen der multifokalen zentrilobulären Hypertrophie wurden in der Leber der männlichen Tiere der 3 und 30 mg/kg KG/Tag Gruppe und der weiblichen Tiere der 300 mg/kg KG/Tag Gruppe beobachtet. 4/10 und 7/10 männliche Ratten zeigten diesen Effekt bei 3 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag. Bei den weiblichen Tieren war dieser Effekt bei 4/10 Tieren bei 300 mg/kg Körpergewicht/Tag sichtbar. Einzelzell-Nekrosen (multifokal) und hepatozelluläre Nekrosen wurden bei 1/10 und 3/10 männlichen

Tieren bei 30 mg/kg Körpergewicht/Tag und hepatozelluläre Nekrosen bei 1/10 und 1/10 weiblichen Tieren bei 30 und 300 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet. Für diese Wirkungen wurde keine statistische Analyse durchgeführt. Schließlich zeigten männliche und weibliche Ratten eine β -Oxidationsaktivität bei den mittleren und hohen Dosen.

Der NOAEL-Wert für diese Studie wurde auf 0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt, basierend auf den Veränderungen der Blutparameter, dem Anstieg von Albumin und dem A/G-Verhältnis, der Verringerung von Cholesterin und Globulin und dem Auftreten von Leberhypertrophie, die bei männlichen Ratten bei 3 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet wurden.

In der 28-Tage-Studie mit Mäusen gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 407 wurde Crl:CD-1(ICR)-Mäusen (10 bis 20/Geschlecht/Gruppe) GenX (88 % Reinheit) durch Schlucken in Dosen von 0, 0,1, 3 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht ((Haas, 2008b) wie zitiert in (ECHA, 2019)). Die Reversibilität der Wirkungen bei den hochdosierten Mäusen wurde nach einer 4-wöchigen Erholungsphase bestimmt. Die Ergebnisse zeigten signifikante Abnahmen von Hämoglobin und Hämatokrit bei männlichen Mäusen bei 3 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag, begleitet von einer signifikanten Abnahme der Erythrozytenzahl bei 30 mg/kg Körpergewicht/Tag. Bei weiblichen Mäusen wurden keine Auswirkungen beobachtet.

Sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Mäusen war das A/G-Verhältnis bei 3 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant erhöht. Albumin war bei beiden Geschlechtern bei 30 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant erhöht, und Globulin war bei 3 mg/kg Körpergewicht/Tag und darüber bei beiden Geschlechtern signifikant erniedrigt. Die Serumleberenzyme (AST, ALT, ALP und SDH) waren bei 3 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag bei Männchen und bei 30 mg/kg Körpergewicht/Tag bei Weibchen (ALP und SDH) signifikant erhöht. Diese Veränderungen der Leberenzymwerte standen im Einklang mit einer hepatozellulären Schädigung. Auch der BUN-Wert war in der männlichen 30 mg/kg/Tag-Gruppe am Ende der Exposition signifikant erhöht. Die Wirkungen waren nach der Erholung reversibel.

Zu den prüfsubstanzbedingten groben Nekropsiefunden gehörte eine vergrößerte Leber bei den männlichen Tieren der 30 mg/kg KG/Tag-Gruppe. Beide Geschlechter zeigten bei 3 und 30 mg/kg KG/Tag erhöhte relative Lebergewichte (78% und 163% bzw. 32% und 103%). Die Zunahmen der Lebergewichte waren bei den männlichen und weiblichen Tieren der 30 mg/kg KG/Tag-Gruppe größtenteils, aber nicht vollständig, reversibel. Prüfsubstanzbedingte Veränderungen in Form einer multifokalen zentrilobulären Hypertrophie wurden in der Leber von Männchen der 3 und 30 mg/kg Körpergewicht/Tag Gruppe und der 300 mg/kg Körpergewicht/Tag Gruppe von Weibchen beobachtet. Bei Männchen waren die Nebennierengewichte (absolut und relativ zum Körper- und Gehirngewicht) in der 3 und 30 mg/kg KG/Tag Dosisgruppe erhöht. Multifokale einzellige Lebernekrosen (minimal) waren bei Männchen, die 3 (4/10) und 30 (10/10) mg/kg KG/Tag verabreicht bekamen, und bei Weibchen, die 30 (4/10) mg/kg/Tag verabreicht bekamen, erhöht, was nach der 4-wöchigen Erholungsphase nicht mehr auftrat. Einzelzell-hepatozelluläre Nekrosen wurden bei 30 mg/kg KG/Tag bei 1/10 männlichen und 2/10 weiblichen Tieren beobachtet. Männliche Mäuse zeigten bei allen Dosen eine β -Oxidationsaktivität, weibliche bei den mittleren und hohen Dosen.

Der NOAEL-Wert für diese Studie wurde auf 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag festgesetzt, basierend auf einem Rückgang des Globulins und einem Anstieg des A/G-Verhältnisses bei beiden Geschlechtern sowie einem verringerten Hämoglobin, Hämatokrit, einem Anstieg der Marker für Leberschäden (AST, ALT, ALP, SDH) und Leberzellnekrosen (bei der primären Nekropsie) bei männlichen Mäusen bei 3 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Darüber hinaus wurden Gruppen von 10 Crl:CD(SD)-Ratten pro Dosis und Geschlecht im Rahmen einer 90-tägigen Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung gemäß der OECD-

Prüfrichtlinie 408 mit GenX (Reinheit 84 %) durch Schlucken exponiert ((Haas, 2009) wie zitiert in (ECHA, 2019)). Männliche Tiere wurden 0, 0,1, 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag und weibliche Tiere 0, 10, 100 und 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag ausgesetzt. Zusätzliche Tiere wurden verwendet, um die Erholung innerhalb von 4 Wochen zu bestimmen. Drei hochdosierte Weibchen starben vor dem Ende der Studie, wobei zwei dieser Todesfälle auf die Behandlung zurückzuführen waren. Die Ergebnisse zeigten, dass sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Tieren eine signifikante Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit und Erythrozytenzahl bei 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag (männliche Tiere) bzw. 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag (weibliche Tiere) beobachtet wurde. Diese Parameter waren im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe bei Männchen um etwa 7-13% und bei Weibchen um 18-28% niedriger. Die Retikulozyten- und Thrombozytenzahl war bei Männchen bei 100 mg/kg KG/Tag signifikant erhöht, und die Basophilen waren bei 10 und 100 mg/kg KG/Tag signifikant verringert. Bei 1.000 mg/kg KG/Tag wiesen die weiblichen Tiere einen signifikanten Anstieg des mittleren korpuskularen Volumens (MCV), des mittleren korpuskularen Hämoglobins (MCH), der Thrombozytenzahl und der Retikulozyten sowie einen Rückgang der mittleren korpuskularen Hämoglobulinkonzentration (MCHC) und der Basophilen auf. Nach der Erholungsphase unterschieden sich die Erythrozytenzahl, das Hämoglobin, der Hämatokrit und die Retikulozyten bei den männlichen Tieren mit 100 mg/kg noch immer statistisch signifikant von den Kontrollen, und bei den weiblichen Tieren der Gruppe mit 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag unterschieden sich Hämoglobin, Hämatokrit, MCV und Retikulozyten noch immer statistisch signifikant von den Kontrollen.

Männchen zeigten bei 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag einen signifikanten Anstieg des Albumin- und A/G-Verhältnisses und einen Rückgang des Globulins, während Weibchen bei 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag ein signifikant erhöhtes A/G-Verhältnis und einen Rückgang des Globulins zeigten. Das Serumcholesterin war bei männlichen und weiblichen Tieren bei 100 mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. 100 und 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant verringert. Bei Männchen war der BUN-Wert bei 100 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant erhöht. Die ALP-Werte und die Serumphosphorwerte waren bei 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag bei männlichen und weiblichen Tieren signifikant erhöht. Das Gesamtbilirubin war bei weiblichen Tieren bei 100 und 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant erniedrigt, und das Gesamtprotein und die γ -Glutamyltransferase (GGT) waren bei 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant verringert. Ein signifikanter Rückgang des Urin-pH-Wertes und ein signifikanter Anstieg des Gesamturinvolumens wurden bei weiblichen Tieren bei 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet.

Sowohl bei Männchen als auch bei Weibchen waren die absoluten Nierengewichte in der höchsten Dosisgruppe erhöht (11 % bei Männchen und 18 % bei Weibchen). Die relativen Nierengewichte waren bei 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag bei Männchen (12 % und 16 %) und bei Weibchen in allen Dosisgruppen (9 %-23 %) erhöht. Ein weibliches Tier in der höchsten Dosisgruppe sowie ein weibliches Tier in der Gruppe mit der höchsten Dosis, das vor Ende der Studie starb, wiesen tubuläre und papilläre Nekrosen der Niere auf. Einer der 10 männlichen Tiere, die mit 10 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt wurden, wies eine Übergangshyperplasie und eine leichte akute Entzündung der Niere auf. Die Ergebnisse zeigen, dass die absoluten und relativen Nierengewichte bei der Wiederherstellung der männlichen Tiere mit einer Dosierung von 100 mg/kg Körpergewicht/Tag weiterhin erhöht waren.

Die absoluten Lebergewichte und die relativen Lebergewichte waren bei 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag bei Männchen (23 % und 59 %) und bei 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag bei Weibchen (77 %) erhöht. In der Gruppe mit 100 mg/kg/Tag war die Zunahme des relativen

Lebergewichts bei den männlichen Tieren größtenteils reversibel. In der weiblichen Gruppe mit 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag erholten sich die Veränderungen des Lebergewichts teilweise, waren jedoch nach der 4-wöchigen Erholungsphase nicht vollständig reversibel. Eine hepatozelluläre Hypertrophie wurde bei 3 von 10 und 10 von 10 männlichen Tieren in der Gruppe mit 10 bzw. 100 mg/kg Körpergewicht/Tag sowie bei 10 von 10 weiblichen Tieren in der Gruppe mit 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag festgestellt. Die Hypertrophie war weder mit mikroskopischen Veränderungen verbunden, die auf eine Leberschädigung hinweisen (wie Degeneration oder Nekrose) oder mit Veränderungen in der Serumchemie, die auf eine Leberschädigung hindeuten, noch wurde eine Hypertrophie bei den Tieren bei der Sektion beobachtet.

In (ECHA, 2019) wurde angegeben, dass der NOAEL für diese Studie auf 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt wurde, basierend auf einem erhöhten relativen Nierengewicht bei beiden Geschlechtern bei 10 mg/kg Körpergewicht/Tag und Veränderungen der Blutparameter, einem Anstieg von Albumin und dem A/G-Verhältnis, einer Verringerung von Globulin und Cholesterin und einem erhöhten Lebergewicht bei männlichen Ratten bei 10 mg/kg Körpergewicht/Tag.

((MacKenzie, 2010) zitiert in (ECHA, 2019)) führte eine orale 90-Tage-Mausstudie gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 408 durch, in der Gruppen von 10 Crl:CD-1(ICR)-Mäusen pro Dosis und Geschlecht GenX (84 % Reinheit) durch Schlundsonde (Wasser) in Dosen von 0, 0,1, 0,5 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag ausgesetzt wurden. Weitere Tiere wurden exponiert, um die Plasmakonzentration der Substanz 2 Stunden nach der Exposition am Tag 0, 28 und 95 zu bestimmen. Die Ergebnisse der Studie deuten darauf hin, dass in der männlichen 5 mg/kg KG/Tag-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein statistisch signifikanter Anstieg des mittleren Körperendgewichts und der Gesamtkörpergewichtszunahme beobachtet wurde. Das mittlere Körperendgewicht und die Gesamtkörpergewichtszunahme betragen 108 % bzw. 136 % der Kontrollgruppe. Der Unterschied im Körpergewicht und in der Körpergewichtszunahme bei den hochdosierten männlichen Tieren wurde in erster Linie auf das erhöhte Lebergewicht zurückgeführt. Eine signifikant erhöhte Thrombozytenzahl wurde bei männlichen Tieren mit einer Dosis von 0,5 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet. Der Cholesterinspiegel war bei männlichen Mäusen, die eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag erhielten, signifikant verringert. Die Leberenzyme im Serum (AST, ALT und ALP) waren bei männlichen und weiblichen Tieren (ALT und ALP) bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant erhöht. SDH und Albumin waren bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht, und das gesamte Serumprotein war bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag bei Männchen signifikant erhöht. Bei der höchsten Dosis war ein signifikanter Anstieg der Gesamtgallensäure festzustellen.

Die beobachteten Veränderungen der Serumleberenzyme standen im Einklang mit hepatozellulären Schäden und/oder Cholestase. Wie in (ECHA, 2019) dargelegt, wurde bei Mäusen, die $\geq 0,5$ mg/kg Körpergewicht/Tag (Männchen) und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag (Weibchen) der Testsubstanz ausgesetzt waren, ein Anstieg der mittleren Lebergewichtparameter beobachtet. Der Anstieg der Lebergewichtparameter bei beiden Geschlechtern korrelierte mit einer behandlungsbedingten vergrößerten Leber und mikroskopischen Leberveränderungen. Darüber hinaus war das mittlere relative Nierengewicht (im Verhältnis zum Gehirn) bei männlichen Tieren bei einer Dosierung von 5 mg/kg KG/Tag erhöht, was jedoch nicht mit einer Zunahme des absoluten oder relativen Nierengewichts (in % des Körpergewichts) verbunden war. Weitere Beobachtungen waren geringere mittlere Gewichte des Gehirns und der Nebenhoden im Verhältnis zum Körpergewicht, ein höheres mittleres Gewicht des Herzens im Verhältnis zum Gehirngewicht bei männlichen Mäusen, die 5 mg/kg KG/Tag Prüfsubstanz erhielten, im Vergleich zu den Kontrollen, und ein geringeres

mittleres Milzgewicht im Verhältnis zum Gehirn- und Körpergewicht bei weiblichen Tieren, die 0,5 bzw. 5 mg/kg KG/Tag erhielten.

(ECHA, 2019) listete histopathologische Befunde in der Leber auf, die bei männlichen Mäusen eine erhöhte Einzelzellnekrose (10/10), minimale Hypertrophie (10/10), Kupfer-Zellpigmente (10/10) und mitotische Figuren (9/10) und bei weiblichen Mäusen bei 5 mg/kg KG/Tag eine leichte Hypertrophie (10/10), minimale fokale Nekrose (3/10) und Einzelzellnekrose (1/10) umfassten. Bei 8/10 männlichen Mäusen wurde eine minimale Hypertrophie bei 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet. Außerdem wurde in der Leber einer männlichen Maus in der Gruppe mit 5 mg/kg/Tag eine minimale Gallengangshyperplasie festgestellt. Darüber hinaus wurde bei männlichen Mäusen, die 5 mg/kg KG/Tag erhielten, eine minimale Hypertrophie des Nierentubulusepithels festgestellt (9/10).

Der NOAEL-Wert in dieser Studie wurde auf 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt, basierend auf der beobachteten Zunahme des Lebergewichts und der Leberhypertrophie bei beiden Geschlechtern, begleitet von Veränderungen der Leberserumenzyme, und der Einzelzellnekrose bei männlichen Mäusen bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag.

20.4.1.1.2 Karzinogenität

(Caverly Rae et al., 2015) führten eine 2-jährige orale Rattenstudie gemäß der OECD-Prüfrichtlinie durch. In der Studie wurden 80 Crl:CD(SD)-Ratten (pro Dosis und Geschlecht) GenX (84 % Reinheit) in einer Dosierung von 0, 0,1, 1 und 50 mg/kg Körpergewicht/Tag (männliche Tiere) bzw. 0, 1, 50 und 500 mg/kg Körpergewicht/Tag (weibliche Tiere) durch Schlucken ausgesetzt. Eine Zwischennekropsie wurde bei 10 Tieren nach 12 Monaten durchgeführt. Die übrigen Tiere wurden nach 101 Wochen (weibliche Tiere) bzw. 104 Wochen (männliche Tiere) seziiert.

Entzündungen/Nekrosen der Nieren führten zu prüfsubstanzbedingten Todesfällen und traten bei sieben Weibchen in der 500 mg/kg Körpergewicht/Tag-Dosisgruppe auf und waren durch Papillennekrosen gekennzeichnet. Aufgrund der geringen Überlebensrate in allen weiblichen Dosisgruppen, insbesondere aber in der Kontrollgruppe und der Gruppe mit einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag, wurden die weiblichen Tiere in Woche 101 bereits vor der geplanten Beendigung getötet. Es wurde jedoch erklärt, dass keine Auswirkungen auf die Studie zu erwarten waren, da die Expositionszeit etwa 2 Jahre betrug. Obwohl die Überlebensrate in allen weiblichen Gruppen niedrig war, gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede und die Überlebensrate war in allen Gruppen vergleichbar.

Das mittlere Körpergewicht von männlichen Tieren mit einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag lag während des größten Teils des ersten Jahres statistisch signifikant unter dem der Kontrollgruppe, und die Exposition mit 500 mg/kg Körpergewicht/Tag führte bei weiblichen Tieren während des ersten Jahres zu einer nachteiligen Verringerung des Körpergewichts und der Körpergewichtszunahme. Weibliche Tiere, die 500 mg/kg Körpergewicht/Tag erhielten, wiesen nach 3, 6 und 12 Monaten signifikante Abnahmen dieser Parameter auf, ebenso wie Abnahmen der Erythrozytenzahl bei weiblichen Tieren, die 50 mg/kg Körpergewicht/Tag erhielten, nach 12 Monaten. Während des Zeitintervalls von 3 und 6 Monaten waren die Erythrozytenzahl, das Hämoglobin und der Hämatokrit bei männlichen Ratten signifikant verringert, nicht jedoch nach 12 Monaten. Bei weiblichen Tieren, denen 500 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht wurden, war nach 12 Monaten das MCV signifikant erhöht und das MCHC signifikant verringert.

Nach 12 Monaten stiegen die Serumalbuminwerte bei männlichen Tieren mit einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant an, während das Serumglobulin bei weiblichen Tieren mit

einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag während des 6-Monats-Intervalls signifikant erhöht war. Die Veränderungen bei Albumin und Globulin in den männlichen und weiblichen Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis führten in allen Intervallen zu einem statistisch signifikanten Anstieg des A/G-Verhältnisses in diesen Gruppen, mit Ausnahme der Gruppe mit einer Dosis von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag nach 6 Monaten. Die Bilirubinwerte waren bei Weibchen in den Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis in fast allen Intervallen statistisch signifikant reduziert. Die Leberenzyme im Serum (ALP, ALT und SDH) waren bei den männlichen Tieren bei einer Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant erhöht. Andere Beobachtungen von (Caverly Rae et al., 2015) beinhalteten signifikante Abnahmen des Gesamtproteins und der GGT bei weiblichen Tieren in der Hochdosisgruppe und signifikante Anstiege des BUN bei männlichen und weiblichen Tieren in der Hochdosisgruppe. Darüber hinaus waren die Phosphorwerte bei Männchen und Weibchen in den Hochdosisgruppen signifikant erhöht. Die Chlorid- und Kaliumwerte waren bei den weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe erhöht.

Sowohl im 6- als auch im 12-Monats-Intervall wurden bei weiblichen Tieren, die 500 mg/kg Körpergewicht/Tag erhielten, minimale, statistisch signifikante Zunahmen des Urinvolumens und des pH-Werts sowie Abnahmen des spezifischen Gewichts des Urins (was auf eine minimale Diurese hindeutet) beobachtet. Die Autoren*Autorinnen vermuten, dass diese Veränderungen, auch wenn sie minimal sind, mit der erhöhten Inzidenz und dem Schweregrad der chronisch-progredienten Nephropathie korrelieren könnten, die in dieser Dosisgruppe bei der 1-Jahres-Zwischenopferung mikroskopisch beobachtet wurde. Weibchen, die mit 500 mg/kg Körpergewicht/Tag dosiert wurden, wiesen ein erhöhtes Nierengewicht und Veränderungen in der Niere auf, wie z.B. ein erhöhtes Auftreten von Tubulusdilatation, Ödemen der Nierenpapille, Übergangszellhyperplasie, Tubulus- und Beckenmineralisierung, Nierenpapillennekrose und chronisch progressive Nephropathie. Eine makroskopische Beobachtung, die eine „unregelmäßige Oberfläche“ der Nieren bei der Zwischenopferung einschloss, wurde bei einem der mit 500 mg/kg Körpergewicht/Tag dosierten weiblichen Tiere beobachtet. Bei der letzten Opferung wurde dieser Effekt bei 16/70 Weibchen festgestellt, die mit 500 mg/kg KG/Tag dosiert waren.

Eine Zunahme des relativen Lebergewichts wurde bei den hochdosierten Tieren beider Geschlechter bei der Zwischenopferung beobachtet. Drei männliche Tiere in der Gruppe mit der höchsten Dosis wiesen eine minimale fokale zystische Degeneration und fünf Tiere eine minimale bis leichte fokale Nekrose auf. Bei allen weiblichen Tieren wurde bei der 12-Monats-Opferung bei 500 mg/kg Körpergewicht/Tag eine zentrilobuläre Hypertrophie beobachtet. Zu den mikroskopischen Veränderungen bei der letzten Opferung gehören eine verstärkte zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie bei 7/70 männlichen und 65/70 weiblichen Tieren und eine verstärkte zentrilobuläre hepatozelluläre Nekrose bei 5/70 männlichen und 7/70 weiblichen Tieren bei 50 bzw. 500 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die letztgenannte Wirkung wurde bei der höchsten Dosis bei Männchen als schwer (3/5 Tiere) und bei der mittleren bzw. hohen Dosis bei Weibchen als leicht bis schwer eingestuft. Darüber hinaus zeigten männliche Tiere bei 50 mg/kg Körpergewicht/Tag einen Rückgang der fokalen und periportal Vakuolisierung. Bei Weibchen wurde bei 500 mg/kg KG/Tag ein Rückgang der zentrilobulären Vakuolisierung, der panlobulären hepatozellulären Hypertrophie, der hepatozellulären Nekrose einzelner Zellen und der Angiektasie (d.h. der Erweiterung von Blut- oder Lymphgefäßen) beobachtet. Ein vermindertes absolutes und relatives (im Verhältnis zum Gehirn) Milzgewicht wurde bei weiblichen Tieren mit einer Dosierung von 500 mg/kg KG/Tag bei der Zwischenopferung beobachtet. Für diesen Effekt wurden keine begleitenden makroskopischen Veränderungen beobachtet.

Die histopathologischen Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante Induktion von Adenomen/Karzinomen in der Bauchspeicheldrüse bei männlichen Tieren bei 50 mg/kg Körpergewicht/Tag, eine statistisch signifikante Induktion von hepatozellulären Adenomen und Karzinomen bei weiblichen Tieren bei 500 mg/kg Körpergewicht/Tag und eine erhöhte Inzidenz von Leydig-Zelltumoren in den Hoden bei 50 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Inzidenz von Leydig-Zell-Tumoren war statistisch nicht signifikant, unter anderem aufgrund einer relativ hohen Inzidenz dieser Läsionen bei den Kontrollen. Allerdings war sowohl die Inzidenz von Interstitialzellhyperplasie als auch von Interstitialzelladenomen bei 50 mg/kg KG/Tag erhöht und lag außerhalb des historischen Kontrollbereichs, was darauf hindeutet, dass die erhöhte Inzidenz von Leydigzellen-Tumoren mit der Behandlung zusammenhing. Ein interstitielles Zelladenom wurde auch bei einem männlichen Tier aus dieser Gruppe bei der Zwischennekropsie festgestellt. Die Zunahme der Stroma-Polypen in der Gebärmutter lag innerhalb des Bereichs der historischen Kontrollen.

Der NOAEL-Wert für die chronische Toxizität wurde auf 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt, basierend auf einem Anstieg des A/G-Verhältnisses bei männlichen Ratten bei 1 mg/kg Körpergewicht/Tag. Der NOAEL für Karzinogenität beträgt 1 mg/kg KG/Tag bei männlichen Tieren auf der Grundlage einer Zunahme von kombinierten Adenomen und Karzinomen der Bauchspeicheldrüse und 50 mg/kg KG/Tag bei weiblichen Tieren auf der Grundlage einer Zunahme von Lebertumoren bei 500 mg/kg KG/Tag.

20.4.1.1.3 Mutagenität

Wie zitiert in (ECHA, 2019), haben (Donner, 2008; Myhre, 2008) zwei Ames-Tests mit verschiedenen Arten von Prokaryoten gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 471 mit einer Dosierung von bis zu 5000 ug/Platte unter Verwendung von Platteninkorporation durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass GenX mit und ohne Stoffwechselaktivierung negativ war. In einem Genmutationstest an Säugetierzellen gemäß OECD TG 476 ((Clarke, 2008) zitiert in (ECHA, 2019)), bei dem der pH-Wert auf neutral eingestellt wurde, war GenX mit und ohne Stoffwechselaktivierung negativ. In zwei *In-vitro*-Säugetier-Chromosomenaberrationstests gemäß OECD TG 473 war GenX nach 4- und 20-stündiger Exposition ohne Stoffwechselaktivierung negativ, aber nach 4-stündiger Exposition mit Stoffwechselaktivierung bei der höchsten Expositionsstufe von 3471 ug/ml positiv ((Glatt, 2009; Glover, 2008) wie zitiert in (ECHA, 2019)).

((Gudi & Krsmanovic, 2007) wie zitiert in (ECHA, 2019)) führten einen Mikronukleustest an Mäusen *in vivo* gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 474 bei Dosen bis zu 1.300 mg FRD-902/kg Körpergewicht durch und beobachteten eine Verringerung der PCE/EC im Knochenmark, was zeigt, dass die Substanz das Knochenmark erreicht hat, aber keinen Anstieg der mikrokernbildenden PCE. Bei der höchsten Dosis wurde eine gewisse Sterblichkeit beobachtet. In einem Chromosomenaberrationstest an Mäusen gemäß OECD TG 475 wurde bei denselben Dosen eine Abnahme des Mitoseindex der Knochenmarkzellen, jedoch keine Zunahme struktureller oder numerischer Chromosomenaberrationen beobachtet. Bei der höchsten Dosis wurde eine gewisse Sterblichkeit beobachtet. In einem außerplanmäßigen DNA-Synthesetest bei Ratten gemäß OECD TG 486 wurde bei Dosen bis zu 2.000 mg FRD-902/kg KG durch Schlucken kein Anstieg der Nettokörner pro Zellkern beobachtet ((Pant & Sly, 2007) zitiert in (ECHA, 2019)).

20.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

((Edwards, 2010b) wie zitiert in (ECHA, 2019)) führte eine Screening Studie zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität (OECD TG 421) an Crl:CD1(ICR)-Mäusen (N = 25) durch, die GenX durch orale Verabreichung in Dosen von 0, 0,1, 0,5 und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag (Reinheit 84 %)

ausgesetzt waren. Die F0-Männchen erhielten die Dosis an den Studientagen 0 bis 84 (70 Tage vor der Paarung bis 1 Tag vor der Euthanasie), insgesamt also 84 bis 85 Dosen. Die weiblichen Tiere, die trächtig wurden, erhielten vom Untersuchungstag 56 bis zum Tag vor der Euthanasie (14 Tage vor der Paarung bis zum 20. Laktationstag) insgesamt 53 bis 64 Dosen. Die Ergebnisse zeigten keine Auswirkungen auf die Sterblichkeit der Elterntiere. Bei weiblichen Tieren, die eine Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag erhielten, wurde ein erhöhtes Nierengewicht festgestellt. Bei männlichen Tieren, die 0,5 und 5 mg/kg KG/Tag erhielten, wurde eine erhöhte Hypertrophie der Nierentubulus Zellen beobachtet. Bei beiden Geschlechtern wurden eine Zunahme des Lebergewichts und eine Leberhypertrophie beobachtet. Darüber hinaus wurde bei Männchen und Weibchen in allen Dosisgruppen das Auftreten von Einzelzellnekrosen beobachtet, wobei 24/24 Männchen und 21/24 Weibchen bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag Einzelzellnekrosen aufwiesen. Diese Wirkung wurde bei der höchsten Dosis (m/w) als minimal bis mäßig und bei der mittleren Dosis (m) als minimal eingestuft. Bei weiblichen Tieren traten in der mittleren (3/24) und hohen Dosisgruppe (5/24) ebenfalls vermehrt fokale/multifokale Nekrosen auf. Im Studienbericht wurde der letztgenannte Effekt als minimale fokale koagulative Nekrose definiert. Hypertrophie und Nekrose wurden bei Männchen und Weibchen bei 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet. Bei männlichen Tieren nahm das Nierengewicht bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag um 8 % zu, was mit einer verstärkten Hypertrophie der Nierentubulus Zellen bei den Dosen 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag (6/24) und 5 mg/kg Körpergewicht/Tag (18/24) korrelierte. Bei weiblichen Tieren nahmen die absoluten und relativen Nierengewichte bei 5 mg/kg KG/Tag um 21% bzw. 10% zu.

Nach (ECHA, 2019) wurden keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung berichtet. Das Geschlechterverhältnis, das Überleben und die körperliche Verfassung der F1-Welpen waren bei allen Dosen unbeeinflusst. Bei einer Dosis von 5 mg/kg pro Tag wiesen männliche und weibliche F1-Welpen im Vergleich zu den Kontrollen an den PNDs 4, 7, 14, 21 und 28 ein signifikant niedrigeres mittleres Körpergewicht auf, wobei die Abnahme bei der Entwöhnung (d. h. PND 21) über 20 % betrug. Männliche F1-Welpen wiesen auch nach 35 und 40 Tagen ein signifikant niedrigeres mittleres Körpergewicht auf (~10 %). Das Gewicht der weiblichen F1-Welpen kehrte bei PND 35 und 40 zu den mittleren Körpergewichtswerten der Kontrollgruppe zurück. Die Serumkonzentrationen der Elterntiere und der Welpen weisen auf eine begrenzte Übertragung von FRD-902 über die Laktation hin.

Der NOAEL für Reproduktionstoxizität wurde mit 5 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben, da bei keiner der geprüften Dosen Auswirkungen auf die Reproduktion beobachtet wurden. Der NOAEL für die systemische Toxizität bei Elterntieren betrug 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag, basierend auf dem Auftreten hepatischer Einzelzellnekrosen, die bei männlichen Tieren bei 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag beobachtet wurden. Der NOAEL-Wert für die systemische Toxizität bei den Nachkommen lag bei 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag, basierend auf der Abnahme des Körpergewichts der männlichen und weiblichen F1-Tiere in der Gruppe mit 5 mg/kg Körpergewicht/Tag während der Zeit vor der Entwöhnung. Allerdings lassen lt. (ECHA, 2019) die Ergebnisse dieser Studie an Mäusen keine endgültigen Schlussfolgerungen in Bezug auf die Auswirkungen auf die Fortpflanzung zu, da die höchste getestete Dosisstufe nur minimale Auswirkungen auf die Elterntiere hatte. Daher werden die Informationen in Bezug auf mögliche Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit und Entwicklung als nicht schlüssig betrachtet.

Eine Studie zur Entwicklungstoxizität wurde an Ratten gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 414 durchgeführt ((Edwards, 2010a) zitiert in (ECHA, 2019)). Trächtige CrI:CD(SD)-Ratten (N = 22) wurden GenX (84 % Reinheit) in einer Dosierung von 0, 10, 100 oder 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag über eine orale Schlundsonde während der Trächtigkeitstage 6-20 ausgesetzt. Die Muttertiere wurden am 21. Trächtigkeitstag geopfert. Die Organe, einschließlich

der Eierstöcke und der Gebärmutter, sowie die Föten wurden untersucht. Ein Weibchen in der Gruppe mit der höchsten Dosis starb am 20. Lebenstag aufgrund von Leber- und Nierenschäden. Vier bzw. 9 Weibchen in den Gruppen mit 100 bzw. 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag trugen am Tag 21 der Trächtigkeit vorzeitig aus. Die Sterblichkeit in der Gruppe mit 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag und die Frühgeburten in den Gruppen mit 100 und 1.000 mg/kg/Tag wurden als prüfsubstanzbedingt angesehen.

Laut (ECHA, 2019) wurden bei 1.000 mg/kg KG/Tag prüfsubstanzbedingte klinische Befunde (gelbes Material auf verschiedenen Körperoberflächen, Speichelfluss), ein höheres mittleres Nierengewicht, eine Verringerung der Nahrungsaufnahme und eine Verringerung des terminalen mütterlichen Körpergewichts beobachtet. In den Gruppen mit 100 und 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag wurde ein vermindertes Gewicht der Gebärmutter festgestellt (10 % bzw. 25 %). Das mittlere korrigierte Körpergewicht und die mittlere korrigierte Körpergewichtszunahme waren in keiner der behandelten Dosisgruppen im Vergleich zur Kontrolle signifikant verringert. Eine Zunahme des Lebergewichts wurde bei den Tieren (mit einer Dosis von 100 und 1.000 mg/kg KG/Tag) festgestellt, begleitet von fokalen Nekrosen bei einigen Tieren in diesen Dosisgruppen. Bei 1.000 mg/kg KG/Tag trat eine Leberhypertrophie auf, und zwei weibliche Tiere zeigten in dieser Dosisgruppe eine ödematöse Bauchspeicheldrüse. Bei 100 und 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag war das mittlere Gewicht der Föten um 8,8 % bzw. 28,1 % reduziert. Das verringerte Gewicht der Gebärmutter bei 100 und 10.00 mg/kg Körpergewicht/Tag wurde auf die substanzbedingte Verringerung des mittleren fötalen Gewichts zurückgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf das fetale Überleben, auf Missbildungen oder auf Veränderungen festgestellt, abgesehen von einer höheren Inzidenz von 14 rudimentären Rippen bei 1.000 mg/kg KG/Tag.

Eine zweite Studie wurde von ((Edwards, 2010a) wie zitiert in (ECHA, 2019)) durchgeführt, um die scheinbar dosisabhängigen Frühgeburten bei den Muttertieren am 21. Trächtigkeitstag zu überprüfen. Es wurde derselbe Versuchsaufbau verwendet, aber auf eine Kontrollgruppe und eine Gruppe mit einer Dosis von 1.000 mg/kg Körpergewicht/Tag beschränkt. Der Anstieg der Frühgeburten konnte in dieser Studie bestätigt werden. Auch das fötale Gewicht war verringert. Darüber hinaus wurden vergleichbare mütterliche Auswirkungen wie in der oben genannten Studie beobachtet.

Der NOAEL für die maternale Toxizität wird mit 10 mg/kg KG/Tag angesetzt, basierend auf Mortalität, geringerem mittleren Körpergewicht, Nahrungsaufnahme und Veränderungen der Niere und der Bauchspeicheldrüse bei 1.000 mg/kg KG/Tag und mikroskopischen Befunden in der Leber (fokale Nekrosen) bei 100 und 1.000 mg/kg KG/Tag. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität beträgt 10 mg/kg KG/Tag, basierend auf Frühgeburten, verringertem Gewicht der Gebärmutter und niedrigeren mittleren Gewichten der Föten bei 100 und 1.000 mg/kg KG/Tag.

20.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

(Rushing et al., 2017) untersuchten die immunologischen Wirkungen von FRD-903 in Gruppen von 12 (6 m, 6 f) Mäusen (C57BL/6), denen über 28 Tage orale Dosen von 0, 1, 10 oder 100 mg/kg Körpergewicht/Tag über die Magensonde verabreicht wurden. Zwei Wiederholungen dieser Studie wurden im Abstand von 8 Wochen zueinander durchgeführt.

In einer Wiederholung der Studie wurden die Serumkonzentrationen von FRD-903 nach 1, 5, 14 und 28 Tagen gemessen. Am Tag 24 wurden alle Mäuse (beide Wiederholungen) mit SRBC (rote Blutkörperchen vom Schaf) immunisiert. Die SRBC-spezifischen IgM-Antikörpertiter wurden am Ende des Tests im Serum bestimmt (T-Zell-Antikörperantwort, TDAR). Die Lymphozyten-Subpopulationen in der Milz wurden am Testende analysiert. Einen Tag nach der letzten Schlund

Dosis wurden die Tiere getötet und das Gewicht von Thymus, Milz und Leber bestimmt. Die Lebern wurden auf die Vermehrung von Peroxisomen untersucht (peroxisomale Fettsäureoxidation, hepatische Acyl-CoA-Oxidase).

Zu den beobachteten Wirkungen bei 100 mg/kg Körpergewicht/Tag gehörten die Unterdrückung von TDAR (7,3 %) und eine Verringerung des relativen Milzgewichts (11 %) bei weiblichen Tieren, nicht aber bei männlichen. Erhöhte T-Lymphozytenzahlen wurden nur bei Männchen festgestellt (durchschnittlich 74 %). Die Zahl der B-Lymphozyten war bei beiden Geschlechtern unverändert. Die relativen Lebergewichte waren bei 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag (bei beiden Geschlechtern) erhöht, und eine Leberperoxisomenproliferation (Messung der hepatischen Acyl-CoA-Oxidase) wurde bei 10 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag (bei Männchen) oder nur bei 100 mg/kg Körpergewicht/Tag (bei Weibchen) festgestellt.

Der NOAEL lag bei 10 mg/kg Körpergewicht/Tag auf der Grundlage von Immuneffekten (Unterdrückung des TDAR bei Weibchen und erhöhte T-Lymphozytenzahl bei Männchen) bei 100 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Autoren*Autorinnen der Studie kommen zu dem Schluss, dass diese Beobachtungen mit Parametern übereinstimmen, die von PFOA beeinflusst werden, auch wenn FRD-902 weniger wirksam zu sein scheint, und dass weitere Studien erforderlich sind, um das vollständige immunmodulatorische Profil von FRD-902 und mögliche Synergieeffekte mit anderen PFAS zu ermitteln.

20.4.1.2 Neue Daten

20.4.1.2.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.4.1.2.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.4.1.2.3 Mutagenität

(Coperchini et al., 2020) führten eine Studie durch, um die Auswirkungen von GenX nach In-vitro-Exposition auf FRTL-5-Schilddrüsenzellen der Ratte zu bewerten. Die Zellen wurden 24, 48 oder 72 Stunden lang einer erhöhten Konzentration von GenX (0,0001, 0,001, 0,01, 0,1 oder 1 µg/ml) ausgesetzt. Die Lebensfähigkeit der Zellen wurde mit wasserlöslichem Tetrazoliumsalz (WST-1) bestimmt. Die DNA-Schäden wurden mit dem Comet-Assay ermittelt und durch den Mikronukleus-Assay bestätigt. Die Proliferation der überlebenden Zellen wurde durch Färbung mit Kristallviolett und Auswertung der optischen Dichte nach Inkubation mit SDS gemessen. Veränderungen in der Genexpression der Schilddrüsen-Transkriptionsfaktor-Gene (TTF-1 und Pax8) sowie der Genexpression von Thyreoglobulin (Tg), des Thyreoidea-stimulierenden Hormon-Rezeptors (TSH-R), des Natrium-Iodid-Symporters (NIS) und der Thyreoperoxidase (TPO) wurden durch RT-PCR bewertet. Die Ergebnisse zeigten, dass die GenX-Exposition die Lebensfähigkeit der FRTL-5-Zellen in einer zeit- und dosisabhängigen Weise verringerte. Die Ergebnisse des Comet-Assays und des Mikronukleus-Assays deuteten darauf hin, dass GenX sowohl bei zytotoxischen als auch bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen eine genotoxische Wirkung ausübte. Bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen führte die GenX-Exposition zu einer signifikanten Verringerung der Expression des regulatorischen Gens TTF-1, zu einer signifikant höheren Expression von Pax-8 und zu einer signifikanten Herabregulierung von NIS im Vergleich zu Kontrollen. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass die Exposition gegenüber GenX mehrere toxische Wirkungen auf Schilddrüsenzellen *in vitro* hervorruft und die DNA-Schädigung und die Expression von Schilddrüsen-Transkriptionsfaktor-Genen fördert.

20.4.1.2.4 Reproduktionstoxizität

Trächtige CD-1-Mäuse wurden in zwei Versuchsblöcke aufgeteilt, um insgesamt 11 bis 13 Würfe pro Behandlungsgruppe zu erzielen (Blake et al., 2020). Die Muttertiere erhielten PFOA (0, 1 oder 5 mg/kg/Tag) oder GenX (0, 2 oder 10 mg/kg/Tag) über eine orale Schlundsonde vom Embryonaltag (E) 1,5 bis E11,5 oder von E1,5 bis E17,5, um die potenziellen Auswirkungen von GenX auf die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft (GWG), das Wachstum des Embryos, die Leberpathologie und die Entwicklung/Morphologie der Plazenta zu untersuchen. Die Muttertiere wurden bei E11,5 oder E17,5 durch Enthauptung euthanasiert und für interne Dosimetrie-Analysen (Block 1), klinisch-chemische Analysen (Blöcke 2), grobe Beobachtung des Uterus im Hinblick auf alle Implantationsstellen, lebensfähige Embryonen, nicht lebensfähige Embryonen und Resorptionen (Blöcke 1 und 2) sowie histologische Analysen (Block 2) untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass die prozentuale Veränderung (relativ) des GWG bei den mit 10mg/kg/Tag GenX behandelten Müttern im Vergleich zu den Kontrollen bei E11,5 statistisch signifikant erhöht war. Nach der Kontrolle für die Wurfgröße oder der Anpassung für wiederholte Messungen des relativen GWG, der Wurfgröße und des Trächtigkeit-/Embryonaltages in den Modellen mit gemischten Effekten wurde ebenfalls ein statistisch signifikanter Anstieg des relativen GWG bei Müttern in der 10 mg/kg/Tag GenX-Dosisgruppe zu beiden Zeitpunkten im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Die absoluten und relativen Lebergewichte der Muttertiere waren in allen behandelten GenX-Gruppen im Vergleich zu den Kontrollen zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant erhöht. Die absoluten und relativen Nierengewichte der Muttertiere waren in der 10 mg/kg/Tag GenX-Gruppe bei E17,5 im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erhöht. Ein statistisch signifikanter Rückgang der Triglyceridwerte wurde in allen mit GenX behandelten Gruppen bei E11,5 und in der hochdosierten Gruppe bei E17,5 im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Die Cholesterin- und High-Density-Lipoproteinwerte waren in der 2 mg/kg/Tag GenX-Gruppe bei E11,5 statistisch signifikant erhöht, und die alkalische Phosphatase war in der 10 mg/kg/Tag GenX-Gruppe bei E17,5 statistisch signifikant erhöht, verglichen mit den Kontrollen.

Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Implantationsstellen, der lebensfähigen Embryonen, der nicht lebensfähigen Embryonen oder der Resorptionen in allen Behandlungsgruppen bei E11,5 oder E17,5 im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Auch für das Gewicht der lebensfähigen Embryonen, das Gewicht der Plazenta oder das Gewichtsverhältnis von Embryo zu Plazenta wurden in keiner der Behandlungsgruppen bei E11,5 im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikante Unterschiede festgestellt. Allerdings war das Plazentagewicht statistisch signifikant erhöht und das Gewichtsverhältnis Embryo:Plazenta statistisch signifikant verringert in der 10 mg/kg/Tag GenX-Gruppe bei E17,5 im Vergleich zu den Kontrollen. Der prozentuale Anteil der Plazenta innerhalb normaler Grenzen (WNL) war statistisch signifikant verringert und der prozentuale Anteil abnormaler Plazenta war in den hochdosierten Behandlungsgruppen im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erhöht, wenn die Plazenta unabhängig voneinander ohne Berücksichtigung der Wurfherkunft bewertet wurde. Die Auswertung der Schilddrüsenhormone in der Plazenta zeigte, dass die T4-Werte in der 10 mg/kg/Tag GenX-Gruppe bei E17,5 im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erhöht waren.

Die Autoren*Autorinnen der Studie kamen zu dem Schluss, dass GenX bei einer Dosis von 2 mg/kg/Tag signifikante schädliche Wirkungen hervorruft, obwohl in dieser Studie kein NOAEL-Wert ermittelt werden konnte. Zu den von den Autoren*Autorinnen festgestellten Einschränkungen der Studie gehören die Durchführung des Experiments in zwei Blöcken, die Varianz der Halbwertszeit, die Höhe der GenX-Exposition und die Unterschiede zwischen den

Spezies. Die Studienautoren*Studienautorinnen berichteten, dass GenX nachteilige Auswirkungen auf die Einheit von Mutter, Embryo und Plazenta sowie ein erhöhtes Gewicht des GWG und der mütterlichen Leber, nachteilige mikroskopische pathologische Veränderungen in der mütterlichen Leber und abnormale histopathologische Läsionen in der reifen Plazenta verursachte.

Zeitlich abgestimmte Sprague-Dawley-Ratten wurden in drei Blöcke mit 15 Muttertieren pro Block aufgeteilt und erhielten einmal täglich über die orale Schlundsonde ab den Trächtigkeitstagen (GD) 14-18 GenX in Konzentrationen von 0, 62,5, 125, 250 oder 500 mg/kg (Block 1) oder 0, 1, 3, 10 oder 30 mg/kg (Blöcke 2 und 3) (Conley et al., 2019). Der Stichprobenumfang pro Dosis in jedem Block betrug n=3. Die Muttertiere in allen Blöcken wurden am GD18, etwa 2 Stunden nach der letzten Dosis, durch Enthauptung getötet. Die Testosteronproduktion der fetalen Hoden, die Genexpression in den fetalen Hoden, die Genexpression in der fetalen und mütterlichen Leber, das fetale Körpergewicht sowie die Schilddrüsenhormon- und Lipidkonzentrationen im mütterlichen Serum wurden in allen Dosisgruppen in den Blöcken 1 und 2 untersucht. Die fetalen GenX-Plasmakonzentrationen wurden im dritten Block ausgewertet. Die mütterliche Gewichtszunahme während der Verabreichung, die Reproduktionsleistung (Anzahl der Föten und Resorption), die mütterliche GenX-Konzentration im Serum und das mütterliche Lebergewicht bei der Nekropsie wurden in allen Blöcken für alle GenX-Konzentrationen bewertet.

Die Ergebnisse zeigten, dass die in fetalen und mütterlichen Lebern aus HFPO-DA-exponierten Würfen analysierten Proliferator-aktivierten Rezeptor (PPAR)-Signalwege eine statistisch signifikante (ANOVA $p < 0,0001$) dosisabhängige Hochregulierung für 28 verschiedene Gene in fetalen Lebern aufwiesen. GenX aktivierte PPAR-Signalwege für unterschiedliche Gene in jeder Dosisstufe in fetalen Lebern, wobei die meisten mit dem Fettsäurestoffwechsel in Verbindung gebracht wurden (*Acaa2, Acadl, Acadm, Acox1, Acs11, Acs13, Acs14, Cpt1a, Cpt1b, Cpt2, Ehhadh, Etfdh, Fads2, Fabp1, Gk, Hmgcs2, Mlycd und Scd1*), gefolgt von Lipidtransport (*angptl4, Dgat1, Lpl*), Adipogenese (*Ech1, Lpl*), Wassertransport (*Aqp7*), Insulinsignalisierung (*Cpt1a, Dgat1, Pck1*), PPAR-Transkriptionsfaktoren (*Rxrg*) oder PPAR-Ligandentransporter (*Fabp1, Fabp5, Slc22a5, Slc27a2*). Die Hochregulierung von 16 Genen war bei mütterlichen und fetalen Lebern gleich, wobei die meisten mit dem Fettsäurestoffwechsel in Verbindung gebracht wurden (*Acaa2, Acadl, Acadm, Acox1, Acs13, Cpt1b, Cpt2, Ehhadh, Fads2, Fabp1, Hmgcs2 und Scd1*). Die am stärksten hochregulierten Gene in der mütterlichen und fetalen Leber waren *Ehhadh* (55-fach in der mütterlichen Leber) und *Cpt1b* (24-fach in der mütterlichen Leber). Eine statistisch signifikant erhöhte Expression von Genen, die mit der Zellproliferation (*Hspd1, Txnip*) und dem Fettsäurestoffwechsel (*Fabp3*) in Verbindung stehen, wurde in der mütterlichen Leber, nicht aber in der fetalen Leber festgestellt. Die übrigen hochregulierten mütterlichen Gene ähnelten denen der fetalen Leber und waren mit der Adipogenese (*Ech1*), PPAR-Transkriptionsfaktoren (*Rxrg*) oder PPAR-Ligandentransportern (*Slc22a5, Slc27a2*) assoziiert. Statistisch signifikante Ausdrücke verschiedener hochregulierter Gene wurden in allen Dosisstufen, sogar in der niedrigsten Dosisgruppe (1 mg/kg), sowohl für fötale Lebern (*Cpt1b, Acox1, Angptl4*) als auch für mütterliche Lebern (*Ech1 und Rxrg*) im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den behandelten Gruppen und den Kontrollgruppen in Bezug auf die Expression von Genen für den Nachweis von phthalatähnlichen Wirkungen in den fetalen Hoden oder für die Testosteronproduktion in den fetalen Hoden.

Die Auswertung der mütterlichen Endpunkte ergab eine statistisch signifikant erhöhte Lebermasse (62,5, 125, 250 und 500 mg/kg/d) und statistisch signifikant verringerte Körpergewichtszunahme (250 und 500 mg/kg/d), Serum-T4 (125, 250, 500 mg/kg/d), Serum-

T3 (30, 62,5, 125, 250 und 500 mg/kg/d), Serumtriglyceride (500 mg/kg/d), Serum-HDL (250 und 500 mg/kg/d), Serumcholesterin (250 und 500 mg/kg/d) und Serum-LDL (125, 250, 500 mg/kg/d) im Vergleich zu Kontrollen. Bei der Bewertung über alle Dosisbereiche hinweg wurde berichtet, dass die GenX-Konzentration im Serum der Mutter bei den höheren Dosen gesättigt war und ein Plateau von 112 ± 15 µg/ml erreichte. In den niedrigeren Dosisbereichen (0-30 mg/kg/Tag) wurde eine lineare Reaktion für die mütterlichen Serum- und fetalen Plasmakonzentrationen von GenX berichtet, obwohl die mütterliche Steigung statistisch signifikant größer war als die fetale. Nach Dosis-Wirkungs-Analysen wurde eine geschätzte Effektkonzentration, die einer 5%igen Abweichung von der Kontrolle entspricht (EC_5), für die empfindlichsten Endpunkte (mütterliches Lebergewicht, mütterliche Leber-Genexpression und mütterliches Serum [T3] und [T4]) unter Verwendung der mütterlichen Serum-HFPO-DA-Konzentrationen geschätzt. Die empfindlichsten Endpunkte mit einem EC_5 wurden wie folgt eingestuft: mütterliches [T3] ($EC_5 = 3,8$ µg/ml), Leber-Ehhadh-Expression ($EC_5 = 14,1$ µg/ml), Lebergewicht ($EC_5 = 17,6$ µg/ml) und [T4] ($EC_5 = 17,8$ µg/ml). Die Autoren*Autorinnen der Studie kamen zu dem Schluss, dass die GenX-Exposition zu einer Hochregulierung von Genen, die mit PPAR-Signalwegen assoziiert sind, zu mütterlicher Hepatomegalie, verringerten mütterlichen Serumlipiden und Schilddrüsenhormonen sowie zu einem verringerten Körper- und Gewebegewicht bei F1-Tieren führte. Allerdings wurden nach der GenX-Exposition keine Anzeichen eines Phthalat-Syndroms beobachtet.

Zeitlich abgestimmte Sprague-Dawley-Ratten (CrI:CD(SD)) in einem Block von 30 Muttertieren wurden täglich über eine orale Schlundsonde mit 0, 10, 30, 62,5, 125 oder 250 mg/kg GenX vom 8. Trächtigkeitstag (GD) bis zum 2. Tag nach der Geburt (PND) behandelt (Conley et al., 2021). Nach Beendigung der Behandlung wurde das mütterliche Serum entnommen, das Gewicht der mütterlichen Leber bestimmt, die mütterliche Leber zur RNA-Extraktion und GenX-Konzentration entnommen und die Einnistungsstellen der Gebärmutter untersucht. Der Zeitpunkt der Geburt der Welpen wurde aufgezeichnet, die Welpen gezählt und das Gewicht des gesamten Wurfes ab GD22 (d.h. PND0) erfasst. Zwei zufällig ausgewählte neugeborene Welpen wurden durch Enthauptung euthanasiert, und Blut- und Leberproben wurden für die RNA-Extraktion und die Genexpressionsanalyse verwendet. Die diagnostische Histopathologie wurde an drei verstorbenen neugeborenen Welpen durchgeführt, die mit 30, 125 und 250 mg/kg GenX behandelt worden waren (einer aus jeder Gruppe). Alle anderen Welpen wurden durch Enthauptung euthanasiert, und es wurde Serumblut entnommen, nachdem sie geschlechtsspezifisch bestimmt, gewogen und der anogenitale Abstand (AGD) gemessen worden war. Von jedem Wurf (1 Männchen und 1 Weibchen) wurde das Lebergewicht ermittelt, und die GenX-Konzentration wurde anhand einer Teilprobe der Leber bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten, dass das durchschnittliche Geburtsgewicht der Welpen in den Behandlungsgruppen mit 30, 62,5, 125 und 250 mg/kg im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant abnahm. Lethargie, Moribund und Tod wurden kurz nach der Geburt bei Welpen aus Behandlungsgruppen mit 10 mg/kg/d und mehr gemeldet. Die ersten Anzeichen von Welpensterblichkeit in den Behandlungsgruppen mit 10, 30, 62,5, 125 und 250 mg/kg traten $10,4 \pm 8,4$, $13,1 \pm 11,3$, $11,4 \pm 2,6$, $9,3 \pm 1,0$ bzw. $5,1 \pm 1,9$ Stunden nach Beginn der Geburt auf. In allen Behandlungsgruppen, die 62,5 mg/kg oder mehr erhielten, wurde im Vergleich zu den Kontrollen eine statistisch signifikant verringerte Überlebensrate der Welpen festgestellt. Bei der Nekropsie wurden im Vergleich zu den Kontrollen keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf das Körper- oder Lebergewicht festgestellt. Eine statistisch signifikante Abnahme des Körpergewichts der Welpen wurde bei allen Behandlungsgruppen mit 30 mg/kg oder mehr im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Bei männlichen oder weiblichen Welpen gab es bei keiner Behandlungsstufe einen statistisch signifikanten Unterschied in der AGD im Vergleich zu den Kontrollen. Das relative Lebergewicht der Welpen war jedoch bei allen

Behandlungsstufen im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erhöht. Die Glykogenakkumulation (Prozentsatz der Hepatozyten, die Glykogen enthalten) in Leberproben, die von zwei neugeborenen Welpen vor dem Säugen (PND0) entnommen wurden, war in allen Dosisgruppen statistisch signifikant niedriger als bei den Kontrollen. Serumanalysen von PND0-Welpen ergaben im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant verringerte Albumin- (62,5 und 250 mg/kg) und Glukosespiegel (62,5, 125 und 250 mg/kg) sowie statistisch signifikant erhöhte Cholesterin- (125 und 250 mg/kg) und Triglyzeridspiegel (125 und 250 mg/kg). Serumanalysen von PND2-Welpen ergaben im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST) (≥ 30 mg/kg) und Cholesterin ($\geq 62,5$ mg/kg) sowie statistisch signifikant verringerte Glukosespiegel (≥ 125 mg/kg). Ein statistisch signifikanter Rückgang des mittleren mütterlichen Körpergewichts und der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft wurde in den 125- und 250-mg/kg-Dosisgruppen bei GD22 und des absoluten Körpergewichts der Mutter bei PND2 in den 125- und 250-mg/kg-Dosisgruppen im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Die absoluten (≥ 30 mg/kg) und relativen (≥ 10 mg/kg) Lebergewichte der Muttertiere waren im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant verringert. Die klinisch-chemischen Ergebnisse der Muttertiere bei PND2 zeigten im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant reduzierte Gesamt-T4- ($\geq 62,5$ mg/kg), Gesamt-T3- ($\geq 62,5$ mg/kg) und Albuminwerte (250 mg/kg) sowie statistisch signifikant erhöhte AST- (≥ 10 mg/kg) und Triglyzeridwerte (≥ 125 mg/kg).

(Conley et al., 2021) untersuchten auch die fetalen und mütterlichen Auswirkungen sowie die Serum- und Leberkonzentrationen von GenX in zwei zusätzlichen Blöcken von jeweils 15 Muttertieren, die von GD17-21 täglich mit 0 ($n=3$), 1, 3, 10, 30, 62,5 oder 125 mg/kg GenX ($n=2$ pro Behandlungsgruppe) behandelt wurden. Die mütterliche Gewichtszunahme während der Verabreichung, die klinische Chemie des mütterlichen Serums, die Reproduktionsleistung, das mütterliche Lebergewicht, die gesammelte mütterliche und fetale Leber-mRNA und die gemessenen mütterlichen und fetalen Serum- und Leberkonzentrationen von GenX wurden bei allen Müttern aus beiden Blöcken ausgewertet, mit Ausnahme der fetalen Serumspiegel, die nur in einem Block ausgewertet wurden. Die Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede im absoluten oder mittleren fetalen Körper- oder Lebergewicht der männlichen oder weiblichen Tiere in den verschiedenen Dosisgruppen bei GD21 im Vergleich zu den Kontrollen. Es gab auch keine statistisch signifikanten Unterschiede beim mütterlichen Endkörpergewicht oder der Körpergewichtszunahme bei jeder Behandlungsstufe im Vergleich zu den Kontrollen. Die gemeldeten lebensfähigen Föten und Resorptionen waren in den behandelten Gruppen ähnlich wie in den Kontrollgruppen. Eine statistisch signifikante Zunahme des relativen Lebergewichts wurde bei Müttern in den Behandlungsgruppen 62,5 und 125 mg/kg im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Die klinisch-chemischen Ergebnisse der Muttertiere bei GD21 zeigten im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant reduzierte Gesamt-T4- ($\geq 62,5$ mg/kg), Gesamt-T3- ($\geq 62,5$ mg/kg), Albumin- (3, 62,5 und 125 mg/kg), Cholesterin- (≥ 30 mg/kg) und Triglyzeridwerte (≥ 10 mg/kg).

Die PPAR-Signalwege wurden anhand von fötalen (GD21), neonatalen (PND0) und mütterlichen (GD21) Lebern und der Glukosestoffwechsel anhand von fötalen und neonatalen Lebern unter Verwendung von 84 Zielgenen, die mit jedem Endpunkt in Verbindung stehen, bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass vier Gene (*Pck1*, *Pdk4*, *G6pc* und *Pdp2*), die für den Glukosestoffwechsel spezifisch sind, statistisch signifikant hochreguliert waren (auch das *G6pc* bei ≥ 3 mg/kg) und ein Gen (*Ugp2*) bei ≥ 10 mg/kg in der fetalen GD21-Leber im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant herunterreguliert war. Die Genexpression wurde auch mit einer früheren Studie (Conley et al., 2019) verglichen, in der PPAR-Signalwege in fötalen Lebern untersucht wurden, die GenX bei GD14-18 ausgesetzt waren. Der Vergleich zeigte, dass alle 28 Gene, die in der vorherigen Studie hochreguliert waren, auch in der aktuellen Studie hochreguliert waren,

wobei 16 der Gene (*Acaa2, Acadm, Acox1, Acsl1, Acsl3, Angptl4, Cpt1a, Dgat1, Ech1, Ehhadh, Fads2, Gk, Mlycd, Pck1, Rxrg, Scd1*) im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant hochreguliert waren, und zwar mit einer größeren Wirkung bei GD21 als bei GD18. Ein statistisch signifikant hochreguliertes Housekeeping-Gen (*Ldha*) wurde ebenfalls als stärker hochreguliert bei GD21 im Vergleich zu GD18 berichtet. Die Genexpression des Glukosestoffwechsels und der PPAR-Zielgene in der Leber neugeborener Welpen (PND0) zeigte, dass sich 11 Gene bei GD21 statistisch signifikant von den Kontrollen in allen Behandlungsgruppen unterschieden. Die Genexpression für PPAR-Signalwege unterschied sich ebenfalls statistisch signifikant bei 21 Genen in allen Behandlungsgruppen bei GD21 im Vergleich zu den Kontrollen. PPAR-Signalweg-Gene (19 Gene) in mütterlichen Lebern, die in der Vergleichsstudie bei GD18 hochreguliert waren (Conley et al., 2019), wurden in der aktuellen Studie bei GD21 statistisch signifikant hochreguliert.

Die GenX-Konzentrationen im mütterlichen Serum und in der Leber waren bei GD17-21 und GD8-PND2 erhöht, aber nicht signifikant, was darauf hindeutet, dass eine Bioakkumulation bei einer längeren Expositionsdauer nicht beobachtet wurde. Ein Vergleich der GenX-Konzentrationen im fötalen Serum bei GD21 (aktuelle Studie) und GD18 (Conley et al. 2019) zeigte, dass bei einer gegebenen mütterlichen Dosis die mütterliche Serumkonzentration 2-3-mal höher war als die fötale Serumkonzentration. Ein niedriger laktatorischer Transfer und/oder eine schnelle neonatale Clearance wurde durch die reduzierten PND2-Leberkonzentrationen im Vergleich zu den GD21-Leberkonzentrationen angezeigt, unabhängig vom Geschlecht.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kamen die Autoren*Autorinnen zu dem Schluss, dass die Exposition gegenüber GenX bei den Nachkommen von Sprague-Dawley-Ratten toxische Auswirkungen auf die Entwicklung hat. Während die Expositionswerte von GenX keine offensichtlichen mütterlichen Toxizitäten hervorriefen, wurden nach einer *In-Utero*-Exposition gegenüber GenX ein verringertes Geburtsgewicht der Welpen, eine geringere Überlebensrate der Neugeborenen und ein erhöhtes Lebergewicht der Welpen festgestellt. Die Autoren*Autorinnen der Studie stellten fest, dass die Ergebnisse der Dosis-Wirkungs-Reduktionen des mütterlichen Serumcholesterins und der Triglyceride in der späten Trächtigkeit auf die lipidsenkenden Wirkungen der PPAR- α -aktiven Verbindungen hinweisen und dass unzureichende Glukose für die Glykogensynthese die Ursache für die beobachteten Genveränderungen in der fötalen Leber sein könnte, die auf die fötale Exposition gegenüber GenX in der späten Trächtigkeit zurückzuführen sind. Die Autoren*Autorinnen kamen zu dem Schluss, dass die PPAR-alpha- α -Aktivierung in mütterlichen, fetalen und neonatalen Lebern durch die Genexpressionsergebnisse in dieser Studie und in (Conley et al., 2019) bestätigt wird.

In einer Studie, die von (Cope et al., 2021) durchgeführt wurde, wurden trächtige CD-1-Mäuse (Zielgröße: n=10/Gruppe) täglich über eine orale Schlundsonde mit 0, 0,2, 1,0 oder 2,0 mg/kg/Tag GenX behandelt, beginnend am GD 1,5 bis GD 17,5, um die Auswirkungen einer *In-Utero*-Exposition gegenüber GenX in der Schwangerschaft zu bewerten. Die Nachkommen wurden bei PND22 entwöhnt und die Würfe wurden auf 10 Welpen (5 männliche und 5 weibliche, wenn möglich) standardisiert und entweder mit einer fettreichen Diät (HFD, 60% kcal Fettdiät; 5,21 kcal/g Diät) oder einer fettarmen Kontrolldiät (LFD, 10% kcal Fettdiät; 3,8 kcal/g Diät) im Alter von 3 Wochen (PND 22) bis 18 Wochen gefüttert. Die Ergebnisse zeigten, dass das Körpergewicht der Welpen in den Gruppen mit 1,0 (6,3 %) und 2,0 (6,7 %) mg/kg GenX statistisch signifikant reduziert war. Körpergewicht, Lebergewicht und relatives Lebergewicht der männlichen und weiblichen Welpen bei PND22 und bei den weiblichen Welpen im Alter von 6 Wochen in den Gruppen mit fettarmer und fettreicher Ernährung waren mit denen der Kontrollgruppe vergleichbar. Männliche Welpen in der Gruppe mit fettarmer Ernährung zeigten

jedoch im Alter von 6 Wochen eine statistisch signifikante Zunahme des Körpergewichts (2,0 mg/kg), des Lebergewichts (1,0 und 2,0 mg/kg) und des relativen Lebergewichts (1,0 mg/kg) im Vergleich zu den Kontrollen. Männliche Welpen im Alter von 18 Wochen zeigten im Vergleich zu den Kontrollen eine statistisch signifikante Zunahme des Körpergewichts und des Lebergewichts in der mit fettarmer Nahrung gefütterten Behandlungsgruppe (2,0 mg/kg). Männliche Welpen in der mit 2,0 mg/kg behandelten und mit fettarmer Nahrung gefütterten Gruppe zeigten im Vergleich zu den Kontrollen eine statistisch signifikante Zunahme der postnatalen Gewichtszunahme im Laufe der Zeit (PND22-Woche 18).

Die Analyse der Serumlipide bei PND22 zeigte einen statistisch signifikanten Rückgang der Triglyceride in allen Behandlungsgruppen bei weiblichen Welpen und in den Behandlungsgruppen 1,0 und 2,0 mg/kg bei männlichen Welpen im Vergleich zu den Kontrollen. Ein statistisch signifikanter Anstieg des Verhältnisses von HDL zu LDL wurde bei weiblichen Tieren in der Gruppe mit 2,0 mg/kg bei PND22 im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Im Alter von 6 Wochen wurde bei männlichen Welpen in allen behandelten Gruppen, die mit der fettarmen Diät gefüttert wurden, ein statistisch signifikanter Anstieg des Cholesterinspiegels im Vergleich zu den Kontrollpersonen festgestellt. Im Alter von 6 Wochen wurde bei weiblichen Welpen im Vergleich zu den Kontrollen ein statistisch signifikanter Anstieg des Verhältnisses von HDL zu LDL in der mit fettarmer Nahrung gefütterten 0,2 mg/kg-Gruppe und ein statistisch signifikanter Rückgang der Triglyceride in der mit fettarmer Nahrung gefütterten 1,0 mg/kg-Gruppe festgestellt. Die Cholesterin- und HDL-Werte waren bei männlichen Welpen im Alter von 18 Wochen in der mit fettarmer Nahrung gefütterten 1,0-mg/kg-Behandlungsgruppe im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erhöht.

Der Insulinspiegel (nüchtern) bei 18 Wochen alten männlichen Welpen war in der mit der fettarmen Diät gefütterten 2,0 mg/kg GenX-Gruppe und in der mit der fettreichen Diät gefütterten 1,0 mg/kg GenX-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erhöht. Bei den männlichen Tieren der 2,0 mg/kg-Behandlungsgruppe, die mit der fettarmen Diät gefüttert wurden, waren in Woche 17 im Vergleich zu den Kontrollen Körpergewicht, Fettmasse, fett:mager und prozentualer Fettanteil statistisch signifikant erhöht und der prozentuale Mageranteil statistisch signifikant verringert. Die Ergebnisse der Leberpathologie in der 18. Woche zeigten eine statistisch signifikante Zunahme der mikrovesikulären fettigen Veränderungen in der männlichen 2,0-mg/kg-Gruppe, die mit der fettarmen Diät gefüttert wurde, und eine statistisch signifikante Zunahme ($p < 0,10$) der Nekrose einzelner Hepatozytenzellen in der weiblichen 1,0-mg/kg-Gruppe, die mit der fettreichen Diät gefüttert wurde, im Vergleich zu den Kontrollen. Die Ergebnisse der Leberpathologie in der 18. Woche zeigten einen statistisch signifikanten Anstieg der ALT- und ALP-Werte in der mit der fettreichen Diät gefütterten 2,0 mg/kg-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollpersonen.

Die Genexpressionsanalyse des Fettgewebes in der 18. Woche ergab eine statistisch signifikante Hochregulierung des Gens *Esrrg* in allen Dosisgruppen und des Gens *Pparg* in der 1,0-mg/kg-Dosisgruppe der mit fettarmer Ernährung gefütterten weiblichen Tiere im Vergleich zu den Kontrollen. Eine statistisch signifikante Herabregulierung wurde für das *Mapk3*-Gen in der 2,0 mg/kg-Gruppe der mit der fettreichen Diät gefütterten weiblichen Tiere und für die Gene *Acaca*, *Acacb*, *Adipoq*, *Fasn*, *Insr*, *Irs1*, *Pparg*, *Rxra* und *Sreb1* in der 2,0 mg/kg-Gruppe der mit der fettarmen Diät gefütterten männlichen Tiere im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Eine statistisch signifikante Hochregulierung wurde für das *Esr1*-Gen in der 1,0-mg/kg-Gruppe der mit der fettreichen Diät gefütterten Männchen im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt.

Die Studienautoren*Studienautorinnen kamen zu dem Schluss, dass die pränatale Exposition gegenüber GenX mit einer Stoffwechselerkrankung in Verbindung gebracht wird, und zwar auf der Grundlage mehrerer nachteiliger Ergebnisse, die vorwiegend bei männlichen Mäusen

beobachtet wurden. Die Studienautoren*Studienautorinnen berichteten über eine erhöhte Gewichtszunahme, Fettmasse, Wassereinlagerungen und Fettleberveränderungen sowie eine verringerte Insulinsensitivität (1 mg/kg) bei männlichen Mäusen nach pränataler Exposition gegenüber GenX. Anzeichen von Leberschäden (Nekrose einzelner Hepatozyten) und erhöhte ALP- und ALT-Werte wurden bei weiblichen Mäusen bei einer Dosis von 1 und 2 mg/kg GenX festgestellt, das den Studienautoren*Studienautorinnen zufolge bereits bei niedrigeren Dosen als PFOA zu Stoffwechselerkrankungen führt. Die Studienautoren*Studienautorinnen kommen zu dem Schluss, dass GenX möglicherweise kein sicherer Ersatz für PFOA ist.

20.4.1.2.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

(Guo, Chen, et al., 2021; Guo, Sheng, et al., 2021) haben die Auswirkungen von GenX auf den Fettsäurestoffwechsel, die Hepatotoxizität und die Beziehung zwischen Leberschädigung und Genexpression untersucht. Erwachsene männliche BALB/c-Mäuse wurden 28 Tage lang kontinuierlich GenX in Dosen von 0, 0,4, 2 oder 10 mg/kg/d über eine orale Magensonde ausgesetzt. Die Ergebnisse deuteten auf eine zunehmende Hepatomegalie und einen gestörten Fettsäurestoffwechsel mit steigender GenX-Dosis hin. Darüber hinaus führte die Behandlung mit GenX zu einer signifikanten Zunahme des relativen Lebergewichts und des Gallensäurestoffwechsels in allen Behandlungsstufen. Das Verhältnis der primären Gallensäuren zu allen Gallensäuren stieg in den hochdosierten Gruppen an, während das Verhältnis der sekundären Gallensäuren einen Abwärtstrend aufwies. Somit könnte eine Störung des Gallensäurestoffwechsels eine auffällige schädliche Wirkung sein, die durch die Exposition gegenüber GenX hervorgerufen wird.

20.4.2 Relevante Humandaten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

20.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

20.5.1 Ausgewählte Studien

Ein Überblick über die bestehenden empfohlenen Ausgangspunkte (POD) und oralen Referenzwerte, wie sie in (ECHA, 2019) für GenX berichtet wurden, wird in Tabelle 77 dargestellt.

Tabelle 77: Derzeit empfohlene Ausgangspunkte und orale Referenzwerte für GenX.

Art des Wertes	Referenz	NOAEL	POD	BMD10	Bewertungsfaktoren	Wert
tTDI oral Allgemeinbevölkerung	(RIVM, 2016)	0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag	Veränderung des A/G-Verhältnisses bei männlichen Ratten (Caverly Rae et al., 2015)	Nicht anwendbar	Zusätzliche Toxikokinetik AF: 66 ^a Interspezies-Toxikokinetik AF: 4 ^b Verbleibende	21 ng/kg Körpergewicht/Tag

Art des Wertes	Referenz	NOAEL	POD	BMD10	Bewertungsfaktoren	Wert
					Interspezies-Toxikodynamik AF: 1,8 ^c Intraspezies AF: 10 AF insgesamt: 4.752	
Vorläufiger Orientierungswert Trinkwasser allgemeine Bevölkerung	(RIVM, 2016, 2017)	0,1 mg/kg Körpergewicht/ Tag	Veränderung des A/G-Verhältnisses bei männlichen Ratten (Caverly Rae et al., 2015)	Nicht anwendbar	Zusätzliche Toxikokinetik AF: 66 ^a Interspezies-Toxikokinetik AF: 4 ^b Verbleibende Interspezies-Toxikodynamik AF: 1,8 ^c Intraspezies AF: 10 AF insgesamt: 4.752	150 ng/l ^d
Vorläufiger Trinkwasseräquivalenzwert (DWEL) allgemeine Bevölkerung	(NC DHHS, 2017)	0,1 mg/kg Körpergewicht/ Tag	Einzelzellen Lebernekrosen bei männlichen Mäusen (Edwards, 2010b; Haas, 2008b)	Nichtzutreffend	Interspezies-AF: 10 Intraspezies AF: 10 Subchronische bis chronische AF: 10 AF insgesamt: 1.000	140 ng/l ^e
Subchronische Referenzdosis	(US EPA, 2021c)	0,1 mg/kg/Tag	Konstellation von Leberläsionen gemäß der Definition der NTP PWG) bei weiblichen Elternmäusen, die 53-64 Tage lang HFPOdimer säure-Ammoniu	0,01 mg/kg/Tag	Intraspezies AF = 10 Interspezies AF= 3 Unsicherheitsfaktor der Datenbank = 10	0,03 µg/kg Körpergewicht/Tag

Art des Wertes	Referenz	NOAEL	POD	BMD10	Bewertungs-faktoren	Wert
Chronische Referenzdosis	(US EPA, 2021c)	0,1 mg/kg/Tag	Konstellation von Leberläsionen gemäß der Definition der NTP PWG) bei weiblichen Elternmäusen, die 53-64 Tage lang HFPOdimer säure-Ammoniumsalz mit der Schlundsonde ausgesetzt waren (Dupont, 2010).	0,01 mg/kg/Tag	Intraspezies AF = 10 Interspezies AF = 3 Extrapolation von subchronischer auf chronische Expositionsdauer AF = 10 Unsicherheitsfaktor der Datenbank = 10	0,003 µg/kg Körpergewicht/Tag
DNEL oral allgemeine Bevölkerung	REACH-Registrierungsdossier	1 mg/kg Körpergewicht/Tag	Beobachtete Auswirkungen auf Leber und Blut bei männlichen Ratten (Caverly Rae et al., 2015)	Nicht anwendbar	Interspezies-AF: 4 Interspezies AF andere: 2,5 Intraspezies AF: 10 AF insgesamt: 100	0,01 mg/kg Körpergewicht/Tag

^a Gemäß (RIVM, 2016) basiert der toxikokinetische Faktor von 66 auf den Unterschieden in den Halbwertszeiten zwischen Cynomolgus-Affen und Menschen, die für PFOA ermittelt wurden (1378 Tage beim Menschen (männliche Tiere)/20,9 Tage bei männlichen Affen = 66), basierend auf Studienergebnissen aus (Olsen Geary W. et al., 2007) und (J. L. Butenhoff, Kennedy, Hinderliter, et al., 2004).

^b Bitte beachten Sie, dass nach Ansicht des Projektteams der allgemeine Interspezies-Toxikokinetikfaktor von 4 nicht erforderlich ist, wenn der Faktor 66 angewendet wird.

^c Bitte beachten Sie, dass das Projektteam für Ratten einen Faktor für die verbleibende Toxikodynamik zwischen den Tierarten von 2,5 anstelle von 1,8 vorschlagen würde.

^d In Übereinstimmung mit der üblichen Methode zur Ableitung von Trinkwasserleitlinien werden 20 % des (t)TDI dem Trinkwasser zugerechnet. Bei einem Standard-Körpergewicht eines Erwachsenen von 70 kg und einem Standard-Trinkwasserkonsum von 2 l pro Tag ergibt sich ein vorläufiger Trinkwasser-Richtwert von 150 ng/l.

^e unter Verwendung des Körpergewichts (7,8 kg) und der Trinkwasseraufnahme von Säuglingen, die mit der Flasche gefüttert werden (1,1 l), sowie eines relativen Quellenbeitrags von 20 %, um die Exposition gegenüber HFPO-DA über andere Quellen zu berücksichtigen.

Der konservativste Wert für die orale Toxizität von GenX ist der vorläufige TDI (t-TDI) von 21 ng/kg Körpergewicht/Tag, der auf einem Gesamt-NOAEL von 0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag aus einer chronischen oralen Studie an Ratten mit erhöhtem Albumin/Globulin-Verhältnis im Serum als kritischem Effekt beruht (RIVM, 2017). Für diesen Stoff liegen keine relevanten neuen Informationen vor, die den NOAEL von 0,1 mg/kg KG/Tag basierend auf Veränderungen des A/G-Verhältnisses in einer oralen 2-Jahres-Studie an Ratten ändern würden (Caverly Rae et al., 2015).

20.5.2 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung

In (RIVM, 2016, 2017) wurde ein Gesamtextrapulationsfaktor von 4.752 angewandt, einschließlich eines zusätzlichen toxikokinetischen Faktors von 66, der auf dem Verhältnis der Halbwertszeiten von PFOA bei Menschen und Affen beruht (RIVM, 2016). Dieser Ansatz kann jedoch als unsicher angesehen werden, da für GenX keine substanzspezifischen toxikokinetischen Daten beim Menschen vorliegen und die toxikokinetischen Parameter, wie sie in (Gannon et al., 2016) bestimmt wurden, auf eine schnelle Elimination von GenX sowohl bei Ratten als auch bei Affen hindeuten (siehe Kapitel 20.3.1.1). Alternativ können die Standardextrapolationsfaktoren auf der Grundlage der ECHA-Leitlinien berücksichtigt werden.

Bei einem klassischen Ansatz kann ein Gesamtextrapulationsfaktor von 100 angewandt werden.

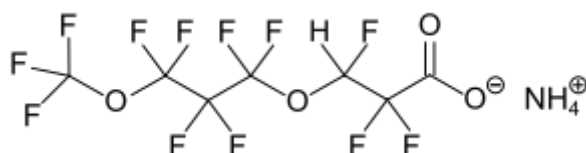
- ▶ AF für Unterschiede zwischen den Spezies auf der Grundlage eines AF von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede zwischen den Spezies und eines AF von 4 für allometrische Skalierungsfaktoren für Ratte und Mensch
- ▶ AF von 1 für die zeitliche Extrapolation (chronische Studie)
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den einzelnen Arten

21 Toxikologische Bewertung von Ammonium-4,8-dioxa-3H-4,8-per-fluornonanoat (ADONA)

21.1 Chemische und physikalische Informationen

ADONA (die Molekularstruktur ist in Abbildung 3 dargestellt) ist das Ammoniumsalz von 3H-Perfluor-4,8-dioxa-nonanoic acid (DONA). Es muss hierbei beachtet werden, dass beide Substanzen chiral sind. Es liegen jedoch keine Informationen über die isolierten Enantiomere vor. Für alle folgenden physikochemischen, toxikokinetischen und toxikologischen Eigenschaften wurden in der Regel Razemate verwendet.

Abbildung 3: Molekulare Struktur von ADONA



Quelle: Wikipedia

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 78 und Tabelle 79 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 78: Chemische Identität von 3H-Perfluor-3-[(3-methoxy-propoxy)propansäure], Ammoniumsalz (ADONA, CAS 958445-44-8)

Name	Ammonium-4,8-dioxa-3H-4,8-per-fluornonanoat
Englischer Name	3H-Perfluor-3-[(3-methoxy-propoxy)propansäure], Ammoniumsalz
Akronym	ADONA
Mol. Formel	C7H5F12NO4
Mol. Gewicht (g/mol)	378,1
CAS	958445-44-8; 1280222-90-3 (Ammoniumsalz) 919005-14-4 (Säure)
EC	480-310-4 (Ammoniumsalz) 700-835-7 (Säure)

Tabelle 79: Physikalisch-chemische Eigenschaften von 3H-Perfluor-3-[(3-methoxypropoxy)propansäure], Ammoniumsalz (ADONA, CAS 958445-44-8)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,74 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	38	(Gordon, 2011)
Siedepunkt (°C)	100 - 105	(Gordon, 2011)
Dampfdruck (Pa)	9,1 x 10 ⁻⁴ - 3,5 (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	1,9 x 10 ⁻⁵ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	0,8-1,5 (exp.)	(Baggioli et al., 2018)
Log Koc	Keine Daten	
Wasserlöslichkeit (mg/l)	431 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(exp = experimentell, mod = modelliert),^a OPERA Model: 1,14 x 10⁻³ mol/l = 431 mg/l.

21.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

Es wurden keine von anderen Institutionen ermittelten quantitativen toxikologischen Bewertungen von ADONA und Trinkwasserhöchstwerten gefunden.

21.3 Toxikokinetik

21.3.1 Tierdaten

21.3.1.1 Neue Daten

Das ADME-Profil von ADONA wurde in (Rice et al., 2021) untersucht. Rice et al. haben Berichte über *In-vivo*-TK-Studien zu drei polyfluorierten Ethercarboxylat-Verbindungen, HFPO-DA, ADONA und EEA-NH₄, ausgewertet und ihre TK-Profile untersucht. Darüber hinaus haben die Autoren*Autorinnen die Qualität dieser Studien bewertet, um festzustellen, ob die aus den darin enthaltenen Daten abgeleiteten TK-Parameter als hinreichend belastbar für die Risikobewertung der Exposition gegenüber diesen Verbindungen für die menschliche Gesundheit angesehen werden können. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten wurden Absorptions-, Verteilungs-, Stoffwechsel- und Ausscheidungsprofile (ADME-Profile) für die polyfluorierten Ethercarboxylat-Verbindungen einschließlich ADONA halbquantitativ bestimmt (Rice et al., 2021).

ADONA wird nach oraler Verabreichung bei allen getesteten Tierarten leicht absorbiert. Die Untersuchung des Leber-Serum-Verhältnisses ergab bei männlichen und weiblichen Nagetieren keine ausgeprägte Verteilung der Prüfsubstanzen in der Leber (Rice et al., 2021).

ADONA wurde nicht verstoffwechselt und im Wesentlichen unverändert überwiegend mit dem Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung der Testsubstanzen zeigte bei allen Spezies einen biphasischen Konzentrationsabfall mit einer kurzen Anfangsphase und einer längeren Endphase nach einmaliger oder wiederholter oraler oder *i.v.*-Exposition mit ADONA (Rice et al., 2021).

Die maximale Konzentration (C_{max}) und die AUC stiegen mit der Dosis in einer 5-tägigen oralen Toxizitätsstudie bei männlichen und weiblichen Ratten an und waren bei männlichen Tieren höher als bei weiblichen. Die mittlere Serum- $T_{1/2}$ lag zwischen 20 und 40 Stunden (Rice et al., 2021).

Die terminale Ganzkörper- $T_{1/2}$ von 13,3 Tagen bei männlichen und 34,6 Tagen bei weiblichen Tieren bei einer Dosis, die 9 mg/kg Körpergewicht/Tag entspricht, wurde in einer oralen Studie mit wiederholter Exposition an SD-Ratten berichtet. ADONA war in den Geweben in der Reihenfolge Plasma > Gesamtblut > Leber > Magen-Darm-Trakt > Nieren > Herz weit verteilt. Das Verhältnis von Leber zu Serum reichte von 0,7 bis 4,8, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Tieren gab (Rice et al., 2021).

Auf der Grundlage, der in den überprüften TK-Studien berichteten Daten scheinen die Gesamt-TK-Profile von HFPO-DA und ADONA qualitativ ähnlich zu sein, d.h. beide Verbindungen werden bei oraler Exposition rasch absorbiert, es folgt kein Metabolismus und eine biphasische Eliminierung mit einer schnelleren Anfangsphase und einer langsameren Endphase, wobei der größte Teil der Prüfsubstanz unverändert mit dem Urin ausgeschieden wird. Aufgrund bestimmter Mängel im Studiendesign und in der Berichterstattung, einschließlich des Fehlens angemessener Rohdaten aus Plasma und/oder Gewebe, konnten die TK-Profile von HFPO-DA und ADONA in Plasma und Gewebe von Tieren unter den Testbedingungen der überprüften Studien jedoch nicht vollständig charakterisiert werden (Rice et al., 2021).

Im Registrierungs-dossier auf der ECHA-Webseite wurde über eine grundlegende toxikokinetische *In-vivo*-Studie berichtet, die mit ADONA an Cynomolgus-Affen durchgeführt wurde.⁴ In der Studie wurden 3 männliche und 3 weibliche Tiere mit 28,2 mg/kg Körpergewicht durch intravenöse Injektion behandelt. Das Verteilungsvolumen bei männlichen Cynomolgus-Affen betrug 331 ml/kg und 160 ml/kg bei weiblichen Tieren. Die mittlere renale Clearance betrug bei männlichen Tieren 80,3 ml/kg und bei weiblichen Tieren 61,8 ml/kg. Mittlere Halbwertszeit des Prüfgegenstandes: 5,7 h (Männchen), 4,2 h (Weibchen).

Eine weitere Studie zur Serum-Pharmakokinetik von ADONA bei Mäusen wurde ebenfalls im Zulassungsdossier beschrieben.¹ In dieser Studie wurde ADONA (in flüssiger Form) an Crl:CD-1 (ICR)-Mäusen nach einer intravenösen Einzeldosis untersucht. ADONA scheint eine Elimination erster Ordnung zu durchlaufen ($t_{1/2}$ Männchen: 8,1 h, Weibchen: 6,2 h). Das mittlere Leber-Serum-Verhältnis nach 24 Stunden betrug 0,66 bei den Männchen und 0,98 bei den Weibchen. Der Prüfgegenstand verteilte sich nicht bevorzugt in den Lebern der Mäuse oder reichte sich nicht dort an. Auf der Grundlage der Ergebnisse dieser Studie wurde der Prüfgegenstand nach einer intravenösen Einzeldosis von 28 mg/kg Körpergewicht rasch aus dem Serum von männlichen und weiblichen Mäusen eliminiert.

In der Übersichtsarbeit von (Chambers et al., 2021) wurde berichtet, dass die Bioakkumulation von ADONA und GenX nicht gut erforscht ist.

21.3.2 Humandaten

21.3.2.1 Neue Daten

Im Registrierungs-dossier auf der ECHA-Webseite¹ ist für ADONA eine epidemiologische Studie zur Exposition des Menschen verfügbar, die in den Jahren 2008-2009 durchgeführt wurde. Es

⁴ ECHA-Registrierungs-dossier für Ammonium-2,2,3-Trifluor-3-(1,1,2,2,3,3-Hexafluor-3-trifluormethoxypropoxy), propionat (EC 480-310-4), <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/2602/7/2/2/?documentUUID=e705e8cc-2ef3-4111-a271-8ea63bb0207f> (letzter Zugriff 25.11.2022)

wurden Serumproben von drei Arbeitnehmern entnommen, die beruflich dem Prüfgegenstand ausgesetzt waren. Die Proben wurden über einen Zeitraum von 5 Wochen entnommen, in denen die Teilnehmenden keine bekannte zusätzliche Exposition gegenüber dem Prüfgegenstand hatten. Auf der Grundlage der gesammelten Serumproben wurde eine Eliminationshalbwertszeit geschätzt. Die terminale Eliminationshalbwertszeit im Serum betrug bei 3 beruflich exponierten männlichen Arbeitnehmern 16,8, 17,6 und 35,5 Tage. Ausgehend von den Ergebnissen der Studie lag die terminale Serumeliminationshalbwertszeit des Prüfgegenstandes bei den 3 beruflich exponierten männlichen Arbeitnehmern im Bereich von etwa 16-36 Tagen.

21.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

21.4.1 Relevante Tierdaten

Die Veröffentlichung von (Gordon, 2011) fasst Studien zusammen, die zur Bewertung der Toxizität von ADONA von verschiedenen Prüfeinrichtungen durchgeführt wurden. In dieser Veröffentlichung wird vielfach auf unveröffentlichte Studien verwiesen, zu denen kein Zugang besteht. Daher werden die relevanten Studien im Folgenden als Sekundärliteratur zitiert als (Gordon, 2011).

21.4.1.1 Neue Daten

21.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

In (Gordon, 2011) wurde über zwei Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung berichtet. Darüber hinaus wird über eine 5-tägige orale Toxizitätsstudie an Ratten berichtet, die gemäß OECD 401 durchgeführt wurde.

ADONA wurde in einer 5-tägigen oralen Toxizitätsstudie an Ratten gemäß der OECD-Richtlinie 401 bewertet. ADONA wurde männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (6/Geschlecht/Gruppe) einmal täglich an fünf aufeinanderfolgenden Tagen in einer Dosierung von 28, 104 oder 298 mg/kg/Tag oral verabreicht. Drei Ratten/Geschlecht/Gruppe wurden am Ende des Behandlungszeitraums und drei Ratten/Geschlecht/Gruppe am Ende einer 7-tägigen Erholungsphase nach der Behandlung getötet. In der Studie waren die Serum-ADONA-Konzentrationen (C_{max} und AUC) bei den überlebenden männlichen und weiblichen Tieren nach der letzten Dosis dosisabhängig und bei männlichen Tieren höher als bei weiblichen Tieren (Gordon, 2011).

Alle Weibchen in der Gruppe mit einer Dosis von 298 mg/kg/Tag starben zwischen Tag 3 und 5. Diese Weibchen zeigten eine verminderte Aktivität, eine drastisch reduzierte Nahrungsaufnahme und hatten bei der Sektion dunkles Material auf ihrem Fell. Die histopathologische Untersuchung dieser Tiere ergab eine minimale bis leichte Nierenstauung, tubuläre Dilatation und tubuläre Degeneration/Regeneration. Alle männlichen Tiere überlebten bis zur planmäßigen Beendigung der Behandlung, und keines wies klinische Anzeichen von Toxizität auf. Bei der mittleren Dosis, 104 mg/kg/Tag, waren die einzigen behandlungsbedingten, toxikologisch signifikanten Befunde minimale bis leichte renale tubuläre Dilatation bei 1 von 3 männlichen und 2 von 3 weiblichen Tieren und minimale renale tubuläre Degeneration bei 1 von 3 männlichen Tieren. Bei der niedrigen Dosis von 28 mg/kg/Tag wurden keine signifikanten behandlungsbedingten Wirkungen bei männlichen und weiblichen Tieren beobachtet (Gordon, 2011).

In einer kurzfristigen oralen Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung (OECD 407, GLP) wurde ADONA einmal täglich an 28 aufeinander folgenden Tagen an Gruppen von männlichen und weiblichen Wistar-Ratten (5/Geschlecht/Gruppe) in Dosen von 0 (Vehikel), 10, 30 oder 100

mg/kg/Tag oral verabreicht. Eine Vehikelkontrollgruppe erhielt deionisiertes Wasser (Gordon, 2011). In der Studie wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: klinische Beobachtungen, Körpergewicht und Nahrungsaufnahme, eine funktionelle Beobachtungsbatterie (Hörvermögen, Pupillenreflex, statischer Aufrichtungsreflex, Griffstärke und motorische Aktivität), Serumchemie, Hämatologie, Brutto-Nekropsie, Organengewichte und histopathologische Untersuchungen. In keiner der ADONA-Behandlungsgruppen wurden behandlungsbedingte Todesfälle oder abnorme klinische Anzeichen beobachtet. Es gab keine signifikanten behandlungsbedingten Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme oder andere funktionelle Beobachtungsparameter (Gordon, 2011).

Die absoluten Lebergewichte waren bei 30 und 100 mg/kg Körpergewicht/Tag bei Männchen signifikant erhöht (34 % bzw. 64 %), und die relativen Lebergewichte waren bei männlichen Tieren in allen Behandlungsgruppen signifikant erhöht (18 %, 29 % und 62 % bei 10, 30 bzw. 100 mg/kg/Tag). Die einzige signifikante histopathologische Veränderung war eine diffuse midzonale/zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie mit minimalem bis mäßigem (dosisabhängigem) Schweregrad in den Lebern aller männlichen Patienten in allen ADONA-Behandlungsgruppen. Es gab keine Anzeichen für hepatozelluläre Degeneration, Nekrose oder andere pathologische Veränderungen bei männlichen Tieren bei jeder Dosis. Die minimalen Leberveränderungen, die bei männlichen Ratten bei einer Dosis von 10 mg/kg/Tag beobachtet wurden, wurden als toxikologisch nicht signifikant eingestuft und diese Dosis wurde als NOAEL für männliche Tiere in dieser Studie betrachtet. Auf der Grundlage der Ergebnisse der Studie wurde der NOAEL für männliche Tiere auf 10 mg/kg Körpergewicht/Tag und für weibliche Tiere auf 100 mg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt.

In einer Studie zur subchronischen oralen Toxizität bei wiederholter Verabreichung (OECD 408, GLP) wurde ADONA einmal täglich über 90 aufeinanderfolgende Tage an Gruppen von Sprague-Dawley-Ratten (10/Geschlecht/Gruppe) in Dosen von 1, 3 oder 10 mg/kg/Tag (männliche Tiere) und 10, 30 oder 100 mg/kg/Tag (weibliche Tiere) oral über die Magensonde verabreicht. Eine Kontrollgruppe erhielt Wasser als Vehikel. Die folgenden Untersuchungen wurden durchgeführt: klinische Beobachtungen, Körpergewicht und Nahrungsaufnahme, Ophthalmoskopie (Kontrolle und hohe Dosis), Serumchemie und Hämatologie, Urinanalyse und histopathologische Untersuchungen (Gordon, 2011).

Ein hochdosiertes Weibchen wurde euthanasiert. Es traten keine weiteren Todesfälle auf, und in keiner der mit ADONA behandelten Gruppen wurden abnorme klinische Symptome beobachtet. Es gab keine signifikanten Auswirkungen auf das Körpergewicht, die Nahrungsaufnahme oder die Augenuntersuchung. Bei der Nekropsie wurden keine behandlungsbedingten groben Läsionen festgestellt. Die absoluten und relativen Lebergewichte waren bei hochdosierten männlichen und weiblichen Tieren leicht erhöht (5 - 8 %), aber die Erhöhungen waren statistisch nicht signifikant. Die geringfügigen Befunde bei männlichen Tieren bei 10 mg/kg/Tag und bei weiblichen Tieren bei 100 mg/kg/Tag wurden als toxikologisch nicht signifikant eingestuft. Der NOAEL wurde für Männchen auf 10 mg/kg Körpergewicht/Tag und für Weibchen auf 100 mg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt.

21.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

21.4.1.1.3 Mutagenität

Wie berichtet in (Gordon, 2011) wurde die mutagene Aktivität von ADONA in OECD 471-Beschwerde-Rückmutationstests an *Salmonella typhimurium* (Stämme TA1535, TA1537, TA98 und TA100) und *Escherichia coli* (WP2uvrA) bis zur empfohlenen maximalen Testkonzentration

von 5 mg/Platte unter Verwendung der Platteninkorporationsmethode bewertet. ADONA war im Test weder in Anwesenheit noch in Abwesenheit einer Stoffwechselaktivierung mutagen.

ADONA erwies sich im *In-vitro*-HPRT-Genmutationstest, der gemäß OECD 476 an einer V79-Zelllinie des chinesischen Hamsters durchgeführt wurde, als nicht erbgutverändernd (Gordon, 2011).

Basierend auf den Ergebnissen des *In-vitro*-Chromosomenaberrationstests gemäß OECD 473 wurde berichtet, dass ADONA Chromosomenaberrationen in kultivierten menschlichen Lymphozyten mit und ohne Stoffwechselaktivierung induziert (Gordon, 2011).

Allerdings wurde ADONA in zwei *In-vivo*-Studien zur genetischen Toxizität als negativ eingestuft. In der gemäß OECD 474 durchgeführten *In-vivo*-Mikronukleus-Studie war ADONA bei männlichen oder weiblichen Mäusen bei oralen Dosen bis einschließlich der maximal tolerierten Dosis von 800 mg/kg Körpergewicht (männlich) und 750 mg/kg (weiblich) weder klastogen noch aneugenisch. In der zytogenetischen Knochenmarkstudie an Ratten (OECD 475) erwies sich ADONA bei männlichen oder weiblichen Ratten in oralen Dosen bis einschließlich der maximal verträglichen Dosis von 1120 mg/kg/Gew (männlich) und 940 mg/kg/Gew (weiblich) als nicht klastogen. Die negativen Ergebnisse der Mikronukleus-Studie bei Mäusen und der zytogenetischen Studie am Knochenmark von Ratten deuten darauf hin, dass ADONA unter *In-vivo*-Expositionsbedingungen kein klastogenes Risiko darstellt.

Auf der Grundlage des ‚Beweiskraft der Daten‘-Ansatzes konnte ADONA als nicht genotoxisch eingestuft werden (Gordon, 2011).

21.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

ADONA wurde in einer Screening Studie zur Entwicklungstoxizität an Sprague-Dawley-Ratten bewertet (Gordon, 2011). In der Studie wurde ADONA 10 vermutlich trächtigen weiblichen Ratten einmal täglich über die Schlundsonde in einer Dosierung von 10, 30, 90, 270 oder 500 mg/kg Körpergewicht/Tag vom Tag der Trächtigkeit (GD) 0 bis zur Geburt oder GD 24 bei Ratten, die nicht trächtig waren, verabreicht. Bei den Muttertieren wurden klinische Beobachtungen (mindestens einmal täglich während der Trächtigkeit, während der Geburt und an den postnatalen Tagen 1, 4 und 6), das Körpergewicht und die Futteraufnahme (täglich), die Dauer der Trächtigkeit, die Dauer der Geburt, die Obduktion, der Trächtigkeitsstatus, der Uterusinhalt und der Ort der Einnistung aufgezeichnet. Die Bewertung des Wurfs und der Welpen (F1) erfolgte bis zum 6. postnatalen Tag (PND) und umfasste: Wurfgröße, Lebensfähigkeit der Welpen bei der Geburt, Überleben der Welpen und Körpergewicht an den PND 1, 4 und 6, klinische Beobachtungen und Sektion.

Die Tiere der Gruppe mit 500 mg/kg Körpergewicht/Tag wurden aufgrund eines signifikanten Gewichtsverlusts, einer reduzierten Futteraufnahme und klinischer Anzeichen wie verminderter Aktivität, Dehydrierung, Berührungskälte, blassen Extremitäten, Rasselgeräuschen, ungepflegtem Fell, urinverschmiertem Fell und Ptose getötet.

Bei einer Dosis von 270 mg/kg/Tag wurden 4 von 10 Weibchen zwischen dem dritten und fünften Lebenstag tot aufgefunden, und ein weiteres wurde am 21. GD in sterbendem Zustand eingeschläfert. Alle Weibchen in den Dosisgruppen mit 90 und 30 mg/kg/Tag überlebten bis zur planmäßigen Beendigung. Bei 10, 30 und 90 mg/kg Körpergewicht/Tag wurden keine signifikanten behandlungsbedingten klinischen Anzeichen beobachtet. Alle überlebenden trächtigen Muttertiere in den Dosisgruppen mit 10, 30, 90 und 270 mg/kg/Tag trugen normal aus. Die mittlere Anzahl der Welpen pro Wurf, der Prozentsatz der lebend geborenen Welpen pro Wurf und der Prozentsatz der tot geborenen Welpen pro Wurf unterschieden sich in keiner Dosisgruppe signifikant von den Kontrollen. Die Überlebensrate der Welpen an den postnatalen

Tagen 1, 4 und 6 (61,8 %, 47,3 % bzw. 47,3 %) war in der Gruppe mit 270 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant reduziert. Das mittlere Gewicht der Welpen pro Wurf war am 1., 4. und 6. postnatalen Tag (25-29%) in der Gruppe mit 270 mg/kg Körpergewicht/Tag und am 1. postnatalen Tag (13%) in der Gruppe mit 90 mg/kg Körpergewicht/Tag signifikant reduziert. Bei der Nekropsie wurden bei den Welpen keiner Gruppe grobe Missbildungen festgestellt.

Die mütterlichen und entwicklungsbezogenen NOAELs für ADONA in dieser Studie betragen beide 30 mg/kg Körpergewicht/Tag (Gordon, 2011).

Der Zebrafisch ist ein weit verbreitetes *In-vivo*-Modell für Toxizitätstests. (Gaballah et al., 2020) untersuchten die Entwicklungstoxizität und die Entwicklungsneurotoxizität von ADONA in Zebrafischen. Um festzustellen, ob die Exposition gegenüber ADONA eine Entwicklungstoxizität bei larvalen Zebrafischen verursacht, wurden die Embryonen 0,04-80 µM PFAS von 0-5 Tagen nach der Befruchtung (dpf) ausgesetzt. Die Exposition gegenüber ADONA verursachte keine konzentrationsabhängigen Auswirkungen auf das Überleben oder die Entwicklung.

Um die Auswirkungen auf die neurologische Entwicklung zu bewerten, wurden Zebrafische von 0-5 dpf mit 4,4-80,0 µM ADONA exponiert und die Bewegungsaktivität wurde bei 6 dpf untersucht. Zebrafische, die in der Entwicklung ADONA ausgesetzt waren, wiesen keine Unterschiede in der Bewegungsaktivität nach 6 dpf auf. ADONA wurde nicht mit Entwicklungstoxizität und Entwicklungsneurotoxizität bei Zebrafischen in Verbindung gebracht (Gaballah et al., 2020).

21.4.1.1.5 Sonstige (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Die *In-vivo*-Aktivierung von PPARα wurde bei Ratten untersucht (Gordon, 2011). ADONA wurde Gruppen von männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (3/Geschlecht/Gruppe) in einer Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht entweder durch einmalige orale Verabreichung oder durch einmalige intravenöse Injektion verabreicht. Etwa 48 Stunden nach der Verabreichung wurden alle Tiere eingeschläfert, und die Leberproben (etwa 300 mg) wurden mittels quantitativer Echtzeit-PCR analysiert. Die Analyse wurde für folgende mRNA-Transkripte durchgeführt: peroxisomales bifunktionelles Enzym (*Ehhadh*), Cytochrom P450-4a1 (*Cyp4a1*), Acyl-Coenzym-A-Oxidase (*Acox*) und DNA-Schaden-induzierbares Transkript (*Ddit3*). *Ehhadh*, *Cyp4a1* und *Acox* sind Enzymmarker für PPARα-vermittelte Gentranskription und *Ddit3* ist ein Marker für allgemeine Gewebeschäden.

Die mittleren *Ddit3*-Transkriptspiegel bei Männchen und Weibchen in den ADONA-Dosisgruppen unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen. Die mittleren Transkriptmengen von *Cyp4a1*, *Ehhadh* und *Acox* waren bei Männchen nicht statistisch signifikant erhöht. Die mittleren Transkriptmengen von *Cyp4a1*, *Ehhadh* und *Acox* waren bei Weibchen, denen ADONA verabreicht wurde, ähnlich wie bei den Kontrolltieren. Obwohl statistisch nicht signifikant, wurde festgestellt, dass der starke Anstieg von *Cyp4a1* und *Ehhadh* bei männlichen Ratten damit übereinstimmt, dass ADONA ein PPARα-Agonist bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten ist (Gordon, 2011).

(S. Zhang et al., 2021) führten *In-vitro*-Tests mit der Ratten-Schilddrüsenzelllinie FRTL5 und primären normalen menschlichen Schilddrüsenzellen (NHT) durch, um eine schilddrüschädigende Wirkung von ADONA zu bewerten. Um die Auswirkungen von ADONA auf die Lebensfähigkeit von Schilddrüsenzellen zu bestimmen, wurden FRTL5 und primäre NHT-Zellen 24, 48 und 72 Stunden lang 0,1-1000 ng/ml ADONA ausgesetzt. ADONA veränderte die Lebensfähigkeit der Zellen bei der getesteten Konzentration und Exposition in beiden Zellmodellen nicht. Darüber hinaus hatte die Behandlung mit ADONA keinen Einfluss auf die

Zellproliferation bis zu einer Konzentration von 1.000 ng/ml (2531,01 nM) und einer Expositionszeit von 72 Stunden.

Die Genexpression von Genen, die mit der Schilddrüsenhormonregulation zusammenhängen (*ttf-1*, *pax8*, *nis*, *tg*, *tshr* und *tpo*), wurde in FRTL5-Schilddrüsenzellen nach 24-stündiger Exposition gegenüber 0,1 ng/ml ADONA durch RT-PCR und Western Blot quantifiziert. ADONA erhöhte die Expression des kritischen Schilddrüsen-Transkriptionsfaktor-Gens (*pax8*). Dieses Ergebnis wurde auch auf Proteinebene durch Western Blot bestätigt. ADONA verstärkte die PAX8-Expression. In primären NHT-Zellen erhöhte ADONA die Expression von *pax8* und *tshr* (*tsh*-Rezeptor). Insgesamt kann ADONA die Funktion der Schilddrüsenzellen durch Veränderung der Genexpression beeinflussen (S. Zhang et al., 2021).

21.4.2 Relevante Humandaten

21.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

21.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

21.5.1 Ausgewählte Studie

Die Studie zur subchronischen oralen Toxizität bei wiederholter Verabreichung (OECD 408, GLP) an Ratten, die in (Gordon, 2011) berichtet wurde, wurde als geeignetste Studie für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts ausgewählt. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wurde ein NOAEL für männliche Ratten von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag und für weibliche Ratten von 100 mg/kg Körpergewicht/Tag festgelegt. Zusätzlich wurde ein NOAEL von 10 mg/kg KG/Tag bei männlichen Ratten auf der Grundlage der Leberwirkungen in der 28-tägigen Kurzzeit-Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung an Ratten festgelegt (Gordon, 2011). ADONA erwies sich auch als PPAR α -Agonist bei männlichen Sprague-Dawley-Ratten (Gordon, 2011).

Der niedrigste NOAEL-Wert von 10 mg/kg Körpergewicht/Tag bei männlichen Ratten, der auf dem Nachweis von Lebereffekten (erhöhtes Lebergewicht und diffuse midzonale/zentrilobuläre hepatozelluläre Hypertrophie) beruht, wird als Ausgangspunkt für einen TW_{LOW} vorgeschlagen.

21.5.2 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung

Es wird ein Extrapolationsfaktor von insgesamt 200 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird.

Nach den Leitlinien der ECHA kann ein Extrapolationsfaktor wie folgt berechnet werden:

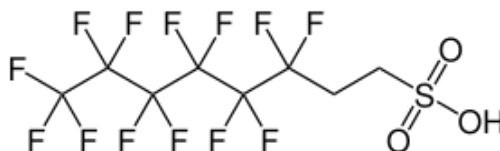
- ▶ AF für Unterschiede zwischen den Spezies auf der Grundlage eines AF von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede zwischen den Spezies und eines AF von 4 für allometrische Skalierungsfaktoren für Ratte und Mensch
- ▶ AF von 2, um die zeitliche Extrapolation zu berücksichtigen (Anpassung der subchronischen 90-Tage-Exposition an die chronische Exposition).
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den einzelnen Arten

22 Toxikologische Bewertung von 6:2-Fluortelomer-Sulfonsäure (6:2 FTSA)

22.1 Chemische und physikalische Informationen

6:2 FTSA (auch bekannt als 6:2 FTS) ist eine Fluortelomer-Sulfonsäure. Es handelt sich um ein Derivat von PFOS, bei dem 4 Fluoratome durch Wasserstoffatome ersetzt sind (Abbildung 4) und wird daher auch H₄ PFOS genannt.

Abbildung 4: Molekulare Struktur von 6:2 FTSA



Quelle: Wikipedia

Dieser Abschnitt enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke gedacht sind. Diese erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird fortlaufend durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council) aktualisiert. Tabelle 80 und Tabelle 81 geben die chemische Identität bzw. die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften wieder.

Tabelle 80: Chemische Identität von 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tridecafluorooctansulfonsäure; 6:2-Fluortelomer-Sulfonsäure (6:2 FTSA, CAS 27619-97-2)

Name	6:2-Fluortelomersulfonsäure
Englischer Name	3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tridecafluorooctansulfonsäure; 6:2-Fluortelomersulfonsäure
Akronym	6:2 FTSA, H4 PFOS
Mol. Formel	C ₈ H ₅ F ₁₃ O ₃ S
Mol. Gewicht (g/mol)	428,2
CAS	27619-97-2
EC	248-580-6

Tabelle 81: Physikalisch-chemische Eigenschaften von 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tridecafluorooctansulfonsäure; 6:2-Fluortelomersulfonsäure (6:2 FTSA, CAS 27619-97-2)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,64-1,71 (mod.)	(USEPA, 2020)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Schmelzpunkt (°C)	18,7-126 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	219-258 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	$1,1 \times 10^{-4}$ (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	$1,9 \times 10^{-5}$ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	0,36 (mod.)	(Steinle-Darling & Reinhard, 2008)
Log Koc	4,0 ($\pm 0,2$)	(Munoz et al., 2019)
Wasserlöslichkeit (mg/l)	1,1-428 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(mod = modelliert);^a EPISuite: $2,48 \times 10^{-6}$ mol/l = 1,1 mg/l, TEST-Modell: $1,44 \times 10^{-5}$ mol/l = 6,2 mg/l, OPERA-Modell: 0,001 mol/l = 428 mg/l.

22.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

Es wurden keine von anderen Institutionen ermittelten quantitativen toxikologischen Bewertungen von 6:2 FTSA und Trinkwasserhöchstwerten gefunden.

22.3 Toxikokinetik

22.3.1 Tierdaten

22.3.1.1 Neue Daten

Die Studie von (Narizzano et al., 2021) untersuchte die Toxikokinetik mehrerer Per- und Polyfluoralkyl-Substanzen bei weißfüßigen Mäusen (*Peromyscus leucopus*). 6:2-FTSA wurde in Dosen von 0, 2,5, 6 und 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag über eine orale Schlundsonde bis zu 28 Tage lang verabreicht. Die Serumspiegel von 6:2-FTSA wurden am Tag 21 und am Tag 28 der Verabreichung gemessen. Es wurde festgestellt, dass die Serumkonzentrationen in der Gruppe mit der höchsten Dosis nach 21 Tagen am höchsten waren, gefolgt von den Gruppen mit der mittleren und der niedrigen Dosis. Die Serumspiegel nahmen zwischen Tag 21 und 28 ab. Am Ende des Expositionszeitraums (Tag 28) betragen die Serumspiegel von 6:2-FTSA 6 (± 3), 8 (± 1) und 18 (± 4) ng/ml bei beiden Geschlechtern, die mit 2,5, 6 und 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt wurden. Bei der nicht zielgerichteten Analyse des Serums von Tieren mit hoher Dosis am Tag 28 konnten keine Metaboliten im Serum nachgewiesen werden.

Die geringe Zahl der Zeitpunkte für die Überwachung der Serumspiegel ließ jedoch keine zuverlässigen Rückschlüsse auf typische toxikokinetische Parameter wie Fläche unter der Kurve (AUC), Halbwertszeit ($t_{1/2}$) und maximale Konzentration (c_{max}) zu, und diese wurden in der Studie nicht angegeben.

Im REACH-Registrierungsdossier für 6:2-FTSA⁵ sind Daten aus mehreren unzureichend berichteten toxikokinetischen Studien verfügbar. In einer *In-vitro*-Studie mit S9-Präparaten aus

⁵ ECHA-Registrierungsdossier von 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tridecafluorooctansulfonsäure (CAS 27619-97-2) <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/24637/7/2/2/?documentUUID=d5f46617-e299-4007-a6a2-a1041f14408b>, zuletzt geändert am 27. September 2019 (Zugriff am 24. November 2022)

der Leber männlicher Ratten (Studienbericht, ungenannt, 2008) wurden 2,5 µM der Prüfsubstanz 2 Stunden lang inkubiert, um das Ausmaß der potenziellen metabolischen Umwandlung der Prüfsubstanz zu bewerten. Nach den im Registrierungsossier berichteten Ergebnissen fand keine Metabolisierung der Substanz statt. In einer weiteren *In-vivo*-Studie an 3 Crl:CD(SD)-Ratten/Geschlecht/Dosis (Studienbericht, ungenannt, 2007) führte die einmalige Verabreichung der Prüfsubstanz über die Schlundsonde in Wasser in Dosen von 10 und 30 mg/kg Körpergewicht zu Gewebe:Plasma-Verhältnissen $\leq 0,1$ bei der niedrigen Dosis und 0,1 bei der hohen Dosis im Fettgewebe von männlichen Tieren, während die Verhältnisse bei weiblichen Tieren alle unter der Bestimmungsgrenze (LOQ) lagen. In der Leber männlicher Ratten lag das Gewebe-Plasma-Verhältnis in der Gruppe mit niedriger Dosis bei 3,0 und in der Gruppe mit hoher Dosis bei 3,1, während bei den weiblichen Tieren die Plasmawerte unter der LOQ lagen und daher kein Verhältnis berechnet werden konnte.

In einer Studie zur Urinausscheidung an 3 männlichen Crl:CD(SD)-Ratten (ungenannter Studienbericht, 2008) betrug die Wiederfindungsrate nach einer einmaligen oralen Verabreichung von 73 µM/kg 6:2-FTSA in Wasser nach 96 Stunden 65-68 %. Die Halbwertszeiten der Substanz lagen zwischen 20,90 Stunden (NMR-Analyse) und 23,75 Stunden (LC/MS).

Alle diese Studien wurden jedoch mit der Klimisch-Note 4 (nicht zuordenbar) bewertet, und die Menge der angegebenen Informationen ist sehr begrenzt. Daher kann die Zuverlässigkeit dieser Informationen nicht anhand der ursprünglichen Studiendaten überprüft werden, und die Gültigkeit dieser Daten ist unklar.

22.3.2 Humandaten

22.3.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

22.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

22.4.1 Relevante Tierdaten

22.4.1.1 Neue Daten

22.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

In einer Studie von (Sheng et al., 2017) wurden 20 erwachsene männliche CD1-Mäuse (6-8 Wochen alt) 28 Tage lang nacheinander einer Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag 6:2 FTSA (>99 % Reinheit) in Milli-Q-Wasser mit 2 % Tween-20 oder Vehikel allein über eine orale Schlundsonde ausgesetzt.

Es gab keine Todesfälle und keine Veränderungen des Körpergewichts. Die absoluten und relativen Lebergewichte waren jedoch signifikant um 19 bzw. 22 % erhöht. Diese Befunde korrelierten mit signifikanten Erhöhungen der Aspartat-Transaminase (AST) und des Albumins (ALB) und nicht-signifikanten Erhöhungen der Alanin-Aminotransferase (ALT) und der alkalischen Phosphatase (ALP) sowie mit Hinweisen auf Hepatozytenhypertrophie, Hepatozytennekrose und erhöhten hepatischen Entzündungsmarkern. Diese Ergebnisse wiesen auf Anzeichen einer Leberschädigung nach einer 6:2 FTSA-Exposition bei 5 mg/kg Körpergewicht/Tag hin.

Aufgrund der Exposition gegenüber einer Einzeldosis, die schädliche Wirkungen zeigte, und der daraus resultierenden fehlenden Dosis-Wirkungsbeziehung war es jedoch nicht möglich, einen

zuverlässigen POD abzuleiten. Nichtsdestotrotz kann der Wert von 5 mg/kg Körpergewicht aufgrund der im Rahmen dieser Studie beschriebenen Anzeichen von Leberschäden als Wert für eine schädliche Wirkung angesehen werden.

Darüber hinaus enthält das REACH-Registrierungsdossier² von 6:2-FTSA (CAS-Nr. 27619-97-2) Daten aus mehreren anderen Studien mit einem Dosisregime, das einer wiederholten oralen Exposition entspricht. Es ist jedoch zu beachten, dass es sich bei den im Dossier verfügbaren Informationen um Sekundärinformationen handelt, die von den Registranten des Stoffes bereitgestellt wurden. Daher sind die ursprünglichen Studiendaten nicht direkt zugänglich und können nicht auf Gültigkeit und Zuverlässigkeit überprüft werden.

Neben diesen Informationen wurde über eine 14-tägige Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung berichtet, bei der 6:2-FTSA (Reinheit >99 %) Gruppen von 5 männlichen Crl:CD-1(ICR)BR-Mäusen/Dosisgruppe 14 Tage lang in Konzentrationen von 3, 30, 300 und 3.000 ppm mit dem Futter verabreicht wurde. Es wurden sehr begrenzte Parameter wie Körpergewicht, klinische Symptome, Lebergewichte und grobe Pathologie der Leber untersucht (Studienbericht, ungenannt, 1995). Bei 3.000 ppm wurde ein signifikanter Rückgang des mittleren Körpergewichts und der Gewichtszunahme festgestellt. Darüber hinaus wurden bei 300 ppm und 3.000 ppm signifikante Zunahmen des mittleren und absoluten Lebergewichts beobachtet, die mit Leberverfärbungen bei 1/5 der Tiere in der 300 ppm-Gruppe und bei 4/5 der Tiere in der 3.000 ppm-Gruppe korrelierten.

Auf der Grundlage dieser Ergebnisse ermittelte der Registrant den Wert von 30 ppm als NOAEL (no observed adverse effect level) aus dieser Studie.

Darüber hinaus wurden Daten aus einer kombinierten Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung mit der Reproduktions-/Entwicklungs-Toxizitäts-Screening-Test gemäß OECD 422 berichtet (ungenannter Studienbericht, 2018). Gemäß den vom Registranten gemeldeten Daten wurde das Kaliumsalz von 6:2-FTSA (Kalium-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tridecafluorooctansulfonat, gemeldete Reinheit 97.1 %; CAS-Nr. 59587-38-1) 12 Crl:WI(Han)-Ratten/Geschlecht/Dosis über eine orale Schlundsonde in Dosen von 0 (Vehikelkontrolle: Wasser), 5, 15 und 45 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht. Männliche Tiere wurden, während einer 10-wöchigen Vorbrunstphase, während der Paarung und bis zur Tötung nach insgesamt 90 Tagen Exposition behandelt, während weibliche Tiere während einer 10-wöchigen Vorbrunstphase, während der Paarung, der Trächtigkeit und der Laktation bis zum 14. postnatalen Tag behandelt wurden.

Es traten keine Todesfälle auf. Es wurden keine behandlungsbedingten klinischen Symptome, hämatologischen Befunde oder Auswirkungen auf die Nahrungsaufnahme beobachtet. Eine verringerte Körpergewichtszunahme wurde bei hochdosierten männlichen Tieren vom 49. bis 70. Behandlungstag und bei hochdosierten weiblichen Tieren vom 0. bis 7. Tag und an den 21.-28. und 56.-70. Behandlungstag beobachtet.

Die mittleren Gesamtprotein- und Albuminwerte waren bei den männlichen Tieren der niedrigen und hohen Dosisgruppe statistisch signifikant niedriger, und die Harnstoffwerte waren bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe statistisch signifikant leicht erhöht. Die relativen Nierengewichte waren bei den männlichen Tieren der niedrigen und hohen Dosisgruppen statistisch signifikant erhöht. In den Nieren von Tieren aus der Hochdosisgruppe wurden leichte bis mäßige (multi)fokale tubuläre Dilatation bei 5/12 männlichen und 1/12 weiblichen Tieren beobachtet, während in den niedrigeren Dosisstufen keine derartigen Auswirkungen festgestellt wurden.

Bei Weibchen war das relative mittlere Herzgewicht in der mittleren und hohen Dosisgruppe leicht statistisch signifikant verringert. Obwohl für die Veränderungen des relativen Nierengewichts histopathologische Folgeresultate berichtet wurden, war dies nicht speziell für die histopathologischen Ergebnisse des Herzens der Fall. Dieser Teil des Ergebnisabschnitts wäre aufgrund der beobachteten Verringerung des Herzgewichts bei Tieren der Hochdosisgruppe von Interesse gewesen.

Ohne eine histopathologische Nachuntersuchung oder zumindest einen Hinweis auf das Ausmaß der Gewichtsabnahme des Herzens ist es daher schwierig, die Schädlichkeit der Befunde in diesem Organ zu beurteilen. Auf der Grundlage eines konservativen Worst-Case-Ansatzes könnte die mittlere Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht/Tag als die niedrigste beobachtete schädliche Wirkung (LOAEL) betrachtet werden, basierend auf der Verringerung des Herzgewichts als dem empfindlichsten Parameter, der in dieser Studie ermittelt wurde. Obwohl selbst bei der niedrigen Dosis eine Verringerung des relativen Nierengewichts festgestellt wurde, scheint es kein histopathologisches Korrelat zu diesem Befund zu geben. Daher kann auf der Grundlage der verfügbaren Informationen im Registrierungsdossier nicht abschließend beurteilt werden, dass diese Wirkung nicht schädlich ist, aber es ist eher unwahrscheinlich, dass dieser isolierte Befund eine schädliche Wirkung darstellt. Folglich würde die niedrige Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag als konservativer NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level) betrachtet werden.

22.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

22.4.1.1.3 Mutagenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

22.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Für den Endpunkt der Reproduktionstoxizität wurden keine spezifischen Daten gefunden. Allerdings wurde in der Studie von (Narizzano et al., 2021) berichtet, dass die Gesamtzahl der Spermien bei Weißfußmäusen (*Peromyscus leucopus*) durch eine 6:2-FTSA-Exposition in Dosen von 2,5, 6 und 12,5 mg/kg Körpergewicht/Tag über eine orale Schlundsonde über einen Zeitraum von bis zu 28 Tagen nicht beeinträchtigt wurde. Es gab jedoch auch keine Hinweise auf schädliche Wirkungen innerhalb des gewählten Dosisbereichs, wie das Fehlen von Körpergewichtsveränderungen, groben Beobachtungen oder Unterschieden in den Organgewichten zwischen den Dosisgruppen zeigt. Die Relevanz dieser Beobachtungen ist daher unklar, da die Angemessenheit des gewählten Dosisbereichs aufgrund fehlender toxikologischer Wirkungen nicht als Reaktion auf die Verabreichung der Substanz beurteilt werden kann.

Zusätzliche Informationen zum Endpunkt der Reproduktionstoxizität wurden den Daten entnommen, die von den Registranten im Zusammenhang mit dem REACH-Registrierungsdossier² für 6:2-FTSA bereitgestellt wurden. Wie in Toxizität bei wiederholter Verabreichung beschrieben, wurde eine kombinierte Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung mit dem Screening-Test zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität gemäß OECD 422 mit dem Kaliumsalz von 6:2-FTSA (Kalium-3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-Tridecafluorooctansulfonat, gemeldete Reinheit 97.1 %; CAS-Nr. 59587-38-1) durchgeführt, wobei 12 CrI:WI(Han)-Ratten/Geschlecht/Dosis über eine orale Schlundsonde in Dosierungen von 0 (Vehikelkontrolle: Wasser), 5, 15 und 45 mg/kg KG/Tag nach dem gleichen Dosierungsschema wie oben beschrieben verabreicht wurde (Studienbericht, ungenannt, 2018).

Hinsichtlich der Reproduktions- und Entwicklungsparameter wurden keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf die Östruszyklizität oder die Reproduktionsleistung

beobachtet. Ein Weibchen in der Kontrollgruppe wurde nicht begattet, während ein Weibchen in der Gruppe mit der niedrigen Dosis trächtig war, obwohl es zunächst als nicht begattet eingestuft wurde. Aus diesen Beobachtungen ergaben sich Paarungsindizes von 91,7 % für die Kontrollgruppe und 100 % für die hochdosierte Gruppe. Die Fruchtbarkeitsindizes der männlichen Tiere lagen zwischen 91,7 % in der Kontrollgruppe und der Gruppe mit mittlerer Dosis und 100 % in der Gruppe mit niedriger und hoher Dosis. Es gab keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in Bezug auf die Tage bis zur erfolgreichen Kopulation und die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer.

Bei den F1-Nachkommen wurden keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf die durchschnittliche Zahl der lebend geborenen Welpen beobachtet. Die postnatale Überlebensrate war in der Gruppe mit niedriger und mittlerer Dosis, in der jeweils ein Jungtier vermisst oder tot aufgefunden wurde, sowie in der Gruppe mit hoher Dosis (2 vermisste/tote Jungtiere) geringfügig reduziert. Es wurden keine behandlungsbedingten klinischen Anzeichen beobachtet. Das Körpergewicht und die Gewichtszunahme der Welpen waren in den Behandlungsgruppen vergleichbar, und es wurden keine dosisabhängigen Veränderungen beim mittleren Schilddrüsengewicht (absolut oder relativ), der Geschlechtsreife und den makroskopischen Untersuchungen festgestellt. Es ist anzumerken, dass eine detaillierte Untersuchung von Skelett- und Viszeralfehlbildungen nicht Teil des Protokolls der OECD TG 422 ist und daher höchstwahrscheinlich nicht in diese Studie aufgenommen wurde, wie aus den vorgelegten Informationen hervorgeht. Ein statistisch signifikanter Anstieg der T4-Werte wurde nur für 13 Tage alte männliche Welpen gemeldet. Nach Angaben des Registranten wurde die Relevanz dieses Ergebnisses in Frage gestellt, da die Werte innerhalb der Dosisgruppen stark variierten und in der Gruppe mit der höchsten Dosis keine statistische Signifikanz vorlag. Da es keine eindeutige Dosisabhängigkeit gab, stuft der Registrant diese Ergebnisse als nicht behandlungsbezogen ein.

Abgesehen von diesen Befunden wurden keine anderen Wirkungen beobachtet, und der Registrant ging von einem NOAEL für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität von >45 mg/kg Körpergewicht/Tag aus, d.h. der höchsten in dieser Studie getesteten Dosis. Auf der Grundlage der für die T4-Werte berichteten Ergebnisse ist jedoch unklar, ob dieser NOAEL-Wert als robust angesehen werden kann. Ohne Zugang zum Originalbericht für diese Studie, einschließlich der Rohdatentabellen für die gemessenen T4-Werte, ist es nicht möglich, die Gültigkeit der vom Registranten gezogenen Schlussfolgerungen angemessen zu beurteilen.

22.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

22.4.2 Relevante Humandaten

22.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

22.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

22.5.1 Ausgewählte Studien

Basierend auf der Verfügbarkeit von Informationen über die Toxizität bei wiederholter Verabreichung und Reproduktionstoxizität gibt es zwei Studien, deren Ergebnisse potenziell für

die Festlegung eines Ausgangspunkts für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts verwendet werden könnten.

Die erste Studie, die mit dem Kaliumsalz von 6:2-FTSA (CAS-Nr. 59587-38-1) durchgeführt wurde, wurde aus dem REACH-Registrierungsdossier von 6:2-FTSA selbst (CAS-Nr. 27619-97-2) ermittelt. Den Angaben zufolge wurde die Studie in Übereinstimmung mit einer GLP-konformen Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung mit dem Screening-Test zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität und der einschlägigen OECD TG 422 an Ratten durchgeführt. Es wurden Dosen von 0, 5, 15 und 45 mg/kg KG/Tag täglich über einen Zeitraum von bis zu 90 Tagen verabreicht (Studienbericht, ungenannt, 2018).

Die kritischsten Auswirkungen wurden durch eine verringerte Körpergewichtszunahme und ein erhöhtes Nierengewicht in der Gruppe mit der höchsten Dosis festgestellt, was mit histopathologischen Befunden einer tubulären Dilatation korrelierte. Darüber hinaus wurden in den Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis verringerte Herzgewichte beschrieben, die jedoch nicht durch weitere Daten aus histopathologischen Untersuchungen belegt wurden.

Aufgrund der Art der sekundären Daten ohne Bereitstellung zusätzlicher Datentabellen oder Zugang zum ursprünglichen Studienbericht ist es schwierig, die Gültigkeit und Relevanz der beschriebenen Ergebnisse zu beurteilen. Auf der Grundlage der verringerten Herzgewichte bis zur mittleren Dosis von 15 mg/kg Körpergewicht/Tag kann ein NOAEL, der der niedrigen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag entspricht, als konservativer Worst-Case-Ansatz auf der Grundlage der begrenzten Verfügbarkeit von Daten ermittelt werden.

Die zweite Studie, die Informationen zur Identifizierung eines POD für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts lieferte, war eine nicht nach GLP-Richtlinien durchgeführte 28-Tage-Studie, publiziert in einer von Fachleuten überprüften Veröffentlichung von (Sheng et al., 2017) mit sehr begrenzten Analysen von Parametern.

In dieser Studie wurde 6:2 FTSA selbst männlichen Mäusen in einer Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag über 28 Tage durch orale Verabreichung verabreicht. Die kritischsten Wirkungen wurden in der Leber beschrieben und umfassten eine Zunahme des Lebergewichts, begleitet von erhöhten AST-, ALB-, ALT- und ALP-Werten sowie Hepatozytennekrose und erhöhten hepatischen Entzündungsmarkern, was auf Anzeichen einer Leberschädigung hinweist.

Allerdings ist die Berichterstattung über die Ergebnisse dieser Nicht-GLP- und Nicht-Leitlinien-Studie im Vergleich zu GLP-konformen Leitlinienstudien unzureichend. So wurden beispielsweise die Häufigkeit und der Schweregrad von Lebernekrosen nicht beschrieben, und die Berichterstattung über diese Befunde stützt sich lediglich auf ein einzelnes mikroskopisches Bild, das nach einer Hämatoxylin-Eosin-Färbung gewonnen wurde. Darüber hinaus ist die Auswahl einer einzigen Dosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag ein erheblicher Mangel im Design dieser Studie, da die Dosis-Wirkungsbeziehung der Leberbefunde nicht bewertet werden konnte.

Es war daher nicht möglich, aus dieser Studie einen zuverlässigen NOAEL-Wert zu ermitteln. Da die Lebernekrose jedoch als schädliche Wirkung angesehen werden kann, kann die Einzeldosis von 5 mg/kg Körpergewicht/Tag als Wert für eine beobachtete schädliche Wirkung zur Ermittlung eines POD in einem konservativen Worst-Case-Ansatz unter Berücksichtigung zusätzlicher Extrapolationsfaktoren angesehen werden, wie in Abschnitt 22.5.2 beschrieben. Ein ähnlicher Ansatz, der auf einer ähnlichen Datengrundlage beruht, wurde vom Michigan

Department of Environment, Great Lakes, and Energy für die Ableitung eines Initial Threshold Screening Level (ITSL) für 6:2-FTSA⁶ verfolgt.

22.5.2 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung

22.5.2.1 Toxizitätsstudie bei wiederholter Verabreichung mit dem Reproduktions-/Entwicklungstoxizitätstest nach OECD TG 422 an Ratten (Studienbericht, ungenannt, 2018)

Es wird ein Gesamtextrapulationsfaktor von 200 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird.

Nach den Leitlinien der ECHA kann ein Extrapolationsfaktor wie folgt berechnet werden:

- ▶ AF für Unterschiede zwischen den Spezies auf der Grundlage eines AF von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede zwischen den Spezies und eines AF von 4 für allometrische Skalierung von der Ratte zum Menschen
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den einzelnen Arten
- ▶ AF von 2 zur Berücksichtigung der zeitlichen Extrapolation (Anpassung der subchronischen 90-Tage-Exposition an die chronische Exposition)

22.5.2.2 Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung über 28 Tage an Mäusen (Sheng et al., 2017)

Es wird ein Gesamtextrapulationsfaktor von 3.150 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird.

Nach den Leitlinien der ECHA kann ein Extrapolationsfaktor wie folgt berechnet werden:

- ▶ AF für Unterschiede zwischen den Spezies auf der Grundlage eines AF von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede zwischen den Spezies und eines AF von 7 für allometrische Skalierung von der Maus zum Menschen
- ▶ AF von 10 zur Berücksichtigung von Unterschieden zwischen den einzelnen Arten
- ▶ AF von 6 zur Berücksichtigung der zeitlichen Extrapolation (Anpassung der subakuten 28-Tage-Exposition an die chronische Exposition)
- ▶ AF von 3 zur Berücksichtigung der Dosis-Wirkungs-Beziehung, wobei ein LOAEL einer Einzeldosis als Ausgangspunkt verwendet wird

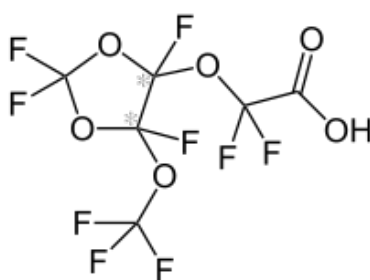
⁶ https://www.egle.state.mi.us/aps/downloads/ATSL/27619-97-2/27619-97-2_annual_ITSL.pdf

23 Toxikologische Bewertung von Perfluor- ([5-Methoxy-1,3-dioxolan-4-yl]oxy)essigsäure (C604)

23.1 Chemische und physikalische Informationen

Das Akronym C604 wird sowohl für die Perfluor([5-Methoxy-1,3-dioxolan-4-yl]oxy)essigsäure (abgebildet in Abbildung 5) als auch für das entsprechende Ammoniumsalz (manchmal auch als cC604 bezeichnet) verwendet. Bitte beachten Sie, dass beide Substanzen zwei Stereozentren haben. In Studienberichten werden jedoch in der Regel keine Angaben zur Stereochemie gemacht. Für alle folgenden physikochemischen, toxikokinetischen und toxikologischen Eigenschaften wurden wahrscheinlich die diastereomeren Mischungen verwendet.

Abbildung 5: Molekulare Struktur von C604 in seiner Säureform



Quelle: Wikipedia

Abschnitt 1 enthält eine Zusammenfassung von Hintergrundinformationen, die nur für kontextuelle Zwecke dienen. Diese kurzen Übersichten heben Gutachten und andere zusammenfassenden Informationen hervor und sind nicht als umfassende Beschreibungen der verfügbaren Informationen gedacht. Eine umfassendere Übersicht der tabellierten Werte wird zusammengefasst und fortlaufend aktualisiert durch (ITRC, 2021) (Interstate Technology and Regulatory Council). Die chemische Identität und die grundlegenden physikalisch-chemischen Eigenschaften sind zusammengefasst in Tabelle 82 und Tabelle 83.

Tabelle 82: Chemische Identität von Perfluor-{2-[(5-methoxy-1,3-dioxolan-4-yl]oxy)-essigsäure} (C604, CAS 1190931-41-9).

Name	Perfluor-(2-[(5-Methoxy-1,3-dioxolan-4-yl]oxy)-essigsäure)
Englischer Name	Perfluor([5-Methoxy-1,3-dioxolan-4-yl]oxy)essigsäure
Akronym	C604
Mol. Formel	C ₆ HF ₉ O ₆
Mol. Gewicht (g/mol)	340,1
CAS	1190931-41-9 (Ammoniumsalz: 1190931-27-1)
EC	682-239-6 (Ammoniumsalz: 682-238-0)

Tabelle 83: Physikalisch-chemische Eigenschaften von Perfluor-2-[(5-methoxy-1,3-dioxolan-4-yl)oxy]-essigsäure} (C604, CAS 1190931-41-9)

Eigenschaften	Wert	Quelle
Dichte (g/cm ³)	1,92 (mod.)	(USEPA, 2020)
Schmelzpunkt (°C)	87,3 (mod.)	(USEPA, 2020)
Siedepunkt (°C)	184 (mod.)	(USEPA, 2020)
Dampfdruck (Pa)	0,24-42,0 (mod.)	(USEPA, 2020)
Henry Konstante (Pa m ³ /mol)	9,0 x 10 ⁻⁶ (mod.)	(USEPA, 2020)
pKa	Keine Daten	
Log Koc	Keine Daten	
Wasserlöslichkeit (mg/l)	19,4 (mod.) ^a	(USEPA, 2020)

(mod = modelliert);^a OPERA-Modell: 0,0569 mol/l = 19,4 mg/l.

23.2 Quantitative toxikologische Bewertungen von Humandaten und Höchstwerte für Trinkwasser

Es wurden keine von anderen Institutionen ermittelten quantitativen toxikologischen Bewertungen von ADONA und Trinkwasserhöchstwerten gefunden.

23.3 Toxikokinetik

23.3.1 Tierdaten

23.3.1.1 Neue Daten

Im ECHA-Registrierungsdossier des Ammoniumsalzes von C604 (cC604, CAS 1190931-27-1)⁷ wird über eine Studie berichtet, in der Gruppen von Sprague-Dawley-Ratten (4/Geschlecht/Dosis) cC604 durch einmalige orale Verabreichung in Dosen von 0 (gereinigtes Wasser; Gruppe 3), 20 und 200 mg/kg (Gruppen 4 und 5) in einer toxikokinetischen Studie verabreicht wurde, die ähnlich wie die OECD-Richtlinie 417 und unter Einhaltung der GLP durchgeführt wurde. Einer separaten Gruppe von Ratten wurde 20 mg/kg cC604 Ammoniumsalz intravenös verabreicht. Nach oraler Verabreichung von 20 und 200 mg/kg wurden die Tiere beider Geschlechter dem carboxylierten Anion ausgesetzt. Die Spitzenplasmakonzentrationen wurden bei oraler Verabreichung bei Männchen und Weibchen innerhalb von 2 bis 6 Stunden erreicht. Die AUC (Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve) war bei niedriger bzw. hoher Dosis bei Männchen etwa 7-fach bzw. 2-fach höher als bei Weibchen. Das Verteilungsvolumen war bei Männchen größer als bei Weibchen. Nach 48 Stunden wurden in der männlichen Leber (0,02-0,04 % der Dosis) und in den Nieren (< 0,01 % der verabreichten Dosis) vernachlässigbare Konzentrationen nachgewiesen. Die Substanz wurde weder in der Leber noch in den Nieren der weiblichen Ratten nachgewiesen. Der

⁷ ECHA-Dossier zur Registrierung von Essigsäure, 2,2-Difluor-2-[[2,2,4,5-tetrafluor-5-(trifluormethoxy)-1,3-dioxolan-4-yl]oxy]-, Ammoniumsalz (1:1) (CAS 1190931-27-1) <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/5712/7/1> (letzter Zugriff am 28.11.2022).

Hauptausscheidungsweg des carboxylierten Anions, das im Urin vorhanden war, war die Niere. Eine geringe Fraktion wurde in den Fäkalien gefunden (<1% bei männlichen Tieren, <2% bei weiblichen Tieren). Der größte Teil des carboxylierten Anions wurde während des ersten 24-stündigen Sammelintervalls ausgeschieden, und die Plasmakonzentrationen fielen innerhalb von 24 Stunden nach der Verabreichung rasch ab.

Darüber hinaus wurden *In-vitro*-Tests mit Leberextrakten von Sprague-Dawley-Ratten (weiblich/männlich) durchgeführt, die mit cC604-Ammoniumsalz in Dosen von 0, 5, 20, 60 mg/kg bei männlichen Tieren und 0, 20, 60, 200 (vom 1. bis 19. Tag) oder 100 (vom 20. bis 28. Tag) mg/kg über 28 Tage behandelt wurden, und zwar gemäß der OECD-Richtlinie 407 (Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents) und unter Einhaltung der GLP (wie im ECHA-Registrierungsdossier angegeben).⁴ Es wurde ein signifikanter dosisabhängiger Anstieg der Aktivität der peroxisomalen β -Oxidation von Fettsäuren beobachtet, der mit der Proliferation von Peroxisomen vereinbar ist. In der Leber von Ratten, die mit cC604 Ammoniumsalz behandelt wurden, wurde eine erhöhte Gesamtaktivität von Cytochrom P450 (nicht spezifiziert) gemessen.

Die Zuverlässigkeit der Daten kann nicht beurteilt werden, da die vollständigen Studienberichte nicht verfügbar sind.

23.3.2 Humandaten

23.3.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

23.4 Gesundheitliche Auswirkungen beim Mensch und/oder Tier

23.4.1 Relevante Tierdaten

23.4.1.1 Neue Daten

23.4.1.1.1 Toxizität bei wiederholter Verabreichung

In einer GLP-konformen subchronischen Studie zur oralen Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die gemäß der OECD-Prüfrichtlinie 408 durchgeführt wurde und über die im ECHA-Registrierungsdossier von cC604 berichtet wird, wurde⁴ cC604, verdünnt in Wasser, 13 Wochen lang täglich über die Schlundsonde an Gruppen von Sprague-Dawley-Ratten (10/Geschlecht/Dosis) in den Dosen 0 (Vehikel), 0,3, 1, 3 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht. Zehn weitere Tiere jedes Geschlechts wurden in die Gruppen mit mittlerer und hoher Dosis sowie in die Kontrollgruppe aufgenommen, um eine Erholungsphase von sechs aufeinanderfolgenden Wochen zu absolvieren. Die Untersuchungen während der Studie umfassten: Sterblichkeit, tägliche klinische Anzeichen, wöchentliche detaillierte klinische Anzeichen (Freilandbeobachtungen), Bewertung der sensorischen Reaktivität auf Reize und der motorischen Aktivität, Körpergewicht, Nahrungsaufnahme, Augenheilkunde, klinisch-pathologische Untersuchungen, Körpergewicht im Endstadium, Hämatologie, Blutchemie, Urinanalyse, Organgewichte, makroskopische Beobachtungen und histopathologische Untersuchungen, einschließlich der Bewertung des Stadiums der Spermatogenese. Auf der Grundlage der Veränderungen der klinisch-pathologischen Parameter und der Post-mortem-Befunde wurde von den Studienautoren*Studienautorinnen ein NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level) von 3 mg/kg Körpergewicht/Tag bei weiblichen Tieren und 1 mg/kg Körpergewicht/Tag bei männlichen Tieren festgelegt. Die Leber wurde auf der Grundlage von Daten zum Organgewicht und histopathologischen Befunden als Zielorgan identifiziert. Ein

zweites Zielorgan schien die Schilddrüse zu sein, deren Veränderungen als sekundärer Effekt der Lebertoxizität angesehen wurden. Diese Wirkungen zeigten einen dosisabhängigen Trend und schienen nach der 6-wöchigen Erholungsphase nur teilweise reversibel zu sein. Der LOAEL-Wert (Lowest Observed Adverse Effect Level) wurde für Männchen und Weibchen mit 3 bzw. 10 mg/kg Körpergewicht/Tag angesetzt.

Die Zuverlässigkeit der Daten kann nicht beurteilt werden, da der vollständige Studienbericht nicht verfügbar ist.

23.4.1.1.2 Karzinogenität

Es wurden keine relevanten Daten gefunden

23.4.1.1.3 Mutagenität

Das Potenzial von cC604-Ammoniumsalz, Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen der Ratte zu induzieren, wurde im ECHA-Registrierungsdossier von cC604 untersucht.⁴ Die Tiere wurden mit einer einmaligen oralen Verabreichung von 312,5, 625 oder 1250 mg/kg Körpergewicht bei männlichen Tieren behandelt. Die Knochenmarkzellen wurden 24 Stunden und 48 Stunden (nur in der Gruppe mit der höchsten Dosis) nach der Verabreichung entnommen. Sieben männliche Tiere pro Testgruppe wurden auf das Auftreten von zytogenetischen Schäden untersucht. Pro Tier wurden 100 gut verteilte Metaphasen auf Lücken, Brüche, Fragmente, Deletionen, multiple Aberrationen, Austausch und chromosomale Zerfallerscheinungen untersucht. Die mit dieser Dosis behandelten Tiere zeigten klinische Anzeichen wie Verringerung der Spontanaktivität, gesträubtes Fell und Buckelhaltung auf, was auf die Bioverfügbarkeit der Substanz hinweist. Nach der Behandlung mit der Substanz konnte keine relevante Verringerung der Mitoseindizes beobachtet werden, was darauf hindeutet, dass die Substanz in den angegebenen Konzentrationen im Knochenmark nicht zytotoxisch ist. Nach der Behandlung mit der Substanz kam es zu keinem statistisch signifikanten Anstieg der Häufigkeit von aberranten Zellen im Vergleich zur Vehikelkontrolle. Die Autoren*Autorinnen der Studie kamen zu dem Schluss, dass die Substanz unter den berichteten Versuchsbedingungen keine Chromosomenmutationen auslöste, wie im Chromosomenaberrationstest mit Rattenknochenmarkzellen festgestellt wurde. Eine Bewertung derselben Studie durch die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) kam zu dem Schluss, dass die Substanz zwar keine Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen der Ratte auslöste, wenn sie in der höchsten zulässigen Dosis (1.250 mg/kg Körpergewicht) verabreicht wurde, das Gremium stellte jedoch fest, dass dieser Test nicht vollständig schlüssig war, da es keinen Nachweis dafür gab, dass das Zielgewebe exponiert war (EFSA, 2014).

Das mutagene Potenzial von cC604 Ammoniumsalz wurde durch Prüfung seiner Fähigkeit, Vorwärtsmutationen am Thymidinkinase (TK)-Locus in L5178Y-Maus-Lymphomzellen zu induzieren, entweder in Abwesenheit oder in Anwesenheit eines Stoffwechselsystems (S9-Mix) über einen Behandlungszeitraum von 4 Stunden bzw. 24 Stunden in Abwesenheit von Stoffwechselaktivierung und 4 Stunden in Anwesenheit von Stoffwechselaktivierung (wie im ECHA-Registrierungsdossier angegeben) bewertet.⁴ Die höchste in der Studie verwendete Konzentration betrug 3.640 µg/ml. In beiden Hauptexperimenten wurde kein wesentlicher und reproduzierbarer dosisabhängiger Anstieg der Zahl der Mutantenkolonien beobachtet. Bis zur maximalen Konzentration des cC604-Ammoniumsalzes wurde keine relevante Verschiebung des Verhältnisses zwischen kleinen und großen Kolonien beobachtet. Die Autoren*Autorinnen der Studie kamen zu dem Schluss, dass die Substanz unter den beschriebenen Versuchsbedingungen im TK-Mutationstestsystem nicht mutagen ist.

In einem bakteriellen *In-vitro*-Rückmutationstest (Ames-Test) wurde cC604 Ammoniumsalz in den Salmonella-Typhimurium-Stämmen TA1535, TA1537, TA98 und TA100 sowie im Escherichia-coli-Stamm WP2 uvrA (pKM101) in An- und Abwesenheit eines Stoffwechselaktivierungssystems (wie im ECHA-Registrierungsdossier angegeben) auf sein mutagenes Potenzial getestet.⁴ Es wurden Konzentrationen von bis zu 5.000 µg/Platte getestet. Bei keiner Konzentration des Stoffes wurden Hinweise auf eine mutagene Aktivität festgestellt. Es wurde der Schluss gezogen, dass die Substanz in diesen bakteriellen Systemen unter den verwendeten Testbedingungen keine Anzeichen für eine mutagene Aktivität aufweist.

cC604-Ammoniumsalz wurde nach einer *In-vitro*-Behandlung in Abwesenheit und Anwesenheit von S9-Stoffwechselaktivierung (wie im ECHA-Registrierungsdossier angegeben) auf seine Fähigkeit geprüft, Chromosomenschäden in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) zu verursachen.⁴ Es wurden zwei Hauptexperimente zur Chromosomenschädigung durchgeführt. Im ersten Experiment wurden die Zellen 3 Stunden lang mit cC604-Ammoniumsalz in An- und Abwesenheit des S9-Stoffwechsels behandelt. Es wurden Dosen von bis zu 5000 µg/ml verwendet. In Abwesenheit oder Anwesenheit des S9-Stoffwechsels wurde kein statistisch signifikanter Anstieg der Häufigkeit von Zellen mit Aberrationen mit oder ohne Lücken festgestellt. In Anwesenheit des S9-Stoffwechsels wurde ein deutlicher Anstieg der Zahl der endo-reduzierten Zellen gegenüber der Kontrolle beobachtet. Ein Anstieg der Zahl der endo-reduzierten Zellen wurde auch in Abwesenheit des S9-Stoffwechsels bei der höchsten für die Auswertung gewählten Dosis beobachtet. In einem zweiten Hauptexperiment wurden die Zellen in Abwesenheit des S9-Stoffwechsels mit cC604-Ammoniumsalz behandelt und nach 20 Stunden geerntet. Im zweiten Versuch wurde nach der Behandlung mit dem Prüfgegenstand in Abwesenheit des S9-Stoffwechsels bei allen für die Auswertung ausgewählten Dosen ein leichter, aber statistisch nicht signifikanter Anstieg der Häufigkeit von Zellen mit Aberrationen (ohne Lücken) gegenüber den Kontrollwerten festgestellt. Ein deutlicherer Anstieg der aberranten Zellen wurde bei Einbeziehung der Lücken beobachtet. In Anwesenheit des S9-Stoffwechsels wurde bei der höchsten für die Bewertung ausgewählten Dosis (2.000 µg/ml) ein statistisch signifikanter Anstieg der Häufigkeit aberranter Zellen mit und ohne Lücken beobachtet. Die Inzidenzen überstiegen den Bereich der historischen Werte des Labors für Negativkontrollen, wenn Lücken ausgeschlossen wurden. Ein deutlicher Anstieg der Anzahl endo-reduzierter Zellen im Vergleich zu den Kontrollen wurde bei den für die Auswertung ausgewählten mittleren und hohen Dosen festgestellt. Auf der Grundlage dieser Ergebnisse kam der Registrant zu dem Schluss, dass cC604-Ammoniumsalz nach einer *In-vitro*-Behandlung unter den angegebenen Versuchsbedingungen Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen induziert. Der Registrant kam ferner zu dem Schluss, dass der Stoff unter den angegebenen Versuchsbedingungen die Zellzyklusprogression und die Chromosomensegregation hemmt.

Die Zuverlässigkeit der Daten kann nicht beurteilt werden, da die vollständigen Studienberichte nicht verfügbar sind.

23.4.1.1.4 Reproduktionstoxizität

Die potenziellen Auswirkungen von cC604 zyklisch auf die Fortpflanzung und die Entwicklung von 10 männlichen und 10 weiblichen Ratten sowie auf die Entwicklung der Nachkommen wurden untersucht, wenn die Tiere mindestens 2 Wochen vor der Paarung und während der gesamten Trächtigkeits- und Laktationszeit bis zum dritten Tag nach der Geburt behandelt wurden (wie im ECHA-Registrierungsdossier angegeben). Männliche Tiere erhielten Dosen von 0, 5, 20 und 60 mg/kg Körpergewicht/Tag, und weibliche Tiere erhielten Dosen von 0, 5, 20 und 80 mg/kg Körpergewicht/Tag. Das Potenzial für Lebertoxizität wurde bei einer niedrigeren Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag in einer Satellitengruppe von 5 Männchen und 5 Weibchen untersucht. Das Studiendesign basierte auf den in der OECD-Richtlinie Nr. 421

(Reproduktions-/ Entwicklungstoxizitäts-Screening-Test) beschriebenen Verfahren und wurde in Übereinstimmung mit der GLP durchgeführt. Die Studienautoren*Studienautorinnen legten einen NOAEL-Wert von 20 mg/kg KG/Tag für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität fest, der auf den, bei den hochdosierten weiblichen Tieren festgestellten schädlichen Wirkungen beruhte, die in einer Verringerung der Anzahl der Implantationsstellen und der Gelbkörper bestanden. Bei der Geburt wurden die Würfe durch Kannibalismus reduziert oder Tiere waren in Größe und Gewicht reduziert und verstarben an Tag 1. Eine Verringerung des mittleren Gesamtgewichts und des Gewichts der einzelnen Würfe (sofern berechenbar) waren die wichtigsten behandlungsbedingten Auswirkungen, die in dieser Studie bei Muttertieren mit einer Dosierung von 80 mg/kg/Tag beobachtet wurden.

In einer GLP-konformen Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität, die gemäß der OECD-Richtlinie 414 durchgeführt wurde, wurde cC604, verdünnt in Wasser, Gruppen von begatteten weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (24 begattete Weibchen/Dosis) in Dosen von 0, 5, 20, 60 und 80 mg/kg Körpergewicht/Tag (bezogen auf Trockensalz (39,8 %)) vom 6. bis zum 19. post-coitum Tag (wie im ECHA-Registrierungsdossier angegeben) durch Schlucken verabreicht.⁴ Alle gepaarten Tiere waren trächtig. Es wurde keine Sterblichkeit beobachtet. Bei den behandelten weiblichen Tieren wurden keine relevanten klinischen Symptome oder Anzeichen einer Reaktion auf die Behandlung festgestellt. Es wurden keine toxikologisch relevanten Unterschiede im Körpergewicht, in der Nahrungsaufnahme, im Gewicht des graviden Uterus und in den Wurfdaten der behandelten weiblichen Tiere im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Bei der makroskopischen Untersuchung einiger Weibchen, die mit 80 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt wurden, wurde eine geschwollene und/oder vergrößerte Leber festgestellt, was auf das Vorhandensein einer maternalen Toxizität bei dieser Dosierung hindeutet. Angesichts des Fehlens einer dosisabhängigen Wirkung wurden die bei der äußeren, viszeralen und skelettalen Untersuchung der Föten aller Gruppen festgestellten Befunde von dem*der Studienautor*in als zufällig betrachtet. Auf der Grundlage der in dieser Studie erzielten Ergebnisse wurde die Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht/Tag als NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für die maternale Toxizität angesehen. Der NOAEL-Wert für die Entwicklungstoxizität wurde mit 80 mg/kg Körpergewicht/Tag angesetzt - dies war die höchste in dieser Studie getestete Dosis.

Die Zuverlässigkeit der Daten kann nicht beurteilt werden, da die vollständigen Studienberichte nicht verfügbar sind.

23.4.1.1.5 Andere (endokrin, neurotoxisch, immunotoxisch...)

Schilddrüsenzelllinien der Ratte (FRTL5) und normale menschliche Schilddrüsenzellen (NHT) wurden 24, 48, 72 und 144 Stunden lang mit steigenden Konzentrationen von C604 inkubiert, um die Lebensfähigkeit der Zellen bei steigenden Konzentrationen von C604 zu beurteilen (Coperchini et al., 2021). Langkettige PFAS (PFOA und PFOS) wurden als Positivkontrollen verwendet. Es wurden verschiedene Endpunkte betrachtet, darunter Zelllebensfähigkeit, Proliferation, Induktion von Apoptose und Produktion reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). C604 hatte keine nachteiligen Auswirkungen auf die kultivierten Schilddrüsenzellen von Ratten und Menschen. Im Vergleich dazu verringerten die PFAS die Lebensfähigkeit der Zellen. Die Autoren*Autorinnen der Studie kamen zu dem Schluss, dass C604 wahrscheinlich kein Sicherheitsrisiko für Schilddrüsenzellen *in vitro* darstellt.

23.4.2 Relevante Humandaten

23.4.2.1 Neue Daten

Es wurden keine relevanten Daten gefunden.

23.5 Vorschlag für einen Ausgangspunkt für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts

23.5.1 Ausgewählte Studien

Auf der Grundlage der verfügbaren Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung und zu den Endpunkten der Reproduktions-/Entwicklungstoxizität gibt es drei Studien, die Ergebnisse liefern, die potenziell für die Ermittlung eines Ausgangspunkts für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts verwendet werden könnten. Allerdings wurden alle diese Studien mit einem Klimisch-Score von 4 (nicht zuordenbar) bewertet und die Menge an Informationen, die berichtet werden, ist begrenzt. Daher kann die Zuverlässigkeit dieser Informationen nicht anhand der ursprünglichen Studiendaten überprüft werden, und die Gültigkeit dieser Daten ist unklar.

Die Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurde mit cC604 (CAS RN: 1190931-27-; EC: 682-238-0) in einer GLP-konformen subchronischen Studie zur oralen Toxizität bei wiederholter Verabreichung durchgeführt, die gemäß der OECD-Richtlinie 408 durchgeführt wurde. Die Substanz wurde 13 Wochen lang täglich über eine orale Schlundsonde an Gruppen von Sprague-Dawley-Ratten (10/Geschlecht/Dosis) in einer Dosierung von 0 (Vehikel), 0,3, 1, 3 oder 10 mg/kg Körpergewicht/Tag verabreicht. Auf der Grundlage von Veränderungen der klinisch-pathologischen Parameter und Post-mortem-Befunden ermittelten die Studienautoren*Studienautorinnen einen NOAEL-Wert (No Observed Adverse Effect Level) von 3 mg/kg Körpergewicht/Tag bei weiblichen Tieren und 1 mg/kg Körpergewicht/Tag bei männlichen Tieren. Die Leber wurde auf der Grundlage von Daten zum Organengewicht und histopathologischen Befunden als Zielorgan identifiziert. Ein zweites Zielorgan schien die Schilddrüse zu sein, deren Veränderungen als sekundärer Effekt der Lebertoxizität angesehen wurden. Diese Wirkungen zeigten einen dosisabhängigen Trend und schienen nach der 6-wöchigen Erholungsphase nur teilweise reversibel zu sein. Der LOAEL-Wert (Lowest Observed Adverse Effect Level) wurde für Männchen und Weibchen mit 3 bzw. 10 mg/kg Körpergewicht/Tag angesetzt.

Die zweite Studie, die Informationen zur Ermittlung eines POD für die Ableitung eines Trinkwasserleitwerts lieferte, war eine Screening-Studie mit cC604 (CAS RN: 1190931-27-; EC: 682-238-0), die auf der Grundlage der in der OECD-Richtlinie Nr. 421 (Reproduktions-/Entwicklungstoxizitäts-Screening-Test) beschriebenen Verfahren und unter Einhaltung der GLP durchgeführt wurde. Zehn männliche und zehn weibliche Ratten wurden in die Studie aufgenommen und mindestens zwei Wochen vor der Paarung sowie während der gesamten Trächtigkeits- und Laktationsperiode bis zum dritten Tag nach der Geburt behandelt. Die männlichen Tiere erhielten Dosen von 0, 5, 20 und 60 mg/kg Körpergewicht/Tag, die weiblichen Tiere erhielten Dosen von 0, 5, 20 und 80 mg/kg Körpergewicht/Tag. Das Potenzial für Lebertoxizität wurde bei einer niedrigeren Dosis von 0,5 mg/kg Körpergewicht/Tag in einer Satellitengruppe von 5 männlichen und 5 weiblichen Tieren untersucht. Ein NOAEL-Wert von 20 mg/kg KG/Tag für Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurde von den Studienautoren*Studienautorinnen auf der Grundlage der bei den hochdosierten weiblichen Tieren beobachteten schädlichen Wirkungen ermittelt, die in einer Verringerung der Anzahl der Implantationsstellen und der Gelbkörper bestanden. Bei der Geburt gingen die Würfe durch Kannibalismus verloren oder die Tiere waren in Größe und Gewicht reduziert, bevor sie an Tag verstarben. Eine Verringerung des mittleren Gesamtgewichts und des Gewichts der einzelnen Würfe (sofern berechenbar) waren die wichtigsten behandlungsbedingten Auswirkungen, die in dieser Studie bei Muttertieren mit einer Dosierung von 80 mg/kg/Tag beobachtet wurden.

Die dritte Studie enthält Daten aus einer GLP-konformen Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität, die gemäß der OECD-Richtlinie 414 durchgeführt wurde. Dabei wurde cC604 in Wasser verdünnt an Gruppen von begatteten weiblichen Sprague-Dawley-Ratten (24 begattete Weibchen/Dosis) in Dosen von 0, 5, 20, 60 und 80 mg/kg Körpergewicht/Tag (bezogen auf Trockensalz (39,8 %)) von Tag 6 bis 19 post-coitum verabreicht. Alle gepaarten Tiere waren trächtig. Es wurde keine Sterblichkeit beobachtet. Bei den behandelten weiblichen Tieren wurden keine relevanten klinischen Symptome oder Anzeichen einer Reaktion auf die Behandlung festgestellt. Es wurden keine toxikologisch relevanten Unterschiede im Körpergewicht, in der Futteraufnahme, im Gewicht des graviden Uterus und in den Wurfdaten der behandelten Weibchen im Vergleich zu den Kontrollen festgestellt. Bei der makroskopischen Untersuchung einiger Weibchen, die mit 80 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt wurden, wurde eine geschwollene und/oder vergrößerte Leber festgestellt, was auf das Vorhandensein einer maternalen Toxizität bei dieser Dosierung hindeutet. Angesichts des Fehlens einer dosisabhängigen Wirkung wurden die bei der äußeren, viszeralen und skelettalen Untersuchung der Föten aller Gruppen festgestellten Befunde vom Studienautor als zufällig betrachtet. Auf der Grundlage der in dieser Studie erzielten Ergebnisse wurde die Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht/Tag als NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für die maternale Toxizität angesehen. Der NOAEL-Wert für die Entwicklungstoxizität wurde mit 80 mg/kg Körpergewicht/Tag angesetzt - dies ist die höchste in dieser Studie getestete Dosis.

Die Verlässlichkeit der Daten kann nicht bestätigt werden, da der vollständige Studienbericht nicht verfügbar ist.

23.5.2 Vorschlag für Extrapolationsfaktoren/Änderungsfaktoren mit Begründung

23.5.2.1 Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten gemäß OECD TG 408 (NOAEL 1 mg/kg Körpergewicht/Tag)

Es wird ein Gesamtextrapolationsfaktor von 200 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird (siehe nachstehende Informationen).

Nach den Leitlinien der ECHA kann ein Extrapolationsfaktor wie folgt berechnet werden:

- ▶ AF von 1: Da der Dosisdeskriptor der NOAEL ist, ist der Standardextrapolationsfaktor 1.
- ▶ AF von 2: Zur Berücksichtigung der Verwendung eines Ausgangspunkts aus einer subchronischen Studie (90 Tage) zur Berechnung eines chronischen Höchstwerts.
- ▶ AF von 4: Allometrische Skalierung zur Berücksichtigung von Unterschieden in der Allometrie bei Verwendung der Ratte als Testmodell.
- ▶ AF von 2,5: Zur Berücksichtigung der toxikodynamischen Unterschiede zwischen den Spezies.
- ▶ AF von 10: Zur Berücksichtigung der toxikodynamischen Unterschiede zwischen den einzelnen Arten.
- ▶ AF von 1: Die Datenbank enthält Studien von guter Qualität, wenn die Vollständigkeit, Konsistenz und die Standardinformationsanforderungen berücksichtigt werden, daher gilt der Standardfaktor 1 (das Projektteam hat jedoch keinen Zugang zum vollständigen Studienbericht).

23.5.2.2 Screening-Studie zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Ratten gemäß OCED TG 421 (NOAEL 20 mg/kg Körpergewicht/Tag)

Es wird ein Gesamtextrapolationsfaktor von 100 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird (siehe nachstehende Informationen).

Nach den Leitlinien der ECHA kann ein Extrapolationsfaktor wie folgt berechnet werden:

- ▶ AF von 1: Da der Dosisdeskriptor der NOAEL ist, ist der Standardextrapolationsfaktor 1.
- ▶ AF von 1: Zur Berücksichtigung der Verwendung eines Ausgangspunkts aus einer Reproduktionstoxizitätsstudie zur Berechnung eines chronischen Höchstwerts. Zeitskalen sind nicht anwendbar, da sich die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei längerer Exposition nicht verschlechtert, sondern für ein kritisches Zeitfenster relevant ist und die experimentelle Exposition die Schwangerschaft der untersuchten Art angemessen abdeckt.
- ▶ AF von 4: Allometrische Skalierung zur Berücksichtigung von Unterschieden in der Allometrie bei Verwendung der Ratte als Testmodell.
- ▶ AF von 2,5: Zur Berücksichtigung der toxikodynamischen Unterschiede zwischen den Spezies.
- ▶ AF von 10: Zur Berücksichtigung der toxikodynamischen Unterschiede zwischen den einzelnen Arten.
- ▶ AF von 1: Die Datenbank enthält Studien von guter Qualität, wenn die Vollständigkeit, Konsistenz und die Standardinformationsanforderungen berücksichtigt werden, daher gilt der Standardfaktor 1 (das Projektteam hat jedoch keinen Zugang zum vollständigen Studienbericht).

23.5.2.2.1 Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität bei Ratten gemäß OCED TG 414 (NOAEL 60 mg/kg Körpergewicht/Tag)

Es wird ein Gesamtextrapolationsfaktor von 100 vorgeschlagen, dessen Herleitung wie folgt begründet wird (siehe nachstehende Informationen).

Nach den Leitlinien der ECHA kann ein Extrapolationsfaktor wie folgt berechnet werden:

- ▶ AF von 1: Da der Dosisdeskriptor der NOAEL ist, ist der Standardextrapolationsfaktor 1.
- ▶ AF von 1: Zur Berücksichtigung der Verwendung eines Ausgangspunkts aus einer Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität zur Berechnung eines chronischen Höchstwerts. Zeitskalen sind nicht anwendbar, da sich die Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei längerer Exposition nicht verschlechtert, sondern für ein kritisches Zeitfenster relevant ist und die experimentelle Exposition die Schwangerschaft der untersuchten Tierart angemessen abdeckt.
- ▶ AF von 4: Allometrische Skalierung zur Berücksichtigung von Unterschieden in der Allometrie bei Verwendung der Ratte als Testmodell.
- ▶ AF von 2,5: Zur Berücksichtigung der toxikodynamischen Unterschiede zwischen den Spezies.
- ▶ AF von 10: Zur Berücksichtigung der toxikodynamischen Unterschiede zwischen den einzelnen Arten.

- ▶ AF von 1: Die Datenbank enthält Studien von guter Qualität, wenn die Vollständigkeit, Konsistenz und die Standardinformationsanforderungen berücksichtigt werden, daher gilt der Standardfaktor 1 (das Projektteam hat jedoch keinen Zugang zum vollständigen Studienbericht).

24 Relative für PFAS entwickelte Wirksamkeitsfaktoren

24.1 Einführung

Der Ansatz des relativen Potenzfaktors (RPF) wurde bereits auf verschiedene Klassen von Chemikalien angewandt (z.B. (Bosgra et al., 2009)). (Bil et al., 2021) schlugen das Konzept als Screening-Instrument für die Bewertung der kumulativen ernährungsbedingten Exposition gegenüber PFAS vor. Der RPF ist definiert als das Verhältnis zwischen der Referenzdosis (BMD) der PFAS-Indexverbindung (d.h. PFOA) und der BMD aller anderen PFAS. Anschließend werden die einzelnen PFAS-Konzentrationen pro Probe mit ihrem jeweiligen RPF multipliziert, um die Konzentration in PFOA-Äquivalenten zu erhalten. Vor diesem Hintergrund ist es möglich, die Summe aller PFOA-Äquivalente mit einem verfügbaren Grenzwert für die Trinkwasserkonzentration oder den Fischkonsum zu vergleichen (Niegowska et al., 2021). Eine der größten Herausforderungen für Risikobewerter, die sich mit PFAS befassen, besteht darin, dass sie in der Umwelt in der Regel als vielfältige Gemische vorkommen, die aus einer sehr großen Anzahl von Verbindungen bestehen, für die es nur wenige oder gar keine Daten gibt. Der RPF-Ansatz soll dabei helfen, diese Herausforderung zu meistern. Die RPF-Methodik bietet Mittel zur Bewertung des Risikos, das sich aus der Exposition gegenüber Gemischen ergibt. Sie sagt die kombinierte Wirkung über eine gemeinsame Wirkungsweise voraus, die sich aus der Exposition gegenüber einem Gemisch von Chemikalien durch Dosis- (oder Konzentrations-) Addition ergibt, wobei die Potenz berücksichtigt wird. Diese Methodik ist eine Weiterentwicklung des Grundsatzes, dass die kumulativen Auswirkungen von Chemikalien, die zu einer gemeinsamen toxikologischen Wirkung beitragen, durch Dosisaddition bewertet werden können. Diese Methode wurde erfolgreich auf mehrere andere Klassen von Chemikalien angewandt, z.B. Dioxine und dioxinähnliche PCBs, Organophosphor- und N-Methylcarbamat-Pestizide (Bosgra et al., 2009). Beim RPF-Ansatz wird die toxische Potenz einer Reihe von Verbindungen relativ zur toxischen Potenz der Indexverbindung ausgedrückt.

Ziel war es, eine umfassende Literaturrecherche zu Bewertungen von PFAS unter Verwendung von relativen Potenzfaktoren, die Beschreibung, Analyse und kritische Bewertung der identifizierten Studien zur Berechnung von RPF für PFAS, die Analyse der Anwendbarkeit des RPF-Konzepts auf die Gruppe der PFAS im Rahmen des Projekts und Empfehlungen für zukünftige Bewertungen nach dem RPF-Konzept zu liefern.

24.2 Überblick über Veröffentlichungen zu RPFs

Die Zusammenfassung aller in der Literaturrecherche identifizierten Studien und deren grundlegende Beschreibung ist in Tabelle 84 dargestellt. Eine aktuelle Bewertung der RPFs für PFAS wurde von (Zeilmaker et al., 2018) veröffentlicht, in der mutmaßliche RPFs auf der Grundlage von Daten für verschiedene Endpunkte der Lebertoxizität abgeleitet wurden. Die Ergebnisse aus diesem Bericht wurden später von (Bil et al., 2021) veröffentlicht. Im Anschluss an diese Studie wurden RPFs auch für die interne Exposition abgeleitet, die auf PFAS-Konzentrationen im menschlichen Blut angewendet werden konnten (Bil et al., 2022). Die zweite neuere Veröffentlichung von Luz et al. (2019) (referenziert in (Standards, 2019)) untersuchte potenzielle RPFs auf der Grundlage von Leber-, Nieren- und Körpergewichtseffekten aus dem NTP-Datensatz. (Standards, 2019) untersuchte außerdem den Nutzen des NTP-Datensatzes für die vergleichende Bewertung der Wirksamkeit. Dazu verwendeten die Autoren*Autorinnen robustere Dosismetriken und Benchmark-Dosisanalysen mit Schwerpunkt auf zwei empfindlichen Endpunkten, nämlich Schilddrüsenhormonen und Leberwirkungen. Es wurde eine Studie gefunden, die den relativen Potenzfaktor auf der

Grundlage von *In-vitro*-Toxizitätsdaten entwickelte, die für das Potenzial zur Störung des Schilddrüsenhormontransports ermittelt wurden (Behnisch et al., 2021).

Tabelle 84: Zusammenfassung von Studien mit relativen Potenzfaktoren für bestimmte Wirkungen und PFAS-Stoffe

Referenz	Index-Verbindung	PFAS	Gesundheitliche Auswirkungen/Endpunkt	Art der verwendeten Studie	RPF-Berechnung
(Bil et al., 2021; Zeilmaker et al., 2018)	PFOA	PFBS, PFHxS, PFOS, PFBA, PFHxA, PFOA, PFNA, PFUnDA, PFDoDA, PFTeDA, PFHxDA, PFODA, HFPO-DA, ADONA, 6:2 FTOH, 8:2 FTOH	Auswirkungen auf die Leber (absolutes Lebergewicht, relatives Lebergewicht und Leberhypertrophie)	Subchronisch <i>in vivo</i>	Dosis-Wirkungs-Modellierung (PROAST) - Die BMDs entsprechen einer Benchmark-Wirkung (BMR) von 5 % Zunahme des absoluten und relativen Lebergewichts oder einem zusätzlichen Risiko von 10 % für eine Leberhypertrophie
(Bil et al., 2021; Zeilmaker et al., 2018)	PFOA	PFPeS, PFHpS, PFDS, PFPeA, PFHpA, PFDA, PFTrDA	Auswirkungen auf die Leber	Quergelesen ⁸	Quergelesen
Luz et al. 2019 (Standards, 2019)	PFOA	PFOS, PFNA, PFHxS, PFDA, PFHpA	Leberwirkung (relatives Lebergewicht)	Subchronisch <i>in vivo</i>	Benchmark-Dosis niedriger
(Standards, 2019)	PFOA	PFOS, PFNA, PFHxS, PFDA, PFHpA	Leberwirkung (relatives Lebergewicht), Schilddrüsenwirkung (freies Thyroxin)	Subchronisch <i>in vivo</i>	Bayes'sche Benchmark-Dosis - Die BMDs entsprechen einem BMR von 5 % des relativen Lebergewichts oder 20 %

⁸ Keine zusätzlichen Informationen

Referenz	Index-Verbindung	PFAS	Gesundheitliche Auswirkungen/Endpunkt	Art der verwendeten Studie	RPF-Berechnung
					für freies Thyroxin
(Behnisch et al., 2021)	PFOA	PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDcA, PFUnDA, PFDoDA, PFTrDA, PFTeDA, PFBS, PFHxS, PFHpS, PFOS, PFDS, H4PFOS, PFOSA	Störung der Schilddrüsenfunktion	<i>In-vitro</i> -Studie	Potenzierungsfaktor auf der Grundlage von PC80: Störung der Schilddrüsenfunktion - die Bindung von T4 an TTR
(Bil et al., 2021; Zeilmaker et al., 2018)	PFOA	PFBA, PFHxA, PFNA, PFDoDA, PFOS, HFPO-DA, GenX, PFBS, PFHxS	Auswirkungen auf die Leber	Subchronisch <i>in vivo</i> , Toxikokinetisches Modell (interne Dosen)	Dosis-Wirkungs-Modellierung (PROAST)

(Bil et al., 2021) haben auf der Grundlage von Endpunkten der Lebertoxizität potenzielle RPF für mehrere PFAS entwickelt. Die Studie identifizierte subchronische Studien für 12 PFAS, die eine Kohlenstoffkettenlänge von C4 bis C18 aufweisen. Darüber hinaus wurden die RPFs von 7 weiteren Perfluoralkylsäuren auf der Grundlage von Querlesen geschätzt. Die Autoren*Autorinnen geben als identifizierte gemeinsame Endpunkte Messungen der Leberwirkungen an, einschließlich der Zunahme des absoluten und relativen Lebergewichts und der Leberhypertrophie. Für die Berechnung der BMDs bei 5 %iger Zunahme des absoluten und relativen Lebergewichts oder bei 10 % zusätzlichem Risiko für Leberhypertrophie unter Verwendung der extern applizierten Dosis (mg/kg-Tag) als Dosismessgröße wurde eine angepasste Dosis-Wirkungs-Funktion für jede Leberwirkung verwendet. Die Division der BMD für die Index-Chemikalie PFOA durch die BMDs für jede der anderen PFAS führte zu den angegebenen RPFs. Für sieben PFAS liegen keine ausreichenden Daten vor, sodass ‚Querschnittswerte‘ verwendet wurden.

Luz et al. (2019) (Standards, 2019) führten eine relative Wirksamkeitsbewertung für sieben PFAS durch, die in den 28-Tage-Bioassays des NTP getestet wurden (NTP, 2018). Aufgrund einer schlechten Modellanpassung für die interne Dosis-Metrik berechneten sie RPFs für hepatozelluläre Hypertrophie, Nierengewicht, Lebergewicht, Cholesterin, Körpergewicht und Retikulozytenzahl unter Verwendung von BMDLs auf der Grundlage der angewandten Dosis (mg/kg-Tag). Sie leiteten RPFs für fünf PFAS ab, die für diesen Bericht von Bedeutung sind. Für das relative Lebergewicht lag der RPF für PFOS bei 4, und sowohl für PFNA als auch für PFDA lag der RPF bei 2 im Vergleich zu PFOA. Als eine teilweise Erklärung für die Variabilität dieser Ergebnisse geben die Autoren*Autorinnen die Verwendung einer externen Dosismessung und der BMDL anstelle der BMD an. Die gemeldeten RPF-Schätzungen weisen jedoch keine derartigen Unterschiede auf, die den Schluss zulassen, dass sich die Potenzen der einzelnen Verbindungen signifikant unterscheiden.

Basierend auf der Bewertung von Lutz et al. (2019), (Standards, 2019) hat das Massachusetts Department of Environmental Protection, Office of Research and Standards (MassDEP ORS) den

potenziellen Nutzen der Daten aus den 28-Tage-Bioassays an Ratten weiter untersucht (NTP, 2018), um einen RPF für PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS und PFDA abzuleiten. Hierfür wurden interne Dosis- und Äquivalentdosis-Metriken mit Bayes'scher Benchmark-Dosisbewertung verwendet. Das MassDEP ORS identifizierte die Serumkonzentration von freiem Thyroxin (fT4) und das relative Lebergewicht bei männlichen Ratten als die empfindlichsten Endpunkte aus diesem Datensatz. Dieser Endpunkt wurde für die anschließende Dosis-Wirkungs-Bewertung und den relativen Wirksamkeitsvergleich ausgewählt.

Relative Potenzfaktoren wurden auch von (Behnisch et al., 2021) auf der Grundlage der Ergebnisse von *In-vitro*-Toxizitätstests ermittelt. In der Studie wurde das Potenzial zur Störung des Schilddrüsenhormontransports mit dem TTR-TR β CALUX® Bioassay für die wichtigsten PFAS ermittelt. Verschiedene technische PFAS-Gemische, darunter Tenside in wässrigem filmbildenden Schaum (AFFF) und Chromnebelunterdrücker (CMS) mit und ohne oxidierbare Vorläufer (TOP), wurden mit dem TTR-TR β CALUX®-Test auf ihr Potenzial zur Störung des Schilddrüsenhormontransports untersucht. Es wurde bestätigt, dass alle PFAS die T4-Bindung an TTR, ein wichtiges Schilddrüsenhormon-Transportprotein im Plasma, beeinträchtigen.

(Bil et al., 2022) haben RPFs auf der Blutserum-Ebene abgeleitet. Diese RPFs können im Rahmen der Risikobewertung von Gemischen mit primären Eingangsdaten aus Human-Biomonitoring-Studien angewendet werden. Die interne Exposition bei der männlichen Ratte auf Blutserum-Ebene wurde mit Hilfe toxikokinetischer Modelle für 10 PFAS berechnet. Durch Anwendung von Dosis-Wirkungs-Modellen werden diese internen Expositionen zur Ableitung quantitativer interner RPFs auf der Grundlage von Lebereffekten verwendet.

Tabelle 85: Zusammenfassung der relativen Potenzfaktoren für spezifische Wirkungen und PFAS-Stoffe

PFAS-Stoff	(Bil et al., 2021; Zeilmaker et al., 2018)	(Behnisch et al., 2021)	Luz et al. 2019 (Standards, 2019)	(Standards, 2019) Leber	(Standards, 2019) fT4	(Bil et al., 2022)
PFBS	0,001	0,052	NI	NI	NI	0,2
PFPeS	$0,001 \leq RPF \leq 0,6$	NI	NI	NI	NI	NI
PFHxS	0,6	1,6	0,5	0,2	0,5	0,6
PFHpS	$0,6 \leq RPF \leq 2$	1	NI	NI	NI	NI
PFOS	2	2	4	1	3	3
PFDS	2	NI	NI	NI	NI	NI
PFBA	0,05	0,0018	NI	NI	NI	2
PFPeA	$0,01 \leq RPF \leq 0,05$	0,080	NI	NI	NI	NI
PFHxA	0,01	0,19	NI	NI	NI	10
PFHpA	$0,01 \leq RPF \leq 1$	1,4	NI	NI	NI	NI
PFOA	1	1	1	1	1	1
PFNA	10	0,32	2	1	2	5

PFAS-Stoff	(Bil et al., 2021; Zeilmaker et al., 2018)	(Behnisch et al., 2021)	Luz et al. 2019 (Standards, 2019)	(Standards, 2019) Leber	(Standards, 2019) ft4	(Bil et al., 2022)
PFDA	$4 \leq RPF \leq 10$	0,12	2	2	1	NI
PFUnDA	4	0,052	NI	NI	NI	NI
PFDoDA	3	0,010	NI	NI	NI	10
PFTTrDA	$0,3 \leq RPF \leq 3$	0,075	NI	NI	NI	NI
PFTeDA	0,3	0,019	NI	NI	NI	NI
PFHxDA	0,02	NI	NI	NI	NI	NI
PFODA	0,02	NI	NI	NI	NI	NI
HFPO-DA	0,06	NI	NI	NI	NI	9
ADONA	0,03	NI	NI	NI	NI	NI
6:2 FTOH	0,02	NI	NI	NI	NI	NI
8:2 FTOH	0,04	NI	NI	NI	NI	NI
H4PFOS	NI	0,019	NI	NI	NI	NI
PFOSA	NI	0,72	NI	NI	NI	NI

24.3 Bewertung der derzeit veröffentlichten RPFs

In der offenen Literatur wurden die am meisten diskutierten und angewandten RPFs von (Bil et al., 2021) aufgestellt. Der Ansatz hat in der Zeitschrift *Environmental Toxicology and Chemistry* eine Debatte ausgelöst, in der Wissenschaftler*innen, die von der National Association of Water Companies in den Niederlanden finanziert werden, erklären, dass die RPF-Werte „noch nicht ausreichend auf ihre Robustheit für die Verwendung in der Risikobewertung getestet wurden“. Die niederländischen Wissenschaftler*innen kritisieren die Empfehlung, die RPFs von (Bil et al., 2021) in Risikobewertungsstrategien zu verwenden. Sie argumentieren, dass dies schwer zu verteidigen sei, da die Werte selbst nicht robust genug für eine direkte Anwendung in der Risikobewertung seien. Die vorgeschlagenen RPF-Werte basieren auf der Lebertoxizität bei Ratten, und es könnte wichtig sein, zu überprüfen, ob sie auch für andere Endpunkte relevant sind. Dies ist wichtig, da die derzeitige TWI der EFSA auf einem Immuneffekt beim Menschen als kritischen Effekt basiert (Rietjens et al., 2022). Es gibt noch weitere Punkte zu berücksichtigen: die Toxizitätsdaten, die aus verschiedenen Studien unter verschiedenen Bedingungen stammen, z.B. verschiedene Labors mit verschiedenen Rattenstämmen, Verabreichung über die Nahrung gegenüber oraler Verabreichung usw. Weitere verfügbare Daten zu anderen Endpunkten müssen ebenso berücksichtigt werden sowie andere Ausgangspunkte, die Form von Dosis-Wirkungs-Kurven und verfügbare Humandaten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurde der Schluss gezogen, dass die jetzt von (Bil et al., 2021) vorgeschlagenen RPF-Werte noch nicht ausreichend auf ihre Robustheit geprüft wurden, um sie für die Risikobewertung zu verwenden.

Für die Mehrzahl der einzelnen PFAS liegen nur wenige oder gar keine Daten über chemische Eigenschaften und gesundheitliche Auswirkungen vor. Gefahren- und Risikobewertungen für

PFAS basieren in der Regel auf Studien mit repräsentativen Leitverbindungen, für die einige Informationen zur Toxizität und zum Vorkommen vorliegen, wie z.B. Perfluorooctansulfonsäure (PFOS), Perfluorooctansäure (PFOA), Perfluorhexansulfonsäure (PFHxS) oder Perfluorononansäure (PFNA). Bei Tieren ist die konsistenteste kritische Toxizität, die nach der Verabreichung von PFAS beobachtet wurde, ein erhöhtes Lebergewicht. Eine Reihe von PFAS beeinträchtigt auch die zirkulierenden Schilddrüsenhormone (sowohl T4 als auch T3) und induziert Entwicklungseffekte wie eine erhöhte fötale und/oder neonatale Sterblichkeit, eine Verringerung des fötalen Gewichts und/oder des postnatalen Wachstums, eine beeinträchtigte Entwicklung der Brustdrüsen und entwicklungsneurotoxische Effekte (Colnot & Dekant, 2021).

Diese RPF werden auf der Grundlage der angewandten Dosis geschätzt. Daher schlugen die Autoren*Autorinnen Unterschiede in der Pharmakokinetik für die PFAS als wahrscheinlichen Grund für einige der Unterschiede in den RPF-Schätzungen vor (Zeilmaker et al., 2018). Darüber hinaus betonten sie, dass die Verwendung interner oder humanäquivalenter Dosen zu besseren Wirksamkeitsvergleichen führen könnte.

Es liegen keine gesicherten Informationen über die Wirkungsweise(n) von PFAS-Stoffen vor. Während die Interaktion von PFAS mit dem Peroxisom-Proliferationsrezeptor α (PPAR α) bei den beobachteten Leberveränderungen eine Rolle spielt und als MoA für die Auswirkungen auf das Immunsystem diskutiert wird, stellen widersprüchliche Ergebnisse einen alleinigen Beitrag von PPAR α -herbeigeführten Ereignissen zu den Leberwirkungen in Frage. Es ist auch nicht bekannt, ob dieser MoA für andere toxische Wirkungen von PFAS verantwortlich ist. Verschiedene PFAS weisen ein breites Spektrum an Wirkungen auf, und es ist nicht bekannt, ob die für eine schädliche Wirkung festgestellten Wirkungen auch für andere schädliche Wirkungen gelten (Goodrum et al., 2021). Darüber hinaus gibt es große Unterschiede in den Eliminationsraten zwischen einzelnen PFAS und große Unterschiede zwischen den Spezies mit Eliminationshalbwertszeiten im Bereich von Jahren beim Menschen für PFOS und PFHxS (Goodrum et al., 2021; Pizzurro et al., 2019). Die toxikokinetischen Eigenschaften von PFAS bei Mensch und Tier können zu einem hohen Maß an Unsicherheit bei der Entwicklung von Qualitätsstandards führen.

Während relative Potenzfaktoren (RPF) für einige einzelne PFAS auf der Grundlage der Zunahme des Lebergewichts abgeleitet wurden, wobei entweder die externe Dosis oder die Serumkonzentrationen als Maßstab verwendet wurden, musste eine Reihe von Vereinfachungen integriert werden, und es bleibt unbekannt, ob die RPF auf andere Toxizitätspunkte anwendbar sind (Bil et al., 2021; Goodrum et al., 2021). (Goodrum et al., 2021) hielten die auf Konzentrationsaddition und RPF basierenden Methoden zum gegenwärtigen Zeitpunkt für die Risikobewertung von PFAS aufgrund von Unähnlichkeiten in den Dosis-Wirkungs-Kurven für ungeeignet.

Die vielleicht größte Herausforderung bei dem Versuch, PFAS-Gemische zu verstehen, besteht darin, dass es Tausende von PFAS gibt, über deren individuelle Toxizität oder Wirkungsweise wenig oder gar keine Informationen vorliegen. In einer gründlichen Überprüfung und Analyse, die sich hauptsächlich auf die Toxizität für Säugetiere bezieht, untersuchten (Goodrum et al., 2021) PFAS-Gemische und kamen zu dem Schluss, dass kurz- und langkettige perfluorierte Sulfonate, perfluorierte Carboxylate und Fluortelomeralkohole mit fast zwei Dutzend Kernrezeptoren interagieren können, was auf mehrere Wirkmechanismen hindeutet.

Damit die Europäische Kommission politische Maßnahmen und Vorschläge in den Bereichen Verbrauchersicherheit, Gesundheit und Umwelt ausarbeiten kann, gibt es zwei unabhängige wissenschaftliche Ausschüsse, die sie wissenschaftlich beraten. Einer dieser Ausschüsse, der Wissenschaftliche Ausschuss Gesundheit, Umwelt und neu auftretende Risiken (SCHEER), gibt

Stellungnahmen zu Fragen über neu auftretende oder neu identifizierte Gesundheits- und Umweltrisiken ab. Die Kommission beauftragte SCHEER mit der Bewertung der vorgeschlagenen Qualitätsnormen für PFAS, die in einem von der Gemeinsamen Forschungsstelle (GFS), dem Wissenschafts- und Wissenszentrum der Europäischen Kommission, ausgearbeiteten Dossier für Umweltqualitätsnormen (UQN) enthalten sind. Der Ausschuss wurde auch gebeten, den im GFS-Entwurf vorgestellten RPF-Ansatz zu bewerten. Die SCHEER-Experten*Expertinnen stimmten dem von der GFS vorgestellten Ansatz zu. Die Interessenvertreter*innen äußerten jedoch Bedenken hinsichtlich der Unsicherheit bei der Verwendung der RPF-Methode als Grundlage für Qualitätsstandards, da diese nicht die relative Wirksamkeit auf immunologische Wirkungen abdeckt, die die Grundlage für die tolerierbare, wöchentliche Aufnahmemenge (TWI) der EFSA für PFAS bildet. Darüber hinaus argumentieren die Interessenvertreter*innen gegen die Referenz, die RPFs unterstützt (Bil et al., 2021), da sie sich nur auf einen einzigen Endpunkt bezieht und erst kürzlich veröffentlicht wurde. In ihren Kommentaren schrieben Interessengruppen, dass: „Wie von den Autoren*Autorinnen selbst festgestellt, ist eine weitere Validierung erforderlich. Wie im Entwurf des Vorschlags für eine Umweltqualitätsnorm festgestellt wird, ist insbesondere die Ausweitung der RPF auf andere toxikologische Endpunkte oder ökologische Endpunkte nicht validiert worden.“ (SCHEER, 2022) Scheer stimmt zu, dass für einige der im Dossier genannten PFAS keine Immunwirkungen verfügbar oder bekannt sind. Dies beeinträchtigt jedoch nicht die Überlegung, dass die bewerteten PFAS auch in Bezug auf Immuneffekte nicht äquipotent sind. Ähnliche Potenzunterschiede wurden auch bei anderen Endpunkten als der Lebertoxizität beobachtet, z.B. bei unterschiedlichen Organgewichten, Hormonspiegeln, klinisch-chemischen Parametern, weißen Blutkörperchen und pathologischen Endpunkten. Daher könnte dies auch für immunologische Wirkungen gelten. In Bezug auf das RPF würde die Umsetzung dieser Methodik die Messung der PFAS-Mengen ermöglichen, was zur Summe der PFOA-Äquivalente in einem Gemisch führen würde, das bisher 24 PFAS umfasst. Sie wurde bereits für andere Stoffe (z.B. Dioxine, PCB) in den Rechtsrahmen aufgenommen (SCHEER, 2022).

Zusammenfassend betrachtet der wissenschaftliche Ausschuss den RPF-Ansatz als das derzeit beste verfügbare Mittel zur Ableitung von Umweltqualitätsnormen. Die EFSA (2013) war die erste, die das Konzept der RPF einführte, ohne die Voraussetzung, dass Chemikalien auf der Grundlage einer gemeinsamen Wirkungsweise gruppiert werden, sondern vielmehr auf der Grundlage desselben Zielorgans, da häufig Informationen zur Wirkungsweise fehlen. Der Ausschuss hebt hervor, dass verschiedene Kombinationen von RPFs verfügbar sind (Bil et al., 2021; Gomis et al., 2018) und dass jede Kombination offensichtlich zu unterschiedlichen Ergebnissen führen wird. Es wird daher empfohlen, alle neuen Datensätze, die verfügbar werden, daraufhin zu prüfen, ob sie als Grundlage für die Ableitung zusätzlicher RPF verwendet werden können.

24.4 Vergleich der toxikologischen Daten für PFAS

Die RPF-Methode hat eine wichtige Voraussetzung, nämlich eine Reihe vergleichbarer Toxizitätsdaten für einzelne PFAS. Daher bestand das Ziel der Aktualisierung darin, die aktuellen toxikologischen und epidemiologischen Forschungsdaten für 16 PFAS und 4 Ersatzstoffe zu überprüfen. Gemäß der RPF-Methodik sollte die Gruppierung von PFAS auf gemeinsamen toxischen Wirkungen und/oder Zielorganen beruhen. Außerdem sollten nur diejenigen PFAS, die dasselbe Zielorgan/Gewebe/System betreffen, gruppiert und nach dosisadditiven oder reaktionsadditiven Ansätzen bewertet werden. So wurden die Toxizitätsdaten von PFAS gescreent (ausgenommen Lebereffekte) und, falls möglich, ein toxikologischer Rahmen für die Anwendung von RPF auf das Gemisch dieser Verbindungen diskutiert.

Tabelle 86: Zusammenfassung der toxikologischen Daten, die für die Festlegung der relativen Potenzfaktoren relevant sind

PFAS-Stoff	Kritische spezifische Wirkung	Dauer der Exposition	Spezies	NOAEL (extern)	Referenz
PFBA	erhöhte Inzidenz der folliculären Hyperplasie Hypertrophie der Schilddrüse hepatozelluläre Hypertrophie	90 Tage	Sprague Dawley Ratten	6 mg/kg Körpergewicht/Tag	(J. L. Butenhoff, Bjork, et al., 2012)
	erhöhte Anzahl von Müttern mit vollständiger Resorption des Fötus	GD1-18	CD1-Mäuse		(Das et al., 2008)
PFPeA	keine relevanten Studien identifiziert				
PFHxA	niedrige pH-Werte im Urin	2 Jahre	Sprague Dawley Ratten	15 mg/kg Körpergewicht/Tag	(Klaunig et al., 2015)
	niedrigere Parameter der roten Blutkörperchen, höhere Retikulozytenzahl und geringerer Globulingehalt, erhöhte Leberenzymwerte		Crl:CD (SD)-Ratten	50 mg/kg Körpergewicht/Tag	(Chengelis, Kirkpatrick, Myers, et al., 2009)
	nasale Läsionen	90 Tage	Sprague Dawley Ratten	20 mg/kg Körpergewicht/Tag	(Loveless et al., 2009b)
	geringeres Körpergewicht	70 Tage vor dem Zusammenleben bis zur gesamten Schwangerschaft und Stillzeit für insgesamt 4 Monate	Ratten	20 mg/kg Körpergewicht/Tag	(Loveless et al., 2009b)
	Auswirkungen auf das Körpergewicht	GD6-GD20	Ratten	100 mg/kg Körpergewicht/Tag	(Loveless et al., 2009b)
	Totgeburten sowie Sterblichkeit und verminderte Körpergewichte	6. bis 18. der Schwangerschaft		95 mg/kg Körpergewicht/Tag	(Iwai & Hoberman, 2014a)

PFAS-Stoff	Kritische spezifische Wirkung	Dauer der Exposition	Spezies	NOAEL (extern)	Referenz
PFHpA	Endpunkte der Entwicklungstoxizität (Inzidenz totgeborener Welpen)	GD6-GD18	CrI:CD-1(ICR) Mäuse	175 mg/kg Körpergewicht/Tag	(Iwai et al., 2019)
	Anstieg der Serumspiegel von Testosteron, luteinisierendem Hormon und follikelstimulierende m Hormon Unterdrückung der Spermien-produktion Hyperplasie der Leydig-Zellen	21 Tage	Ratten	-	(Z. Li et al., 2021)
PFDA	leberbezogene biochemische Marker im Blut Leberveränderungen - hepatozelluläre Nekrose	90 (109) Tage	CD1-Mäuse	0,5 mg/kg/Tag (LOAEL)	Anonym (2017)
	Verringerung des mütterlichen Körpergewichts erhöhte Lebergewichte	GD6-GD21	Mäuse	1 mg/kg/Tag (LOAEL)	(M. W. Harris & Birnbaum, 1989)
	hepatische Nekrose Lebervergrößerung	28 Tage	Harlan Sprague-Dawley-Ratten	0,125 mg/kg/Tag	(Frawley et al., 2018)
	Lebervergrößerung Abnahme der Immunzellen	28 Tage	B6C3F1/N-Mäuse	0,625 mg/kg/Tag (LOAEL)	(Frawley et al., 2018)
PFUnDA	zentrilobuläre Hypertrophie der Hepatozyten	42 Tage	CrI:CD (SD)-Ratten	0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag	(Takahashi et al., 2014)
	verringerte Serumspiegel von Testosteron, luteinisierendem Hormon (LH), Anzahl der Leydig-Zellen (LC), Körpergewicht und Gewicht der Hoden und Nebenhoden	PND35 - PND56	Sprague-Dawley-Ratten	1 mg/kg Körpergewicht/Tag (LOAEL)	(Yan et al., 2021)

PFAS-Stoff	Kritische spezifische Wirkung	Dauer der Exposition	Spezies	NOAEL (extern)	Referenz
	vermindertes Körpergewicht, relatives Nebenhodengewicht, relatives Hodengewicht, T-Serumspiegel, Leydig-Zellzahl	28 Tage	Sprague-Dawley-Ratten	-	(Xin et al., 2022)
PFDoDA	Abnahme des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme bei Männchen und Weibchen Zunahme des relativen Lebergewichts	42 - 47 Tage	Crl:CD (SD)-Ratten	0,1 mg/kg/Tag	(Kato et al., 2015)
	keinen Einfluss auf den endokrinen Status, kann aber die Östradiolproduktion beeinflussen	28 Tage	Ratten	-	(Z. Shi, Zhang, et al., 2009)
	Spermienaktivität und Hodenfunktion	110 Tage	Ratten	-	(Z. Shi et al., 2013)
	Hemmung der testikulären Steroidogenese	110 Tage	Ratten	-	(Z. Shi et al., 2010)
	Hepatotoxizität	110 Tage	Ratten	0,02 mg/kg Körpergewicht/d (LOAEL)	(Ding et al., 2009)
	Hepatotoxizität	110 Tage	Ratten	-	(H. Liu et al., 2016)
PFTrDA	Hemmung der Differenzierung von fötalen Leydig-Zellen	GD14 - GD21	Ratten	1 mg/kg Körpergewicht (LOEL)	C. Li et al. 2021
PFBS	hämatologische Auswirkungen	90 Tage	Ratten	60 mg/kg Körpergewicht/d	(Lieder, Chang, et al., 2009)
	Verringerung der Plasmatriglyceride und des Nicht-HDL-Cholesterins sowie eine erhöhte Ausscheidung von (radioaktiv markiertem) Triolein	6 Wochen	Mäuse	-	(Bijland et al., 2011)

PFAS-Stoff	Kritische spezifische Wirkung	Dauer der Exposition	Spezies	NOAEL (extern)	Referenz
	erhöhte Lebergewichte, Auftreten einer adaptiven hepatozellulären Hypertrophie	10 Wochen	Ratten	100 mg/kg Körpergewicht · d	Lieder, York, et al. 2009
	Verringerung des Gesamtriiodthyronins (T3), des Gesamtthyroxins (T4) und des freien T4 erhöhte absolute und relative Gewichte der rechten Niere und der Leber hepatozelluläre Hypertrophie	28 Tage	Sprague Dawley Ratten	-	(NTP, 2022)
	Hypothyroxinämie, begleitet von Defiziten beim pränatalen Wachstum, beim Einsetzen der Pubertät und bei der Entwicklung der Fortpflanzungsorgane	GD 1-20	ICR-Mäuse	-	(Feng et al., 2017)
PFPeS	keine relevanten Studien identifiziert				
PFHpS	keine relevanten Studien identifiziert				
PFNS	keine relevanten Studien identifiziert				
PFDS	keine relevanten Studien identifiziert				
PFUnDS	keine relevanten Studien identifiziert				
PFDoDS	keine relevanten Studien identifiziert				
PFTrDS	keine relevanten Studien identifiziert				
GenX	Veränderungen der Blutparameter, Anstieg von Albumin und A/G-Verhältnis, Senkung von Cholesterin und Globulin	28 Tage	Ratten	0,3 mg/kg Körpergewicht/Tag	Haas, 2008a
	Abnahme des Globulins und Anstieg des A/G-Verhältnisses bei	28 Tage	Ratten	0,1 mg/kg Körpergewicht/Tag	Haas, 2008b

PFAS-Stoff	Kritische spezifische Wirkung	Dauer der Exposition	Spezies	NOAEL (extern)	Referenz
	beiden Geschlechtern sowie Abnahme von Hämoglobin und Hämatokrit				
	Erhöhtes relatives Nierengewicht	90 Tage	Ratten	0,1 mg/kg Körpergewicht/ Tag	Haas, 2009
	Abnahme des Körpergewichts bei den F1-Männchen	70 Tage	Mäuse	0,5 mg/kg Körpergewicht / Tag	Edwards, 2010a
	Sterblichkeit, geringeres durchschnittliches Körpergewicht, Nahrungsaufnahme	GD6-GD20	Ratten	10 mg/kg Körpergewicht / Tag	Edwards, 2010b
	Auswirkungen auf das Immunsystem	28 Tage	Mäuse	10 mg/kg Körpergewicht / Tag	Rushing et al., 2017
ADONA	Mütterliche und entwicklungsbezogene Effekte	GD0-GD24	Ratten	30 mg/kg Körpergewicht/ Tag	Gordon, 2011
6:2 FTSA	Verringerung des durchschnittlichen Körpergewichts und Gewichtszunahme	14 Tage	Mäuse	30 ppm	REACH-Registrierungsossier
	Verringerung des Gewichts des Herzens	90 Tage	Ratten	5 mg/kg Körpergewicht/ Tag	REACH-Registrierungsossier
C604	Veränderungen der klinisch-pathologischen Parameter	13 Wochen	Ratten	3 mg/kg Körpergewicht/ Tag	REACH-Registrierungsossier
	Auswirkungen auf die Schilddrüse	13 Wochen	Ratten	3 mg/kg Körpergewicht/ Tag (LOAEL)	REACH-Registrierungsossier
	Verringerung der Anzahl der Einnistungsstellen und der Corpora lutea	2 Wochen vor der Paarung und während der gesamten Trächtigkeits- und Laktationsperiode bis zum 3.	Ratten	20 mg/kg Körpergewicht/ Tag	REACH-Registrierungsossier

Die folgende Tabelle fasst, die im Rahmen des Literaturscreenings ermittelten, schädlichen Wirkungen und die jeweiligen PFAS-Stoffe mit dieser Art von Wirkung zusammen.

Tabelle 87: Gruppierung der PFAS-Stoffe nach schädlicher Wirkung

Nachteilige Auswirkungen	PFAS-Stoff
↓ T, LH	PFUnDA, PFOA, PFOS
↑T, LH, FSH	PFHpA
↓T3, T4, fT4	PFBS, PFOA, PFHxS, PFOS
↓ Spermienproduktion, Aktivität	PFHpA, PFDODA, PFOS
↓ Leydig-Zellen	PFUnDA, PFHpA, PFTrDA, PFOA, PFOS
Gewicht der Hoden	PFUnDA, PFOS
↓ KG-Effekt ⁹	PFHxA, PFDA, PFUnDA, PFBS, PFDODA, PFOA, PFHxS, PFOS, GenX, 6:2 FTSA
↑ Inzidenz der folliculären Hyperplasie	PFBA
Hypertrophie der Schilddrüse/ Schilddrüsenwirkung	PFBA, C604
↑ Anzahl der Mütter mit vollständiger Resorption des Fötus	PFBA
Niedriger pH-Wert	PFHxA
Hämatologische Wirkung	PFHxA, PFBS, GenX
Immunologische Wirkung	GenX
Nasale Läsionen	PFHxA
Verringerung der Anzahl der Einnistungsstellen und der Corpora lutea	C604

Wie aus der Übersicht in der Tabelle ersichtlich ist, wirken sich die Stoffe auf eine Reihe verschiedener Parameter und Endpunkte aus. Der Schilddrüsenhormonspiegel im Blut wird von einer Reihe von PFAS beeinflusst, jedoch nicht auf einheitliche Weise. Außerdem wurden Auswirkungen auf Leydig-Zellen und/oder Hoden und Spermien beobachtet. Es ist jedoch zu beachten, dass es eine Reihe von Unterschieden in der Biologie der Leydig-Zellen zwischen Ratten und Menschen gibt (Steinbach et al., 2015), was Zweifel an der Relevanz solcher bei männlichen Ratten beobachteten Veränderungen für die Risikobewertung beim Menschen aufkommen lässt. Unspezifische Effekte wie eine verringerte Körpergewichtszunahme wurden auch nach der Exposition gegenüber verschiedenen PFAS in verschiedenen Zielgruppen beobachtet. Es wird der Schluss gezogen, dass auf der Grundlage des Überblicks über die in der obigen Tabelle dargestellten Endpunkte keine Gruppierung von Stoffen vorgenommen werden sollte.

⁹ BW-Effekt bei verschiedenen Zielgruppen wie Welpen, Mütter usw.

24.5 Empfehlung für die künftige Bewertung nach dem RPF-Ansatz

24.5.1 Allgemeine Empfehlung aus der offenen Literatur

Das SCHEER befürwortet die Verwendung von RPFs bei der Ableitung von Qualitätsstandards für PFAS für den Menschen. Der Ausschuss erkennt an, dass die RPFs jedoch je nach dem betrachteten Endpunkt variieren werden, und daher empfiehlt das SCHEER, die Literatur zu beobachten, um mögliche neue RPF-Datensätze, die verfügbar werden könnten, zu signalisieren (SCHEER, 2022). In der kürzlich veröffentlichten Studie von (Anderson et al., 2022) identifizierten die Experten die folgenden Datenlücken, die geschlossen werden müssten, um eine effektive und effiziente Risikobewertung von PFAS-Gemischen für die Trinkwasserexposition durchzuführen:

- ▶ Konsens über die relevanten kritischen Wirkungen für mehrere PFAS
- ▶ Mechanismen der Toxizität von PFAS, so dass Untergruppen mit gemeinsamen toxikologischen Endpunkten und Mechanismen/Wirkungsweisen gebildet werden können
- ▶ Informationen über die Potenz (Dosis-Wirkungs-Verhältnis) für die bedenklichen PFAS
- ▶ Daten zur Prüfung der Annahme der Dosisadditivität
- ▶ Die Rolle der PFAS-Vorläuferstoffe und der Biotransformationspfade
- ▶ Der Beitrag der Exposition gegenüber PFAS durch Trinkwasser im Vergleich zu anderen Expositionswegen

Als kritischste Datenlücken wurden (1) Expositions-, (2) Dosis-Wirkungs-Studien und (3) Studien über die Wirkungsweise identifiziert. Das Gremium empfahl, dass sich künftige Studien auf diese Datenlücken für einzelne PFAS konzentrieren sollten. Als künftige Schritte nannte das Gremium unter anderem die Verwendung von Expositionsinformationen, um die Prioritäten bei der Prüfung von PFAS mit unbekanntem Toxizitätsprofilen festzulegen. Dies würde auch eine Priorisierung von PFAS-Quellen ermöglichen, die zu potenziell schädlichen Expositionen führen. Darüber hinaus sind Studien, die explizit darauf abzielen, die Wirkungsweisen/Wirkungsmechanismen der wichtigsten PFAS zu definieren, notwendig, um Strategien zur Gruppierung unter der Annahme eines additiven Risikos zu entwickeln. Schließlich kam das Gremium zu dem Schluss, dass ganze Gemische für PFAS zwar wahrscheinlich sehr variabel sind, Studien zu ganzen Gemischen im Vergleich zu Indexverbindungen jedoch wertvolle Informationen über das relative Risiko liefern könnten. Das Expertengremium unterstützte im Allgemeinen den Ansatz zur Entwicklung von PFAS-Trinkwassernormen für die Gruppierung von PFAS. Obwohl die Expertengruppe dieses Konzept vorstellte, betrachtete sie es als eine pragmatische Lösung für die derzeitige Situation, in der es an Daten mangelt. Sobald mehr Daten über toxikologische Wirkungen und Wirkungsweisen für weitere PFAS-Substanzen vorliegen, müsste das Konzept weiter verfeinert werden.

24.5.2 Allgemeine Empfehlung des Auftragnehmers

Der Auftragnehmer stimmt der Schlussfolgerung des SCHEER-Ausschusses zu und unterstützt den Ansatz zur Entwicklung von PFAS-Trinkwassernormen für die Gruppierung von PFAS. Auf der Grundlage des aktuellen Stands der toxikologischen Daten für PFAS im Rahmen dieses Projekts, scheint eine neue Gruppierung von PFAS jedoch nicht machbar zu sein. Daher wird empfohlen, die von (Bil et al. 2021) erstellten RPFs zu verwenden, bis neue RPF-Datensätze verfügbar sind.

Es ist anzumerken, dass der RPF-Ansatz „auf der Annahme beruht, dass der Ratten-zu-Mensch-Umrechnungsfaktor für Unterschiede in der Kinetik (z.B. Absorptionsanteile, Ausscheidungsraten, Verteilungsvolumina) für die anderen PFAS gleich dem von PFOA ist.“ (Bil et al., 2021).

Toxikokinetische Daten für den Menschen sind nur für sehr wenige PFAS (z.B. PFHxA) verfügbar. Daten aus zusätzlichen kinetischen Studien zu mehr PFAS, die die Verwendung von stoffspezifischen Daten ermöglichen, würden die Datenbasis für die Risikobewertung von PFAS verbessern.

25 Quellenverzeichnis

- Abraham, K., Mielke, H., Fromme, H., Völkel, W., Menzel, J., Peiser, M., Zepp, F., Willich, S. N., & Weikert, C. (2020). Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: Associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response. *Archives of Toxicology*, 94(6), 2131–2147. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02715-4>
- Anonym. (2016). Evaluation of PFHx- Pharmacokinetics in Mouse, Rat, Microminipig, Pig, Monkey and Human. https://www.daikinchemicals.com/library/pb_common/pdf/sustainability/PFHxA/PK_003.pdf
- ANSES. (2017). OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBSTANCES2015SA0129EN.pdf>
- ATSDR. (2009). Draft toxicological profile for perfluoroalkyls. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf>
- ATSDR. 2021. "Toxicological Profile for Perfluoroalkyls," 993.
- Averina, M., Brox, J., Huber, S., & Furberg, A.-S. (2021). Exposure to perfluoroalkyl substances (PFAS) and dyslipidemia, hypertension and obesity in adolescents. The Fit Futures study. *Environmental Research*, 195, 110740. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110740>
- Bach, C. C., Bjerregård Matthiesen Niels, Olsen Jørn, & Brink Henriksen Tine. (2018). Conditioning on Parity in Studies of Perfluoroalkyl Acids and Time to Pregnancy: An Example from the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 126(11), 117003. <https://doi.org/10.1289/EHP1493>
- Bartels, J., Fernandez, S., Aweda, T., Peaslee, G., & Lapi, S. (2019). Comparative fetal uptake and biological distribution of C6 and C8 [18F]-labeled perfluorinated alkyl substances in pregnant mice. *Journal of Nuclear Medicine*, 60(supplement 1), 65–65.
- Behnisch, P. A., Besselink, H., Weber, R., Willand, W., Huang, J., & Brouwer, A. (2021). Developing potency factors for thyroid hormone disruption by PFASs using TTR-TR β CALUX[®] bioassay and assessment of PFASs mixtures in technical products. *Environment International*, 157, 106791. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106791>
- Behr, A.-C., Lichtenstein, D., Braeuning, A., Lampen, A., & Buhrke, T. (2018). Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect neither estrogen and androgen receptor activity nor steroidogenesis in human cells in vitro. *Toxicology Letters*, 291, 51–60. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.03.029>
- Bernstein, A. S., Kapraun, D. F., & Schlosser, P. M. (2021). A Model Template Approach for Rapid Evaluation and Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Models for Use in Human Health Risk Assessments: A Case Study on Per- and Polyfluoroalkyl Substances. *Toxicological Sciences*, 182(2), 215–228. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab063>
- Berntsen, H. F., Bjørklund, C. G., Audinot, J.-N., Hofer, T., Verhaegen, S., Lentzen, E., Gutleb, A. C., & Ropstad, E. (2017). Time-dependent effects of perfluorinated compounds on viability in cerebellar granule neurons: Dependence on carbon chain length and functional group attached. *NeuroToxicology*, 63, 70–83. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.005>
- Berntsen, H. F., Bølling, A. K., Bjørklund, C. G., Zimmer, K., Ropstad, E., Zienolddiny, S., Becher, R., Holme, J. A., Dirven, H., Nygaard, U. C., & Bodin, J. (2018). Decreased macrophage phagocytic function due to xenobiotic exposures in vitro, difference in sensitivity between various macrophage models. *Food and Chemical Toxicology*, 112, 86–96. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.12.024>
- Bhatarai, B., & Gramatica, P. (2011). Prediction of Aqueous Solubility, Vapor Pressure and Critical Micelle Concentration for Aquatic Partitioning of Perfluorinated Chemicals. *Environmental Science & Technology*, 45(19), 8120–8128. <https://doi.org/10.1021/es101181g>

- Bijland, S., Rensen, P. C. N., Pieterman, E. J., Maas, A. C. E., van der Hoorn, J. W., van Erk, M. J., Havekes, L. M., Willems van Dijk, K., Chang, S.-C., Ehresman, D. J., Butenhoff, J. L., & Princen, H. M. G. (2011). Perfluoroalkyl sulfonates cause alkyl chain length-dependent hepatic steatosis and hypolipidemia mainly by impairing lipoprotein production in APOE*3-Leiden CETP mice. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *123*(1), 290–303. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr142>
- Bil, W., Zeilmaker, M., Fragki, S., Lijzen, J., Verbruggen, E., & Bokkers, B. (2021). Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *40*(3), 859–870. <https://doi.org/10.1002/etc.4835>
- Bil, W., Zeilmaker, M. J., & Bokkers, B. G. H. (2022). Internal Relative Potency Factors for the Risk Assessment of Mixtures of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS) in Human Biomonitoring. *Environmental Health Perspectives*, *130*(7), 077005. <https://doi.org/10.1289/EHP10009>
- Blake, B. E., Cope Harlie A., Hall Samantha M., Keys Robert D., Mahler Beth W., McCord James, Scott Brittany, Stapleton Heather M., Strynar Mark J., Elmore Susan A., & Fenton Suzanne E. (2020). Evaluation of Maternal, Embryo, and Placental Effects in CD-1 Mice following Gestational Exposure to Perfluorooctanoic Acid (PFOA) or Hexafluoropropylene Oxide Dimer Acid (HFPO-DA or GenX). *Environmental Health Perspectives*, *128*(2), 027006. <https://doi.org/10.1289/EHP6233>
- Blake, B. E., Pinney, S. M., Hines, E. P., Fenton, S. E., & Ferguson, K. K. (2018). Associations between longitudinal serum perfluoroalkyl substance (PFAS) levels and measures of thyroid hormone, kidney function, and body mass index in the Fernald Community Cohort. *Environmental Pollution*, *242*, 894–904. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.07.042>
- Bodin, J., Groeng, E.-C., Andreassen, M., Dirven, H., & Nygaard, U. C. (2016). Exposure to perfluoroundecanoic acid (PFUnDA) accelerates insulinitis development in a mouse model of type 1 diabetes. *Toxicology Reports*, *3*, 664–672. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2016.08.009>
- Bosgra, S., Voet, H. van der, Boon, P. E., & Slob, W. (2009). An integrated probabilistic framework for cumulative risk assessment of common mechanism chemicals in food: An example with organophosphorus pesticides. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *54*(2), 124–133. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.03.004>
- Budtz-Jørgensen, E., & Grandjean, P. (2018). Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity. *PLOS ONE*, *13*(10), e0205388. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205388>
- Buhrke, T., Kibellus, A., & Lampen, A. (2013). In vitro toxicological characterization of perfluorinated carboxylic acids with different carbon chain lengths. *Toxicology Letters*, *218*(2), 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.01.025>
- Bull, S., Burnett, K., Vassaux, K., Ashdown, L., Brown, T., & Rushton, L. (2014). Extensive literature search and provision of summaries of studies related to the oral toxicity of perfluoroalkylated substances (PFASs), their precursors and potential replacements in experimental animals and humans. Area 1: Data on toxicokinetics (absorption, distribution, metabolism, excretion) in in vitro studies, experimental animals and humans. Area 2: Data on toxicity in experimental animals. Area 3: Data on observations in humans. *EFSA Supporting Publications*, *11*(4), 572E. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2014.EN-572>
- Butenhoff, J., Costa, G., Elcombe, C., Farrar, D., Hansen, K., Iwai, H., Jung, R., Kennedy, G., Lieder, P., Olsen, G., & Thomford, P. (2002). Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *69*(1), 244–257. <https://doi.org/10.1093/toxsci/69.1.244>
- Butenhoff, J. L., Bjork, J. A., Chang, S.-C., Ehresman, D. J., Parker, G. A., Das, K., Lau, C., Lieder, P. H., van Otterdijk, F. M., & Wallace, K. B. (2012). Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats:

- Twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 33(4), 513–530. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.08.004>
- Butenhoff, J. L., Chang, S.-C., Olsen, G. W., & Thomford, P. J. (2012). Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with potassium perfluorooctanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Toxicology*, 293(1–3), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.01.003>
- Butenhoff, J. L., Kennedy, G. L., Frame, S. R., O'Connor, J. C., & York, R. G. (2004). The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat. *Toxicology*, 196(1), 95–116. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2003.11.005>
- Butenhoff, J. L., Kennedy, G. L., Jr, Hinderliter, P. M., Lieder, P. H., Jung, R., Hansen, K. J., Gorman, G. S., Noker, P. E., & Thomford, P. J. (2004). Pharmacokinetics of Perfluorooctanoate in Cynomolgus Monkeys. *Toxicological Sciences*, 82(2), 394–406. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfh302>
- Cao, W., Liu, X., Liu, X., Zhou, Y., Zhang, X., Tian, H., Wang, J., Feng, S., Wu, Y., Bhatti, P., Wen, S., & Sun, X. (2018). Perfluoroalkyl substances in umbilical cord serum and gestational and postnatal growth in a Chinese birth cohort. *Environment International*, 116, 197–205. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.04.015>
- Cao, X., Liu, J., Zhang, Y., Wang, Y., Xiong, J., Wu, J., & Chen, L. (2020). Exposure of adult mice to perfluorobutanesulfonate impacts ovarian functions through hypothyroxinemia leading to down-regulation of Akt-mTOR signaling. *Chemosphere*, 244, 125497. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.125497>
- Cape Fear PUA. (2018). *Standards and guidance values for PFAS in groundwater and drinking water*. <https://www.cfpua.org/DocumentCenter/View/11368/PFAS-Reg-Summary>
- Caverly Rae, J. M., Craig, L., Slone, T. W., Frame, S. R., Buxton, L. W., & Kennedy, G. L. (2015). Evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity of ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate in Sprague–Dawley rats. *Toxicology Reports*, 2, 939–949. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.06.001>
- Chambers, W. S., Hopkins, J. G., & Richards, S. M. (2021). A Review of Per- and Polyfluorinated Alkyl Substance Impairment of Reproduction. *Frontiers in Toxicology*, 3. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/ftox.2021.732436>
- Chang, C.-J., Barr, D. B., Ryan, P. B., Panuwet, P., Smarr, M. M., Liu, K., Kannan, K., Yakimavets, V., Tan, Y., Ly, V., Marsit, C. J., Jones, D. P., Corwin, E. J., Dunlop, A. L., & Liang, D. (2022). Per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) exposure, maternal metabolomic perturbation, and fetal growth in African American women: A meet-in-the-middle approach. *Environment International*, 158, 106964. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106964>
- Chang, Thibodeaux, & Eastvold. (2008). Thyroid hormone status and pituitary function in adult rats given oral doses of perfluorooctanesulfonate (PFOS). In *Toxicology* (pp. 330–338).
- Chen, Y., Li, H., Mo, J., Chen, X., Wu, K., Ge, F., Ma, L., Li, X., Guo, X., Zhao, J., & Ge, R.-S. (2019). Perfluorododecanoic Acid Blocks Rat Leydig Cell Development during Prepuberty. *Chemical Research in Toxicology*, 32(1), 146–155. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.8b00241>
- Chengelis, C. P., Kirkpatrick, J. B., Myers, N. R., Shinohara, M., Stetson, P. L., & Sved, D. W. (2009). Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats. *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 27(3–4), 400–406. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.01.013>
- Chengelis, C. P., Kirkpatrick, J. B., Radovsky, A., & Shinohara, M. (2009). A 90-day repeated dose oral (gavage) toxicity study of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in rats (with functional observational battery and motor activity determinations). *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 27(3–4), 342–351. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.01.006>

- Choi, G.-W., Choi, E.-J., Kim, J. H., Kang, D. W., Lee, Y.-B., & Cho, H.-Y. (2020). Gender differences in pharmacokinetics of perfluoropentanoic acid using non-linear mixed-effect modeling in rats. *Archives of Toxicology*, *94*(5), 1601–1612. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02705-6>
- Christensen, J. V. R., Bangash, K. K., Weihe, P., Grandjean, P., Nielsen, F., Jensen, T. K., & Petersen, M. S. (2021). Maternal exposure to perfluoroalkyl chemicals and anogenital distance in the offspring: A Faroese cohort study. *Reproductive Toxicology*, *104*, 52–57. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2021.06.016>
- Christensen, K. Y., Raymond, M., & Meiman, J. (2019). Perfluoroalkyl substances and metabolic syndrome. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, *222*(1), 147–153. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.08.014>
- Chu, C., Zhou, Y., Li, Q.-Q., Bloom, M. S., Lin, S., Yu, Y.-J., Chen, D., Yu, H.-Y., Hu, L.-W., Yang, B.-Y., Zeng, X.-W., & Dong, G.-H. (2020). Are perfluorooctane sulfonate alternatives safer? New insights from a birth cohort study. *Environment International*, *135*, 105365. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105365>
- Clarke, J. J. (2008). *H-28548: In Vitro Mammalian Cell Gene Mutation Test (L5178Y/TK+/- Mouse Lymphoma Assay)*.
- Colnot, T., & Dekant, W. (2021). Issues in the hazard and risk assessment of perfluoroalkyl substance mixtures. *Toxicology Letters*, *353*, 79–82. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2021.10.005>
- Conley, J. M., Lambricht, C. S., Evans, N., McCord, J., Strynar, M. J., Hill, D., Medlock-Kakaley, E., Wilson, V. S., & Gray, L. E. (2021). Hexafluoropropylene oxide-dimer acid (HFPO-DA or GenX) alters maternal and fetal glucose and lipid metabolism and produces neonatal mortality, low birthweight, and hepatomegaly in the Sprague-Dawley rat. *Environment International*, *146*, 106204. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.106204>
- Conley, J. M., Lambricht, C. S., Evans, N., Medlock-Kakaley, E., Hill, D., McCord, J., Strynar, M. J., Wehmas, L. C., Hester, S., MacMillan, D. K., & Gray, L. E. (2022). Developmental toxicity of Nafion byproduct 2 (NBP2) in the Sprague-Dawley rat with comparisons to hexafluoropropylene oxide-dimer acid (HFPO-DA or GenX) and perfluorooctane sulfonate (PFOS). *Environment International*, *160*, 107056. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.107056>
- Conley, J. M., Lambricht, C. S., Evans, N., Strynar, M. J., McCord, J., McIntyre, B. S., Travlos, G. S., Cardon, M. C., Medlock-Kakaley, E., Hartig, P. C., Wilson, V. S., & Gray, L. E. (2019). Adverse Maternal, Fetal, and Postnatal Effects of Hexafluoropropylene Oxide Dimer Acid (GenX) from Oral Gestational Exposure in Sprague-Dawley Rats. *Environmental Health Perspectives*, *127*(3), 037008. <https://doi.org/10.1289/EHP4372>
- Cope, H. A., Blake, B. E., Love, C., McCord, J., Elmore, S. A., Harvey, J. B., Chappell, V. A., & Fenton, S. E. (2021). Latent, sex-specific metabolic health effects in CD-1 mouse offspring exposed to PFOA or HFPO-DA (GenX) during gestation. *Emerging Contaminants*, *7*, 219–235. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2021.10.004>
- Coperchini, F., Croce, L., Denegri, M., Pignatti, P., Agozzino, M., Netti, G. S., Imbriani, M., Rotondi, M., & Chiovato, L. (2020). Adverse effects of in vitro GenX exposure on rat thyroid cell viability, DNA integrity and thyroid-related genes expression. *Environmental Pollution*, *264*, 114778. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114778>
- Coperchini, F., Croce, L., Pignatti, P., Ricci, G., Gangemi, D., Magri, F., Imbriani, M., Rotondi, M., & Chiovato, L. (2021). The new generation PFAS C6O4 does not produce adverse effects on thyroid cells in vitro. *Journal of Endocrinological Investigation*, *44*(8), 1625–1635. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01466-4>
- Corsini, E., Sangiovanni, E., Avogadro, A., Galbiati, V., Viviani, B., Marinovich, M., Galli, C. L., Dell'Agli, M., & Germolec, D. R. (2012). In vitro characterization of the immunotoxic potential of several perfluorinated compounds (PFCS). *Toxicology and Applied Pharmacology*, *258*(2), 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.11.004>

Crebelli, R., Caiola, S., Conti, L., Cordelli, E., De Luca, G., Dellatte, E., Eleuteri, P., Iacovella, N., Leopardi, P., Marcon, F., Sanchez, M., Sestili, P., Siniscalchi, E., & Villani, P. (2019). Can sustained exposure to PFAS trigger a genotoxic response? A comprehensive genotoxicity assessment in mice after subacute oral administration of PFOA and PFBA. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *106*, 169–177.

<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.005>

Croce, L., Coperchini, F., Tonacchera, M., Imbriani, M., Rotondi, M., & Chiovato, L. (2019). Effect of long- and short-chain perfluorinated compounds on cultured thyroid cells viability and response to TSH. *Journal of Endocrinological Investigation*, *42*(11), 1329–1335. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01062-1>

Dangudubiyam, S. V., Mishra, J. S., Song, R., & Kumar, S. (2022). Maternal perfluorooctane sulfonic acid exposure during rat pregnancy causes hypersensitivity to angiotensin II and attenuation of endothelium-dependent vasodilation in the uterine arteries †. *Biology of Reproduction*, ioac141.

<https://doi.org/10.1093/biolre/ioac141>

Das, K. P., Grey, B. E., Zehr, R. D., Wood, C. R., Butenhoff, J. L., Chang, S.-C., Ehresman, D. J., Tan, Y.-M., & Lau, C. (2008). Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, *105*(1), 173–181. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn099>

DeWitt Jamie C., Copeland Carey B., Strynar Mark J., & Luebke Robert W. (2008). Perfluorooctanoic Acid–Induced Immunomodulation in Adult C57BL/6J or C57BL/6N Female Mice. *Environmental Health Perspectives*, *116*(5), 644–650. <https://doi.org/10.1289/ehp.10896>

Ding, L., Hao, F., Shi, Z., Wang, Y., Zhang, H., Tang, H., & Dai, J. (2009). Systems Biological Responses to Chronic Perfluorododecanoic Acid Exposure by Integrated Metabonomic and Transcriptomic Studies. *Journal of Proteome Research*, *8*(6), 2882–2891. <https://doi.org/10.1021/pr9000256>

Donat-Vargas, C., Bergdahl, I. A., Tornevi, A., Wennberg, M., Sommar, J., Kiviranta, H., Koponen, J., Rolandsson, O., & Åkesson, A. (2019). Perfluoroalkyl substances and risk of type II diabetes: A prospective nested case-control study. *Environment International*, *123*, 390–398. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.026>

Donat-Vargas, C., Bergdahl, I. A., Tornevi, A., Wennberg, M., Sommar, J., Koponen, J., Kiviranta, H., & Åkesson, A. (2019). Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk factors. *Environment International*, *124*, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.007>

Dong, G.-H., Zhang, Y.-H., Zheng, L., Liu, W., Jin, Y.-H., & He, Q.-C. (2009). Chronic effects of perfluorooctanesulfonate exposure on immunotoxicity in adult male C57BL/6 mice. *Archives of Toxicology*, *83*(9), 805–815. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0424-0>

Dong, Z., Wang, H., Yu, Y. Y., Li, Y. B., Naidu, R., & Liu, Y. (2019). Using 2003–2014 U.S. NHANES data to determine the associations between per- and polyfluoroalkyl substances and cholesterol: Trend and implications. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *173*, 461–468.

<https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.02.061>

Donner, E. M. (2008). *H-28072: Bacterial Reverse Mutation Test*.

Drew, R., Hagen, T. G., Champness, D., & Sellier, A. (2022). Half-lives of several polyfluoroalkyl substances (PFAS) in cattle serum and tissues. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control, Exposure & Risk Assessment*, *39*(2), 320–340. <https://doi.org/10.1080/19440049.2021.1991004>

Dupont. (2007). *In Vitro Trout Hepatocyte Bioaccumulation Screen*.

Dupont. (2010). *H-28548: Subchronic Toxicity 90 Day Gavage Study in Mice (Project ID: Dupont-18405-1307)*.

Dzierlenga, A. L., Robinson, V. G., Waidyanatha, S., DeVito, M. J., Eifrid, M. A., Gibbs, S. T., Granville, C. A., & Blystone, C. R. (2020). Toxicokinetics of perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorodecanoic acid (PFDA) in male and female Hsd:Sprague dawley SD rats following intravenous or gavage

- administration. *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 50(6), 722–732. <https://doi.org/10.1080/00498254.2019.1683776>
- ECHA. (2012). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment—Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health*.
- ECHA. (2017). *Annex XV report: Proposal for identification of a substance of very high concern on the basis of the criteria set out in REACH Article 57. Substance Name(s): Perfluorohexane-1-sulphonic acid and its salts*. <https://echa.europa.eu/documents/10162/40a82ea7-dcd2-5e6f-9bff-6504c7a226c5>
- ECHA. (2018). *RAC/SEAC Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoDA, PFTTrDA, PFTDA; their salts and precursors*.
- ECHA. (2019). *SVHC Support Document for Identification of 2,3,3,3-TETRAFLUORO-2-(HEPTAFLUOROPROPOXY)PROPIONIC ACID, ITS SALTS AND ITS ACYL HALIDES (COVERING ANY OF THEIR INDIVIDUAL ISOMERS AND COMBINATIONS THEREOF)*. <https://echa.europa.eu/de/candidate-list-table/-/dislist/details/0b0236e1833efc3e>
- ECHA. (2020a). *PAC Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Perfluoroheptanoic acid*;
- ECHA. (2020b). *RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Perfluoroheptanoic acid; tridecafluoroheptanoic acid*.
- ECOS. (2022). *Processes & Considerations for Setting State PFAS Standards*. <https://www.jdsupra.com/legalnews/processes-considerations-for-setting-1692213/>
- Edwards, T. L. (2010a). *An oral gavage prenatal developmental toxicity study of H-28548 in rats*.
- Edwards, T. L. (2010b). *An Oral (Gavage) Reproduction/Developmental Toxicity Screening Study of H-28548 in Mice*.
- EFSA. (2014). Scientific Opinion on the safety assessment of the substance, Perfluoroacetic acid, 2-[(5-methoxy-1, 3-dioxolan-4-yl)oxy], ammonium salt, CAS No 1190931-27-1, for use in food contact materials. *EFSA Journal*, 12(6), 3718. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3718>
- EFSA. (2020). *Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food*.
- EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM), Knutsen, H. K., Alexander, J., Barregård, L., Bignami, M., Brüschweiler, B., Ceccatelli, S., Cottrill, B., Dinovi, M., Edler, L., Grasl-Kraupp, B., Hogstrand, C., Hoogenboom, L. (Ron), Nebbia, C. S., Oswald, I. P., Petersen, A., Rose, M., Roudot, A.-C., Vleminckx, C., ... Schwerdtle, T. (2018). Risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA Journal*, 16(12), e05194. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5194>
- Endirlik, B. Ü., Eken, A., Canpinar, H., Öztürk, F., & Gürbay, A. (2022). Perfluorooctanoic acid affects mouse brain and liver tissue through oxidative stress. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology*, 73(2), 148–157. <https://doi.org/10.2478/aiht-2022-73-3629>
- Eriksen, K. T., Raaschou-Nielsen, O., Sørensen, M., Roursgaard, M., Loft, S., & Møller, P. (2010). Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. *Mutation Research*, 700(1–2), 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.04.024>
- Ernst, Brix Nis, Lauridsen Lea Lykke Braskhøj, Olsen Jørn, Parner Erik Thorup, Liew Zeyan, Olsen Lars Henning, & Ramlau-Hansen Cecilia Høst. (2019). Exposure to Perfluoroalkyl Substances during Fetal Life and Pubertal Development in Boys and Girls from the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 127(1), 017004. <https://doi.org/10.1289/EHP3567>
- Eryasa, B., Grandjean, P., Nielsen, F., Valvi, D., Zmirou-Navier, D., Sunderland, E., Weihe, P., & Oulhote, Y. (2019). Physico-chemical properties and gestational diabetes predict transplacental transfer and partitioning of

- perfluoroalkyl substances. *Environment International*, 130, 104874. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.05.068>
- Fasano, W. J. (2011a). *H-28548: Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination in the Mouse*.
- Fasano, W. J. (2011b). *H-28548: Absorption, Distribution, Metabolism, and Elimination in the Rat*.
- Feng, X., Cao, X., Zhao, S., Wang, X., Hua, X., Chen, L., & Chen, L. (2017). Exposure of Pregnant Mice to Perfluorobutanesulfonate Causes Hypothyroxinemia and Developmental Abnormalities in Female Offspring. *Toxicological Sciences*, 155(2), 409–419. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw219>
- Frawley, R. P., Smith, M., Cesta, M. F., Hayes-Bouknight, S., Blystone, C., Kissling, G. E., Harris, S., & Germolec, D. (2018). Immunotoxic and hepatotoxic effects of perfluoro-n-decanoic acid (PFDA) on female Harlan Sprague–Dawley rats and B6C3F1/N mice when administered by oral gavage for 28 days. *Journal of Immunotoxicology*, 15(1), 41–52. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2018.1445145>
- Fujii, Y., Niisoe, T., Harada, K. H., Uemoto, S., Ogura, Y., Takenaka, K., & Koizumi, A. (2015). Toxicokinetics of perfluoroalkyl carboxylic acids with different carbon chain lengths in mice and humans. *Journal of Occupational Health*, 57(1), 1–12. <https://doi.org/10.1539/joh.14-0136-OA>
- Gaballah, S., Swank Adam, Sobus Jon R., Howey Xia Meng, Schmid Judith, Catron Tara, McCord James, Hines Erin, Strynar Mark, & Tal Tamara. (2020). Evaluation of Developmental Toxicity, Developmental Neurotoxicity, and Tissue Dose in Zebrafish Exposed to GenX and Other PFAS. *Environmental Health Perspectives*, 128(4), 047005. <https://doi.org/10.1289/EHP5843>
- Gannon, S. A. (2008a). *Biopersistence and Pharmacokinetic Screen in the Mouse*.
- Gannon, S. A. (2008b). *Biopersistence and Pharmacokinetic Screen in the Rat (FRD-902)*.
- Gannon, S. A. (2008c). *Biopersistence and Pharmacokinetic Screen in the Rat (FRD-903)*.
- Gannon, S. A., Fasano, W. J., Mawn, M. P., Nabb, D. L., Buck, R. C., Buxton, L. W., Jepson, G. W., & Frame, S. R. (2016). Absorption, distribution, metabolism, excretion, and kinetics of 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid ammonium salt following a single dose in rat, mouse, and cynomolgus monkey. *Toxicology*, 340, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.12.006>
- Gannon, S. A., Johnson, T., Nabb, D. L., Serex, T. L., Buck, R. C., & Loveless, S. E. (2011). Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [^{14}C]-perfluorohexanoate ([^{14}C]-PFHx) in rats and mice. *Toxicology*, 283(1), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.02.004>
- Gao, K., Zhuang, T., Liu, X., Fu, J., Zhang, J., Fu, J., Wang, L., Zhang, A., Liang, Y., Song, M., & Jiang, G. (2019). Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) and Association between the Placental Transfer Efficiencies and Dissociation Constant of Serum Proteins–PFAS Complexes. *Environmental Science & Technology*, 53(11), 6529–6538. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b00715>
- Gilbert, M. E., O’Shaughnessy, K. L., Thomas, S. E., Riutta, C., Wood, C. R., Smith, A., Oshiro, W. O., Ford, R. L., Hotchkiss, M. G., Hassan, I., & Ford, J. L. (2021). Thyroid Disruptors: Extrathyroidal Sites of Chemical Action and Neurodevelopmental Outcome—An Examination Using Triclosan and Perfluorohexane Sulfonate. *Toxicological Sciences*, 183(1), 195–213. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfab080>
- Glatt, C. M. (2009). *H-28072: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster Ovary Cells*.
- Glover, K. P. (2008). *H-27529: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test in Chinese Hamster Ovary Cells*.
- Gomis, M. I., Vestergren, R., Borg, D., & Cousins, I. T. (2018). Comparing the toxic potency in vivo of long-chain perfluoroalkyl acids and fluorinated alternatives. *Environment International*, 113, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.01.011>

- Goodrum, P. E., Anderson, J. K., Luz, A. L., & Ansell, G. K. (2021). Application of a Framework for Grouping and Mixtures Toxicity Assessment of PFAS: A Closer Examination of Dose-Additivity Approaches. *Toxicological Sciences*, 179(2), 262–278. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa123>
- Gordon, S. C. (2011). Toxicological evaluation of ammonium 4,8-dioxa-3H-perfluorononanoate, a new emulsifier to replace ammonium perfluorooctanoate in fluoropolymer manufacturing. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 59(1), 64–80. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.09.008>
- Gorrochategui, E., Pérez-Albaladejo, E., Casas, J., Lacorte, S., & Porte, C. (2014). Perfluorinated chemicals: Differential toxicity, inhibition of aromatase activity and alteration of cellular lipids in human placental cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 277(2), 124–130. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.03.012>
- Goudarzi, H., Miyashita, C., Okada, E., Kashino, I., Kobayashi, S., Chen, C.-J., Ito, S., Araki, A., Matsuura, H., Ito, Y. M., & Kishi, R. (2016). Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on prevalence of allergic diseases among 4-year-old children. *Environment International*, 94, 124–132. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.020>
- Govarts, E., Remy, S., Bruckers, L., Den Hond, E., Sioen, I., Nelen, V., Baeyens, W., Nawrot, T. S., Loots, I., Van Larebeke, N., & Schoeters, G. (2016). Combined Effects of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/ijerph13050495>
- Grandjean, P., Andersen, E. W., Budtz-Jørgensen, E., Nielsen, F., Mølbak, K., Weihe, P., & Heilmann, C. (2012). Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds. *JAMA*, 307(4), 391–397. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2034>
- Grandjean, P., Heilmann, C., Weihe, P., Nielsen, F., Mogensen, U. B., Timmermann, A., & Budtz-Jørgensen, E. (2017). Estimated exposures to perfluorinated compounds in infancy predict attenuated vaccine antibody concentrations at age 5-years. *Journal of Immunotoxicology*, 14(1), 188–195. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2017.1360968>
- Grandjean, P., Nielsen Flemming, Mogensen Ulla B., Budtz-Jørgensen Esben, Heilmann Carsten, & Weihe Pal. (2017). Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environmental Health Perspectives*, 125(7), 077018. <https://doi.org/10.1289/EHP275>
- Grandjean, P., Timmermann, C. A. G., Kruse, M., Nielsen, F., Vinholt, P. J., Boding, L., Heilmann, C., & Mølbak, K. (2020). Severity of COVID-19 at elevated exposure to perfluorinated alkylates. *PLOS ONE*, 15(12), e0244815. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244815>
- Greaves, A. K., Letcher, R. J., Sonne, C., & Dietz, R. (2013). Brain region distribution and patterns of bioaccumulative perfluoroalkyl carboxylates and sulfonates in east greenland polar bears (*Ursus maritimus*). *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32(3), 713–722. <https://doi.org/10.1002/etc.2107>
- Grummt, T., Kuckelkorn, J., Bahlmann, A., Baumstark-Khan, C., Brack, W., Braunbeck, T., Feles, S., Gartscher, S., Glatt, H., Heinze, R., Hellweg, C. E., Hollert, H., Junek, R., Knauer, M., Kneib-Kissinger, B., Kramer, M., Krauss, M., Küster, E., Maletz, S., ... Eckhardt, A. (2013). Tox-Box: Securing drops of life—An enhanced health-related approach for risk assessment of drinking water in Germany. *Environmental Sciences Europe*, 25(1), 27. <https://doi.org/10.1186/2190-4715-25-27>
- Gudi, R., & Krsmanovic, L. (2007). *In Vivo Micronucleus and Chromosome Abberation Assay in Mouse Bone Marrow Cells*.
- Guelfo, J. L., & Higgins, C. P. (2013). Subsurface Transport Potential of Perfluoroalkyl Acids at Aqueous Film-Forming Foam (AFFF)-Impacted Sites. *Environmental Science & Technology*, 47(9), 4164–4171. <https://doi.org/10.1021/es3048043>

- Guo, H., Chen, J., Zhang, H., Yao, J., Sheng, N., Li, Q., Guo, Y., Wu, C., Xie, W., & Dai, J. (2021). Exposure to GenX and Its Novel Analogs Disrupts Hepatic Bile Acid Metabolism in Male Mice. *Environmental Science & Technology*, *56*(10), 6133–6143. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c02471>
- Guo, H., Sheng, N., Guo, Y., Wu, C., Xie, W., & Dai, J. (2021). Exposure to GenX and its novel analogs disrupts fatty acid metabolism in male mice. *Environmental Pollution*, *291*, 118202. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118202>
- Guo, H., Zhang, H., Sheng, N., Wang, J., Chen, J., & Dai, J. (2021). Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure induces splenic atrophy via overactivation of macrophages in male mice. *Journal of Hazardous Materials*, *407*, 124862. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124862>
- Guruge, K. S., Noguchi, M., Yoshioka, K., Yamazaki, E., Taniyasu, S., Yoshioka, M., Yamanaka, N., Ikezawa, M., Tanimura, N., Sato, M., Yamashita, N., & Kawaguchi, H. (2016). Microminipigs as a new experimental animal model for toxicological studies: Comparative pharmacokinetics of perfluoroalkyl acids. *Journal of Applied Toxicology*, *36*(1), 68–75. <https://doi.org/10.1002/jat.3145>
- Haas, M. C. (2008a). A 28-day Oral (Gavage) Toxicity Study of H-28397 in Rats with a 28-day Recovery.
- Haas, M. C. (2008b). A 28-day Oral (Gavage) Toxicity Study of H-28397 in Mice with a 28-day Recovery.
- Haas, M. C. (2009). A 90-day Oral (Gavage) Toxicity Study of H-28548 in Rats with a 28-day Recovery.
- Hamilton, M. C., Heintz, M. M., Pfohl, M., Marques, E., Ford, L., Slitt, A. L., & Baldwin, W. S. (2021). Increased toxicity and retention of perfluorooctane sulfonate (PFOS) in humanized CYP2B6-Transgenic mice compared to Cyp2b-null mice is relieved by a high-fat diet (HFD). *Food and Chemical Toxicology*, *152*, 112175. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112175>
- Harris, M. H., Oken, E., Rifas-Shiman, S. L., Calafat, A. M., Bellinger, D. C., Webster, T. F., White, R. F., & Sagiv, S. K. (2021). Prenatal and childhood exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and child executive function and behavioral problems. *Environmental Research*, *202*, 111621. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111621>
- Harris, M. W., & Birnbaum, L. S. (1989). Developmental toxicity of perfluorodecanoic acid in C57BL6N mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, *12*(3), 442–448. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(89\)90018-3](https://doi.org/10.1016/0272-0590(89)90018-3)
- He, X., Jiang, J., & Zhang, X.-X. (2022). Environmental exposure to low-dose perfluorohexanesulfonate promotes obesity and non-alcoholic fatty liver disease in mice fed a high-fat diet. *Environmental Science and Pollution Research*, *29*(32), 49279–49290. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-19369-7>
- Huang, J., Ren, H., Chen, A., Li, T., Wang, H., Jiang, L., Zheng, S., Qi, H., Ji, B., Wang, X., Qu, J., Zhao, J., & Qiu, L. (2022). Perfluorooctane sulfonate induces suppression of testosterone biosynthesis via Sertoli cell-derived exosomal/miR-9-3p downregulating StAR expression in Leydig cells. *Environmental Pollution*, *301*, 118960. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.118960>
- Huang, M. C., Dzierlenga, A. L., Robinson, V. G., Waidyanatha, S., DeVito, M. J., Eifrid, M. A., Granville, C. A., Gibbs, S. T., & Blystone, C. R. (2019). Toxicokinetics of perfluorobutane sulfonate (PFBS), perfluorohexane-1-sulphonic acid (PFHxS), and perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) in male and female Hsd:Sprague Dawley SD rats after intravenous and gavage administration. *Toxicology Reports*, *6*, 645–655. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.016>
- Huang, M., Jiao, J., Zhuang, P., Chen, X., Wang, J., & Zhang, Y. (2018). Serum polyfluoroalkyl chemicals are associated with risk of cardiovascular diseases in national US population. *Environment International*, *119*, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.05.051>

- Hunter Anderson, R., Adamson, D. T., & Stroo, H. F. (2019). Partitioning of poly- and perfluoroalkyl substances from soil to groundwater within aqueous film-forming foam source zones. *Journal of Contaminant Hydrology*, 220, 59–65. <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2018.11.011>
- Inoue, Ritz Beate, Andersen Stine Linding, Ramlau-Hansen Cecilia Høst, Høyer Birgit Bjerre, Bech Bodil Hammer, Henriksen Tine Brink, Bonefeld-Jørgensen Eva Cecilie, Olsen Jørn, & Liew Zeyan. (2019). Perfluoroalkyl Substances and Maternal Thyroid Hormones in Early Pregnancy; Findings in the Danish National Birth Cohort. *Environmental Health Perspectives*, 127(11), 117002. <https://doi.org/10.1289/EHP5482>
- Inoue, Y., Hashizume, N., Yakata, N., Murakami, H., Suzuki, Y., Kikushima, E., & Otsuka, M. (2012). Unique Physicochemical Properties of Perfluorinated Compounds and Their Bioconcentration in Common Carp *Cyprinus carpio* L. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 62(4), 672–680. <https://doi.org/10.1007/s00244-011-9730-7>
- Itoh, H., Harada, K. H., Kasuga, Y., Yokoyama, S., Onuma, H., Nishimura, H., Kusama, R., Yokoyama, K., Zhu, J., Harada Sassa, M., Tsugane, S., & Iwasaki, M. (2021). Serum perfluoroalkyl substances and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. *Science of The Total Environment*, 800, 149316. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.149316>
- ITRC. (2021, October). *Physical and Chemical Properties*. https://pfas-1.itrcweb.org/4-physical-and-chemical-properties/#4_2
- Iwabuchi, K., Senzaki, N., Mazawa, D., Sato, I., Hara, M., Ueda, F., Liu, W., & Tsuda, S. (2017). Tissue toxicokinetics of perfluoro compounds with single and chronic low doses in male rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 42(3), 301–317. <https://doi.org/10.2131/jts.42.301>
- Iwai, H., & Hoberman, A. M. (2014a). Oral (Gavage) Combined Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Ammonium Salt of Perfluorinated Hexanoic Acid in Mice. *International Journal of Toxicology*, 33(3), 219–237. <https://doi.org/10.1177/1091581814529449>
- Iwai, H., & Hoberman, A. M. (2014b). Oral (Gavage) Combined Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of Ammonium Salt of Perfluorinated Hexanoic Acid in Mice. *International Journal of Toxicology*, 33(3), 219–237. <https://doi.org/10.1177/1091581814529449>
- Iwai, H., Hoberman, A. M., Goodrum, P. E., Mendelsohn, E., & Anderson, J. K. (2019). Addendum to Iwai and Hoberman (2014)-Reassessment of Developmental Toxicity of PFHxA in Mice. *International Journal of Toxicology*, 38(3), 183–191. <https://doi.org/10.1177/1091581819837904>
- Jensen, Andersen Marianne S., Larsen Pia Veldt, Glintborg Dorte, Dalgård Christine, Timmermann Clara Amalie Gade, Nielsen Flemming, Sandberg Maria Boysen, Andersen Helle Raun, Christesen Henrik Thybo, Grandjean Philippe, & Jensen Tina Kold. (2020). Prenatal Exposures to Perfluoroalkyl Acids and Associations with Markers of Adiposity and Plasma Lipids in Infancy: An Odense Child Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 128(7), 077001. <https://doi.org/10.1289/EHP5184>
- Jensen, R. C., Glintborg, D., Timmermann, C. A. G., Nielsen, F., Boye, H., Madsen, J. B., Bilenberg, N., Grandjean, P., Jensen, T. K., & Andersen, M. S. (2022). Higher free thyroxine associated with PFAS exposure in first trimester. The Odense Child Cohort. *Environmental Research*, 212, 113492. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113492>
- Jiang, L., Hong Yanjun, Xiao Pingting, Wang Xiaoxiao, Zhang Jinghui, Liu Ehu, Li Huijun, & Cai Zongwei. (2022). The Role of Fecal Microbiota in Liver Toxicity Induced by Perfluorooctane Sulfonate in Male and Female Mice. *Environmental Health Perspectives*, 130(6), 067009. <https://doi.org/10.1289/EHP10281>
- Jiang, W., Deng, Y., Song, Z., Xie, Y., Gong, L., Chen, Y., & Kuang, H. (2020). Gestational Perfluorooctanoic Acid Exposure Inhibits Placental Development by Dysregulation of Labyrinth Vessels and uNK Cells and Apoptosis in Mice. *Frontiers in Physiology*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2020.00051>

- Kaiser, M. A., Barton, C. A., Botelho, M., Buck, R. C., Buxton, L. W., Gannon, J., Kao, C.-P. C., Larsen, B. S., Russell, M. H., Wang, N., & Waterland, R. L. (2006). Organohalogen Compounds. In *Understanding the Transport of Anthropogenic Fluorinated Compounds in the Environment*. (pp. 675–678).
- Kaiser, M. A., Larsen, B. S., Kao, C.-P. C., & Buck, R. C. (2005). Vapor Pressures of Perfluorooctanoic, -nonanoic, -decanoic, -undecanoic, and -dodecanoic Acids. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 50(6), 1841–1843. <https://doi.org/10.1021/je050070r>
- Kato, H., Fujii, S., Takahashi, M., Matsumoto, M., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., & Hirose, A. (2015). Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluorododecanoic acid in rats. *Environmental Toxicology*, 30(11), 1244–1263. <https://doi.org/10.1002/tox.21996>
- Kauck, E. A., & Diesslin, A. R. (1951). Some Properties of Perfluorocarboxylic Acids. *Industrial & Engineering Chemistry*, 43(10), 2332–2334. <https://doi.org/10.1021/ie50502a044>
- Kim, J., Lee, G., Lee, Y.-M., Zoh, K.-D., & Choi, K. (2021). Thyroid disrupting effects of perfluoroundecanoic acid and perfluorotridecanoic acid in zebrafish (*Danio rerio*) and rat pituitary (GH3) cell line. *Chemosphere*, 262, 128012. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128012>
- Kim, M., Li, L. Y., Grace, J. R., & Yue, C. (2015). Selecting reliable physicochemical properties of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances (PFASs) based on molecular descriptors. *Environmental Pollution*, 196, 462–472. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.11.008>
- Kim, S., Choi, K., Ji, K., Seo, J., Kho, Y., Park, J., Kim, S., Park, S., Hwang, I., Jeon, J., Yang, H., & Giesy, J. P. (2011). Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environmental Science & Technology*, 45(17), 7465–7472. <https://doi.org/10.1021/es202408a>
- Kim, S.-J., Choi, E.-J., Choi, G.-W., Lee, Y.-B., & Cho, H.-Y. (2019). Exploring sex differences in human health risk assessment for PFNA and PFDA using a PBPK model. *Archives of Toxicology*, 93(2), 311–330. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2365-y>
- Kjeldsen, L. S., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2013). Perfluorinated compounds affect the function of sex hormone receptors. *Environmental Science and Pollution Research*, 20(11), 8031–8044. <https://doi.org/10.1007/s11356-013-1753-3>
- Klaunig, J. E., Shinohara, M., Iwai, H., Chengelis, C. P., Kirkpatrick, J. B., Wang, Z., & Bruner, R. H. (2015). Evaluation of the chronic toxicity and carcinogenicity of perfluorohexanoic acid (PFHxA) in Sprague-Dawley rats. *Toxicologic Pathology*, 43(2), 209–220. <https://doi.org/10.1177/0192623314530532>
- Kudo, N., Bandai, N., Suzuki, E., Katakura, M., & Kawashima, Y. (2000). Induction by perfluorinated fatty acids with different carbon chain length of peroxisomal β -oxidation in the liver of rats. *Chemico-Biological Interactions*, 124(2), 119–132. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(99\)00150-7](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(99)00150-7)
- Kudo, N., Suzuki-Nakajima, E., Mitsumoto, A., & Kawashima, Y. (2006). Responses of the liver to perfluorinated fatty acids with different carbon chain length in male and female mice: in relation to induction of hepatomegaly, peroxisomal beta-oxidation and microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 29(9), 1952–1957. <https://doi.org/10.1248/bpb.29.1952>
- Kvalem, H. E., Nygaard, U. C., Lødrup Carlsen, K. C., Carlsen, K. H., Haug, L. S., & Granum, B. (2020). Perfluoroalkyl substances, airways infections, allergy and asthma related health outcomes – implications of gender, exposure period and study design. *Environment International*, 134, 105259. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105259>
- Kwan, W. Chi. (2001). *Physical property determination of perfluorinated surfactants*. PhD diss. National Library of Canada= Bibliothèque nationale du Canada.

- Lau, C., Rumpler, J., Das, K. P., Wood, C. R., Schmid, J. E., Strynar, M. J., & Wambaugh, J. F. (2020). Pharmacokinetic profile of Perfluorobutane Sulfonate and activation of hepatic nuclear receptor target genes in mice. *Toxicology*, *441*, 152522. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152522>
- Lau, C., Thibodeaux, J. R., Hanson, R. G., Narotsky, M. G., Rogers, J. M., Lindstrom, A. B., & Strynar, M. J. (2006). Effects of Perfluorooctanoic Acid Exposure during Pregnancy in the Mouse. *Toxicological Sciences*, *90*(2), 510–518. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfj105>
- Lee, C. K., Kang, S. G., Lee, J. T., Lee, S.-W., Kim, J. H., Kim, D. H., Son, B. C., Kim, K. H., Suh, C. H., Kim, S. Y., & Park, Y. B. (2015). Effects of perfluorooctane sulfuric acid on placental PRL-family hormone production and fetal growth retardation in mice. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *401*, 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.10.026>
- Lee, J.-K., & Kim, S.-H. (2018). Correlation between mast cell-mediated allergic inflammation and length of perfluorinated compounds. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, *81*(9), 302–313. <https://doi.org/10.1080/15287394.2018.1440188>
- Li, C., Zou, C., Yan, H., Li, Z., Li, Y., Pan, P., Ma, F., Yu, Y., Wang, Y., Wen, Z., & Ge, R.-S. (2021). Perfluorotridecanoic acid inhibits fetal Leydig cell differentiation after in utero exposure in rats via increasing oxidative stress and autophagy. *Environmental Toxicology*, *36*(6), 1206–1216. <https://doi.org/10.1002/tox.23119>
- Li, Song, P., Liu, & Wang. (2018). *Perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy alters the apoptosis of uterine cells in pregnant mice*. *11*(12), 5602–5611.
- Li, X., Li, T., Wang, Z., Wei, J., Liu, J., Zhang, Y., & Zhao, Z. (2021). Distribution of perfluorooctane sulfonate in mice and its effect on liver lipidomic. *Talanta*, *226*, 122150. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122150>
- Li, Y., Andersson, A., Xu, Y., Pineda, D., Nilsson, C. A., Lindh, C. H., Jakobsson, K., & Fletcher, T. (2022). Determinants of serum half-lives for linear and branched perfluoroalkyl substances after long-term high exposure-A study in Ronneby, Sweden. *Environment International*, *163*, 107198. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107198>
- Li, Z., Li, C., Zina, W., Haoni, Y., Cheng, Z., Yang, L., Lili, T., Zhen, L., Huitao, L., Yiyan, W., Ying, Z., & Ren-shan, G. (2021). Perfluoroheptanoic acid induces Leydig cell hyperplasia but inhibits spermatogenesis in rats after pubertal exposure. *Toxicology*.
- Li, Z., Lin, Z., Ji, S., Lai, K.-P., Wan, H.-T., Wong, C. K. C., & Li, L. (2022). Perfluorooctanesulfonic acid exposure altered hypothalamic metabolism and disturbed male fecundity. *Science of The Total Environment*, *844*, 156881. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156881>
- Liao, S., Yao, W., Cheang, I., Tang, X., Yin, T., Lu, X., Zhou, Y., Zhang, H., & Li, X. (2020). Association between perfluoroalkyl acids and the prevalence of hypertension among US adults. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *196*, 110589. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110589>
- Lide. (2005). Pentadecafluorooctanoic acid, nondecafluorodecanoic acid, and heptafluorobutanoic acid. In *CRC handbook of chemistry and physics* (86th ed.).
- Lieder, P. H., Chang, S.-C., York, R. G., & Butenhoff, J. L. (2009). Toxicological evaluation of potassium perfluorobutanesulfonate in a 90-day oral gavage study with Sprague–Dawley rats. *Toxicology*, *255*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.10.002>
- Lieder, P. H., York, R. G., Hakes, D. C., Chang, S.-C., & Butenhoff, J. L. (2009). A two-generation oral gavage reproduction study with potassium perfluorobutanesulfonate (K+PFBS) in Sprague Dawley rats. *Toxicology*, *259*(1), 33–45. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.01.027>

Lin, C.-Y., Wen, L.-L., Lin, L.-Y., Wen, T.-W., Lien, G.-W., Hsu, S. H. J., Chien, K.-L., Liao, C.-C., Sung, F.-C., Chen, P.-C., & Su, T.-C. (2013). The associations between serum perfluorinated chemicals and thyroid function in adolescents and young adults. *Journal of Hazardous Materials*, 244–245, 637–644.

<https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2012.10.049>

Lin, H.-W., Feng, H.-X., Chen, L., Yuan, X.-J., & Tan, Z. (2020). Maternal exposure to environmental endocrine disruptors during pregnancy is associated with pediatric germ cell tumors. *Nagoya Journal of Medical Science*, 82(2), 323–333. PubMed. <https://doi.org/10.18999/nagjms.82.2.315>

Lin, T.-W., Chen, M.-K., Lin, C.-C., Chen, M.-H., Tsai, M.-S., Chan, D.-C., Hung, K.-Y., & Chen, P.-C. (2020). Association between exposure to perfluoroalkyl substances and metabolic syndrome and related outcomes among older residents living near a Science Park in Taiwan. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 230, 113607. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2020.113607>

Liu, H., Zhang, H., Cui, R., Guo, X., Wang, D., & Dai, J. (2016). Activation of peroxisome proliferator-activated receptor α ameliorates perfluorododecanoic acid-induced production of reactive oxygen species in rat liver. *Archives of Toxicology*, 90(6), 1383–1397. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1559-9>

Liu, J., Li, J., Liu, Y., Chan, H. M., Zhao, Y., Cai, Z., & Wu, Y. (2011). Comparison on gestation and lactation exposure of perfluorinated compounds for newborns. *Environment International*, 37(7), 1206–1212. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.05.001>

Liu, S., Yang, R., Yin, N., & Faiola, F. (2020). The short-chain perfluorinated compounds PFBS, PFHxS, PFBA and PFHxA, disrupt human mesenchymal stem cell self-renewal and adipogenic differentiation. *Journal of Environmental Sciences*, 88, 187–199. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.08.016>

Loveless, S. E., Hoban, D., Sykes, G., Frame, S. R., & Everds, N. E. (2008). Evaluation of the Immune System in Rats and Mice Administered Linear Ammonium Perfluorooctanoate. *Toxicological Sciences*, 105(1), 86–96. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn113>

Loveless, S. E., Slezak, B., Serex, T., Lewis, J., Mukerji, P., O'Connor, J. C., Donner, E. M., Frame, S. R., Korzeniowski, S. H., & Buck, R. C. (2009a). Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate. *Toxicology*, 264(1), 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.07.011>

Loveless, S. E., Slezak, B., Serex, T., Lewis, J., Mukerji, P., O'Connor, J. C., Donner, E. M., Frame, S. R., Korzeniowski, S. H., & Buck, R. C. (2009b). Toxicological evaluation of sodium perfluorohexanoate. *Toxicology*, 264(1–2), 32–44. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.07.011>

LUBW. (2014). *PFC-Prüfwerte für die Kontaminationspfade Boden-Mensch und Boden-Grundwasser. Gutachten im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft (UM) Baden-Württemberg (unveröffentlicht).*

Lud, D., Thelen, H. P., & Dieter H H. (2010). *Bewertung von Wasserbelastungen durch „kurzkettige“ Perfluortenside anhand neuer Bewertungskriterien. Altlastenspektrum*. 19, 5–9.

Luebker, D. J., York, R. G., Hansen, K. J., Moore, J. A., & Butenhoff, J. L. (2005). Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague–Dawley rats: Dose–response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology*, 215(1), 149–169. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.07.019>

MacKenzie, S. A. (2010). *H-28548: Subchronic Toxicity 90-Day Gavage Study in Mice.*

Macon, M. B., Villanueva, L. R., Tatum-Gibbs, K., Zehr, R. D., Strynar, M. J., Stanko, J. P., White, S. S., Helfant, L., & Fenton, S. E. (2011). Prenatal Perfluorooctanoic Acid Exposure in CD-1 Mice: Low-Dose Developmental Effects and Internal Dosimetry. *Toxicological Sciences*, 122(1), 134–145. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr076>

MDH. (2018). *Toxicological Summary for: Perfluorobutanoate.*

<https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/pfba2summ.pdf>

MDH. (2021). *Toxicological Summary for: Perfluorohexanoate*.

<https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/pfhexa.pdf>

MDH. (2022). *Toxicological Summary for: Perfluorobutane sulfonate*.

<https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/gw/pfbssummary.pdf>

Meng, Q., Inoue, K., Ritz, B., Olsen, J., & Liew, Z. (2018). Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes; An Updated Analysis from the Danish National Birth Cohort. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(9). <https://doi.org/10.3390/ijerph15091832>

Moroi, Y., Yano, H., Shibata, O., & Yonemitsu, T. (2001). Determination of Acidity Constants of Perfluoroalkanoic Acids. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 74(4), 667–672.

<https://doi.org/10.1246/bcsj.74.667>

Mshaty, A., Haijima, A., Takatsuru, Y., Ninomiya, A., Yajima, H., Kokubo, M., Khairinisa, M. A., Miyazaki, W., Amano, I., & Koibuchi, N. (2020). Neurotoxic effects of lactational exposure to perfluorooctane sulfonate on learning and memory in adult male mouse. *Food and Chemical Toxicology*, 145, 111710.

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111710>

Munley, S. M. (2011). *H-28548: Toxicokinetic Study in Pregnant Rats*.

Munoz, G., Budzinski, H., Babut, M., Lobry, J., Selleslagh, J., Tapie, N., & Labadie, P. (2019). Temporal variations of perfluoroalkyl substances partitioning between surface water, suspended sediment, and biota in a macrotidal estuary. *Chemosphere*, 233, 319–326. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.281>

Munoz, G., Giraudel, J.-L., Botta, F., Lestremau, F., Dévier, M.-H., Budzinski, H., & Labadie, P. (2015). Spatial distribution and partitioning behavior of selected poly- and perfluoroalkyl substances in freshwater ecosystems: A French nationwide survey. *Science of The Total Environment*, 517, 48–56.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.02.043>

Myhre, A. (2008). *H-27529: Bacterial Reverse Mutation Test*.

Nabb, D. (2007). *In Vitro Rat Hepatocyte Screen*.

Narizzano, A. M., Bohannon, M. E., East, A. G., McDonough, C., Choyke, S., Higgins, C. P., & Quinn Jr, M. J. (2021). Patterns in Serum Toxicokinetics in Peromyscus Exposed to Per- and Polyfluoroalkyl Substances.

Environmental Toxicology and Chemistry, 40(10), 2886–2898. <https://doi.org/10.1002/etc.5151>

NC DHHS. (2017). *Questions and Answers Regarding North Carolina Department of Health and Human Services Updated Risk Assessment for GenX (Perfluoro-2-propoxypropanoic acid)*.

Neagu, M., Constantin, C., Bardi, G., & Duraes, L. (2021). Adverse outcome pathway in immunotoxicity of perfluoroalkyls. *Current Opinion in Toxicology*, 25, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2021.02.001>

NICNAS. (n.d.). *Public Report: Polyfluorinated Polymer in Capstone® FS-81 and Capstone® TR. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme File No. LTD/1406*. Retrieved 7 June 2022, from https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:wH_fVI5NHFEJ:https://www.industrialchemicals.gov.au/sites/default/files/LTD1406%2520Public%2520Report%2520PDF.pdf+%&cd=1&hl=en&ct=clnk&gl=uk

NICNAS. (2015). *Public Report: Efka SL 3239. National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme File No. LTD/1572*. 17.

Niegowska, M., Pretto, P., Porcel-Rodriguez, E., Marinov, D., Ceriani, L., & Lettieri, T. (2021). *Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) of possible concern in the aquatic environment*. (EUR 30710 EN, Luxembourg: Publications Office of the European Union). Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2760/377564>

Nilsson, H., Kärrman, A., Rotander, A., Bavel, B. van, Lindström, G., & Westberg, H. (2010, September 9). *Inhalation Exposure to Fluorotelomer Alcohols Yield Perfluorocarboxylates in Human Blood?* (world) [Research-article]. ACS Publications; American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/es101951t>

- Nilsson, H., Kärrman, A., Rotander, A., van Bavel, B., Lindström, G., & Westberg, H. (2013). Biotransformation of fluorotelomer compound to perfluorocarboxylates in humans. *Environment International*, 51, 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.09.001>
- Nilsson, H., Kärrman, A., Westberg, H., Rotander, A., van Bavel, B., & Lindström, G. (2010). A time trend study of significantly elevated perfluorocarboxylate levels in humans after using fluorinated ski wax. *Environmental Science & Technology*, 44(6), 2150–2155. <https://doi.org/10.1021/es9034733>
- NTP. (n.d.). *TOX-97: Perfluorohexanoic acid (307-24-4), Perfluorooctanoic acid (335-67-1), Perfluorononanoic acid (375-95-1), Perfluorodecanoic acid (335-76-2), WY-14643 (50892-23-4)* [Data set].
- NTP. (2018). *TOX-97: Perfluorohexanoic acid (307-24-4), Perfluorooctanoic acid (335-67-1), Perfluorononanoic acid (375-95-1), Perfluorodecanoic acid (335-76-2), WY-14643 (50892-23-4)* [Data set].
- NTP. (2019). *NTP Technical Report on the Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Sulfonates (Perfluorobutane Sulfonic Acid, Perfluorohexane Sulfonate Potassium Salt, and Perfluorooctane Sulfonic Acid) Administered by Gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) Rat*. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/tox096>
- NTP. (2020a). *NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Perfluorooctanoic Acid (CASRN 335-67-1) Administered in Feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley® SD®) Rats*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560147/> doi: 10.22427/NTP-TR-598
- NTP. (2020b). *Toxicology and carcinogenesis studies of perfluorooctanoic acid administered in feed to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats*. <https://doi.org/10.22427/ntp-tr-598>
- NTP. (2022). *NTP Technical Report on the Toxicity Studies of Perfluoroalkyl Sulfonates Administered by Gavage to Sprague-Dawley Rats*.
- Numata, J., Kowalczyk, J., Adolphs, J., Ehlers, S., Schafft, H., Fuerst, P., Müller-Graf, C., Lahrssen-Wiederholt, M., & Greiner, M. (2014, June 30). *Toxicokinetics of Seven Perfluoroalkyl Sulfonic and Carboxylic Acids in Pigs Fed a Contaminated Diet (world)* [Research-article]. ACS Publications; American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/jf405827u>
- Ohmori, K., Kudo, N., Katayama, K., & Kawashima, Y. (2003). Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology*, 184(2), 135–140. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(02\)00573-5](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(02)00573-5)
- Okada, E., Sasaki, S., Kashino, I., Matsuura, H., Miyashita, C., Kobayashi, S., Itoh, K., Ikeno, T., Tamakoshi, A., & Kishi, R. (2014). Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environment International*, 65, 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.01.007>
- Olsen, G. W., Chang, S.-C., Noker, P. E., Gorman, G. S., Ehresman, D. J., Lieder, P. H., & Butenhoff, J. L. (2009). A comparison of the pharmacokinetics of perfluorobutanesulfonate (PFBS) in rats, monkeys, and humans. *Toxicology*, 256(1), 65–74. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.11.008>
- Olsen Geary W., Burris Jean M., Ehresman David J., Froehlich John W., Seacat Andrew M., Butenhoff John L., & Zobel Larry R. (2007). Half-Life of Serum Elimination of Perfluorooctanesulfonate, Perfluorohexanesulfonate, and Perfluorooctanoate in Retired Fluorochemical Production Workers. *Environmental Health Perspectives*, 115(9), 1298–1305. <https://doi.org/10.1289/ehp.10009>
- Ou, Y., Zeng, X., Lin, S., Bloom, M. S., Han, F., Xiao, X., Wang, H., Matala, R., Li, X., Qu, Y., Nie, Z., Dong, G., & Liu, X. (2021). Gestational exposure to perfluoroalkyl substances and congenital heart defects: A nested case-control pilot study. *Environment International*, 154, 106567. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106567>
- Pant, K., & Sly, J. E. (2007). *H-28072: Unscheduled DNA Synthesis (UDS) Test with Mammalian Cells in Vivo*.

- Peden-Adams, M. M., Keller, J. M., EuDaly, J. G., Berger, J., Gilkeson, G. S., & Keil, D. E. (2008). Suppression of Humoral Immunity in Mice following Exposure to Perfluorooctane Sulfonate. *Toxicological Sciences*, *104*(1), 144–154. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn059>
- Peng, B.-X., Li, F., Mortimer, M., Xiao, X., Ni, Y., Lei, Y., Li, M., & Guo, L.-H. (2022). Perfluorooctanoic acid alternatives hexafluoropropylene oxides exert male reproductive toxicity by disrupting blood-testis barrier. *Science of The Total Environment*, *846*, 157313. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157313>
- Petersen, K. U., Hærvig, K. K., Flachs, E. M., Bonde, J. P., Lindh, C., Hougaard, K. S., Toft, G., Ramlau-Hansen, C. H., & Tøttenborg, S. S. (2022). Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) and male reproductive function in young adulthood; a cross-sectional study. *Environmental Research*, *212*, 113157. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.113157>
- Pfohl, M., Ingram, L., Marques, E., Auclair, A., Barlock, B., Jamwal, R., Anderson, D., Cummings, B. S., & Slitt, A. L. (2020). Perfluorooctanesulfonic Acid and Perfluorohexanesulfonic Acid Alter the Blood Lipidome and the Hepatic Proteome in a Murine Model of Diet-Induced Obesity. *Toxicological Sciences*, *178*(2), 311–324. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa148>
- Pizzurro, D. M., Seeley, M., Kerper, L. E., & Beck, B. D. (2019). Interspecies differences in perfluoroalkyl substances (PFAS) toxicokinetics and application to health-based criteria. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, *106*, 239–250. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.05.008>
- Ramhøj, L., Hass, U., Gilbert, M. E., Wood, C., Svingen, T., Usai, D., Vinggaard, A. M., Mandrup, K., & Axelstad, M. (2020). Evaluating thyroid hormone disruption: Investigations of long-term neurodevelopmental effects in rats after perinatal exposure to perfluorohexane sulfonate (PFHxS). *Scientific Reports*, *10*(1), 2672. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59354-z>
- Ramskov Tetzlaff, C. N., Ramhøj, L., Lardenois, A., Axelstad, M., Evrard, B., Chalmel, F., Taxvig, C., & Svingen, T. (2021). Adult female rats perinatally exposed to perfluorohexane sulfonate (PFHxS) and a mixture of endocrine disruptors display increased body/fat weights without a transcriptional footprint in fat cells. *Toxicology Letters*, *339*, 78–87. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2020.12.018>
- Reardon, A. J. F., Khodayari Moez, E., Dinu, I., Goruk, S., Field, C. J., Kinniburgh, D. W., MacDonald, A. M., & Martin, J. W. (2019). Longitudinal analysis reveals early-pregnancy associations between perfluoroalkyl sulfonates and thyroid hormone status in a Canadian prospective birth cohort. *Environment International*, *129*, 389–399. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.04.023>
- Rice, P. A., Cooper, J., Koh-Fallet, S. E., & Kabadi, S. V. (2021). Comparative analysis of the physicochemical, toxicokinetic, and toxicological properties of ether-PFAS. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *422*, 115531. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115531>
- Rietjens, I. M. C. M., Schriks, M., Houtman, C. J., Dingemans, M. M. L., & Wezel, A. P. (2022). Letter to the Editor on Bil et al. 2021 “Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach”. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *41*(1), 7–12. <https://doi.org/10.1002/etc.5232>
- RIVM. (2016). *Evaluation of substances used in the GenX technology by Chemours, Dordrecht RIVM Letter report 2016-0174 M. Beekman et al.*
- RIVM. (2017). *Derivation of a lifetime drinking-water guideline for 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid (FRD-903) – Revised version January 2017 by Janssen.* https://www.rivm.nl/sites/default/files/2018-11/148-2016%20M%26V%20bijlage%20afleiding%20richtwaarde%20FRD903%20in%20drinkwater_Definitief_revisie%20jan%202017.pdf
- RIVM and RIKILT. (2019). *Annex to BuRO advice on chemical substances PFOA and GenX in food—Risk assessment RIVM and RIKILT.*

- Rosenmai. (2014). *Fluorinated compounds and technical mixtures for use in food contact materials have estrogenic activity in an in vitro screening. Manuscript in preparation. Published in: Compounds in food packaging materials – Toxicological profiling of knowns and unknowns. Anna Kjerstine Rosenmai [PhD thesis]. DTU Food – National Food Institute, Technical University of Denmark.*
- Rosenmai, A. K., Ahrens, L., le Godec, T., Lundqvist, J., & Oskarsson, A. (2018). Relationship between peroxisome proliferator-activated receptor alpha activity and cellular concentration of 14 perfluoroalkyl substances in HepG2 cells. *Journal of Applied Toxicology*, 38(2), 219–226. <https://doi.org/10.1002/jat.3515>
- Rosenmai, A. K., Taxvig, C., Svingen, T., Trier, X., van Vugt-Lussenburg, B. M. A., Pedersen, M., Lesné, L., Jégou, B., & Vinggaard, A. M. (2016). Fluorinated alkyl substances and technical mixtures used in food paper-packaging exhibit endocrine-related activity in vitro. *Andrology*, 4(4), 662–672. <https://doi.org/10.1111/andr.12190>
- Rushing, B. R., Hu, Q., Franklin, J. N., McMahan, R. L., Dagnino, S., Higgins, C. P., Strynar, M. J., & DeWitt, J. C. (2017). Evaluation of the Immunomodulatory Effects of 2,3,3,3-Tetrafluoro-2-(Heptafluoropropoxy)-Propanoate in C57BL/6 Mice. *Toxicological Sciences*, 156(1), 179–189. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfw251>
- Russell, M. H., Nilsson, H., & Buck, R. C. (2013). Elimination kinetics of perfluorohexanoic acid in humans and comparison with mouse, rat and monkey. *Chemosphere*, 93(10), 2419–2425. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.08.060>
- Sagiv, S. K., Rifas-Shiman, S. L., Fleisch, A. F., Webster, T. F., Calafat, A. M., Ye, X., Gillman, M. W., & Oken, E. (2018). Early-Pregnancy Plasma Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Birth Outcomes in Project Viva: Confounded by Pregnancy Hemodynamics? *American Journal of Epidemiology*, 187(4), 793–802. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx332>
- SCA. (2015). *CLH report for Nonadecafluorodecanoic Acid (PFDA) and its ammonium and sodium salts. Swedish Chemicals Agency.* <http://echa.europa.eu/documents/10162/3e08ce73-4b1a-444f-ac15-2c130616341c>
- SCHEER. (2022). *SCHEER - Final Opinion on 'Draft Environmental Quality Standards for Priority Substances under the Water Framework Directive'—PFAS.* https://health.ec/latest-updates/scheer-final-opinion-draft-environmental-quality-standards-priority-substances-under-water-framework-2022-08-18_en
- Schindler, B. J., Buchanan, J. H., Mahle, J. J., Peterson, G. W., & Glover, T. G. (2013). Ambient Temperature Vapor Pressure and Adsorption Capacity for (Perfluorooctyl) Ethylene, 3-(Perfluorobutyl)propanol, Perfluorohexanoic Acid, Ethyl Perfluorooctanoate, and Perfluoro-3,6-dioxahexanoic Acid. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 58(6), 1806–1812. <https://doi.org/10.1021/je400205g>
- Seacat, A. M., Thomford, P. J., Hansen, K. J., Olsen, G. W., Case, M. T., & Butenhoff, J. L. (2002). Subchronic Toxicity Studies on Perfluorooctanesulfonate Potassium Salt in Cynomolgus Monkeys. *Toxicological Sciences*, 68(1), 249–264. <https://doi.org/10.1093/toxsci/68.1.249>
- SFA. (2022). *PFAS in drinking water and self-caught fish—Risk management.* <https://www.livsmedelsverket.se/en/business-legislation-and-control/legislation-food-business/drinking-water-production-and-control/t>
- Shearer, J. J., Callahan, C. L., Calafat, A. M., Huang, W.-Y., Jones, R. R., Sabbisetti, V. S., Freedman, N. D., Sampson, J. N., Silverman, D. T., Purdue, M. P., & Hofmann, J. N. (2021). Serum Concentrations of Per- and Polyfluoroalkyl Substances and Risk of Renal Cell Carcinoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 113(5), 580–587. <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa143>
- Sheng, N., Zhou, X., Zheng, F., Pan, Y., Guo, X., Guo, Y., Sun, Y., & Dai, J. (2017). Comparative hepatotoxicity of 6:2 fluorotelomer carboxylic acid and 6:2 fluorotelomer sulfonic acid, two fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl acids, on adult male mice. *Archives of Toxicology*, 91(8), 2909–2919. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1917-2>

- Shi, L., Zheng, J., Yan, S., Li, Y., Wang, Y., Liu, X., & Xiao, C. (2020). Exposure to Perfluorooctanoic Acid Induces Cognitive Deficits via Altering Gut Microbiota Composition, Impairing Intestinal Barrier Integrity, and Causing Inflammation in Gut and Brain. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *68*(47), 13916–13928. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05834>
- Shi, Z., Ding, L., Zhang, H., Feng, Y., Xu, M., & Dai, J. (2009). Chronic exposure to perfluorododecanoic acid disrupts testicular steroidogenesis and the expression of related genes in male rats. *Toxicology Letters*, *188*(3), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.04.014>
- Shi, Z., Hou, J., Guo, X., Zhang, H., Yang, F., & Dai, J. (2013). Testicular phosphoproteome in perfluorododecanoic acid-exposed rats. *Toxicology Letters*, *221*(2), 91–101. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.06.219>
- Shi, Z., Zhang, H., Ding, L., Feng, Y., Wang, J., & Dai, J. (2010). Proteomic analysis for testis of rats chronically exposed to perfluorododecanoic acid. *Toxicology Letters*, *192*(2), 179–188. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.10.016>
- Shi, Z., Zhang, H., Ding, L., Feng, Y., Xu, M., & Dai, J. (2009). The effect of perfluorododecanoic acid on endocrine status, sex hormones and expression of steroidogenic genes in pubertal female rats. *Recent Advances in Perfluoroalkyl Acid Research*, *27*(3), 352–359. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.02.008>
- Shi, Z., Zhang, H., Liu, Y., Xu, M., & Dai, J. (2007). Alterations in Gene Expression and Testosterone Synthesis in the Testes of Male Rats Exposed to Perfluorododecanoic Acid. *Toxicological Sciences*, *98*(1), 206–215. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfm070>
- Sigma-aldrich. (n.d.). *Sigma-aldrich*. Retrieved 24 June 2022, from <http://www.sigmaaldrich.com/united-states.html>
- Sim, K. H., & Lee, Y. J. (2022). Perfluorohexane sulfonate induces memory impairment and downregulation of neuroproteins via NMDA receptor-mediated PKC-ERK/AMPK signaling pathway. *Chemosphere*, *288*, 132503. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132503>
- Slotkin, T. A., MacKillop Emiko A., Melnick Ronald L., Thayer Kristina A., & Seidler Frederic J. (2008). Developmental Neurotoxicity of Perfluorinated Chemicals Modeled in Vitro. *Environmental Health Perspectives*, *116*(6), 716–722. <https://doi.org/10.1289/ehp.11253>
- Song, P., Li, D., Wang, X., & Zhong, X. (2018). Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy on the reproduction and development of male offspring mice. *Andrologia*, *50*(8), e13059. <https://doi.org/10.1111/and.13059>
- Souza, M. C. O., Saraiva, M. C. P., Honda, M., Barbieri, M. A., Bettiol, H., Barbosa, F., & Kannan, K. (2020). Exposure to per- and polyfluorinated alkyl substances in pregnant Brazilian women and its association with fetal growth. *Environmental Research*, *187*, 109585. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109585>
- Spratlen, M. J., Perera, F. P., Lederman, S. A., Robinson, M., Kannan, K., Herbstman, J., & Trasande, L. (2020). The Association Between Perfluoroalkyl Substances and Lipids in Cord Blood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *105*(1), 43–54. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz024>
- Standards, M. D. of E. P. O. of R. and. (2019). Technical Support Document, Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS): An Updated Subgroup Approach to Groundwater and Drinking Water Values. Commonwealth of Massachusetts, Executive Office of Energy & Environmental Affairs, Department of Environmental Protection. <https://archives.lib.state.ma.us/handle/2452/855957>
- Starling, Adgate John L., Hamman Richard F., Kechris Katerina, Calafat Antonia M., Ye Xiaoyun, & Dabelea Dana. (2017). Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environmental Health Perspectives*, *125*(6), 067016. <https://doi.org/10.1289/EHP641>

- Steinbach, T. J., Maronpot, Robert. R., & Hardisty, J. F. (2015). Human Relevance of Rodent Leydig Cell Tumors. In Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology (pp. 1189–1196). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9781118834015.ch109>
- Steinle-Darling, E., & Reinhard, M. (2008). Nanofiltration for Trace Organic Contaminant Removal: Structure, Solution, and Membrane Fouling Effects on the Rejection of Perfluorochemicals. *Environmental Science & Technology*, 42(14), 5292–5297. <https://doi.org/10.1021/es703207s>
- Takahashi, M., Ishida, S., Hirata-Koizumi, M., Ono, A., & Hirose, A. (2014). Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of perfluoroundecanoic acid in rats. *The Journal of Toxicological Sciences*, 39(1), 97–108. <https://doi.org/10.2131/jts.39.97>
- Tannehill-Gregg, S. H., Dominick, M. A., Reisinger, A. J., Moehlenkamp, J. D., Waites, C. R., Stock, D. A., Sanderson, T. P., Cohen, S. M., Arnold, L. L., & Schilling, B. E. (2009). Strain-related Differences in Urine Composition of Male Rats of Potential Relevance to Urolithiasis. *Toxicologic Pathology*, 37(3), 293–305. <https://doi.org/10.1177/0192623309332990>
- Timmermann, C. A. G., Pedersen, H. S., Weihe, P., Bjerregaard, P., Nielsen, F., Heilmann, C., & Grandjean, P. (2022). Concentrations of tetanus and diphtheria antibodies in vaccinated Greenlandic children aged 7–12 years exposed to marine pollutants, a cross sectional study. *Environmental Research*, 203, 111712. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111712>
- UBA. (2003). Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht. 249–251.
- UBA. (2011). Limit values, guide values, orientation values, measure values—Definitions and specifications with examples from the UBA.
- UBA. (2016). Fortschreibung der vorläufigen Bewertung von per- und polyfluorierten Chemikalien (PFC) im Trinkwasser.
- UBA. (2017). Fortschreibung der vorläufigen Bewertung von per- und polyfluorierten Chemikalien (PFC) im Trinkwasser: Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 60(3), 350–352. <https://doi.org/10.1007/s00103-016-2508-3>
- UBA, & Voss. (2020). Toxicological evaluation of HBM-relevant substances as the basis for the derivation of HBM values: Selected perfluoroalkyl acids (PFBS, PFHxS, PFBA, PFHxA), Avobenzon and Uvinul A Plus (not published).
- US EPA. (2021a). EXTERNAL PEER REVIEW DRAFT Proposed Approaches to the Derivation of a Draft Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) (CASRN 1763-23-1) in Drinking Water.
- US EPA. (2021b). EXTERNAL PEER REVIEW DRAFT Proposed Approaches to the Derivation of a Draft Maximum Contaminant Level Goal for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) (CASRN 335-67-1) in Drinking Water.
- US EPA. (2021c). Human Health Toxicity Values for Hexafluoropropylene Oxide (HFPO) Dimer Acid and Its Ammonium Salt (CASRN 13252-13-6 and CASRN 62037-80-3).
- US EPA. (2021d). Human Health Toxicity Values for Perfluorobutane Sulfonic Acid (CASRN 375-73-5) and Related Compound Potassium Perfluorobutane Sulfonate (CASRN 29420-49-3). <https://www.epa.gov/chemical-research/learn-about-human-health-toxicity-assessment-pfbs>
- US EPA. (2021e). IRIS Toxicological Review of Perfluorobutanoic Acid [CASRN 375-22-4] and Related Salts. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=350051
- US EPA. (2022a). INTERIM Drinking Water Health Advisory: Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) CASRN 1763-23-1. <https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/interim-pfos-2022.pdf>

- US EPA. (2022b). INTERIM Drinking Water Health Advisory: Perfluorooctanoic Acid (PFOA) CASRN 335-67-1. <https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/interim-pfoa-2022.pdf>
- US EPA. (2022c). IRIS Toxicological Review of Perfluorobutanoic Acid (PFBA, CASRN 375- 22-4) and Related Salts. <https://www.epa.gov/chemical-research/iris-toxicological-review-perfluorobutanoic-acid-pfba-and-related-salts-final>
- USEPA. (2020). CompTox Chemicals Dashboard." U. S. Environmental Protection Agency. <https://www.epa.gov/chemical-research/comptox-chemicals-dashboard>
- Vierke, L., Berger, U., & Cousins, I. T. (2013). Estimation of the Acid Dissociation Constant of Perfluoroalkyl Carboxylic Acids through an Experimental Investigation of their Water-to-Air Transport. *Environmental Science & Technology*, 47(19), 11032–11039. <https://doi.org/10.1021/es402691z>
- Wan, H. T., Wong, A. Y.-M., Feng, S., & Wong, C. K.-C. (2020). Effects of In Utero Exposure to Perfluorooctane Sulfonate on Placental Functions. *Environmental Science & Technology*, 54(24), 16050–16061. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06569>
- Wang, B., Zhang, R., Jin, F., Lou, H., Mao, Y., Zhu, W., Zhou, W., Zhang, P., & Zhang, J. (2017). Perfluoroalkyl substances and endometriosis-related infertility in Chinese women. *Environment International*, 102, 207–212. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.03.003>
- Wang, G., Pan, R., Liang, X., Wu, X., Wu, Y., Zhang, H., Zhao, J., & Chen, W. (2021). Perfluorooctanoic acid-induced liver injury is potentially associated with gut microbiota dysbiosis. *Chemosphere*, 266, 129004. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.129004>
- Wang, G., Sun, S., Wu, X., Yang, S., Wu, Y., Zhao, J., Zhang, H., & Chen, W. (2020). Intestinal environmental disorders associate with the tissue damages induced by perfluorooctane sulfonate exposure. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 197, 110590. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.110590>
- Wang, L., Cao, H., Zhou, Z., Pan, Y., Liu, G., Wang, T., Wang, Y., Xiao, M., Chen, S., & Liang, Y. (2020). Perfluorooctanesulfonate Induces Hepatomegaly and Lipoatrophy in Mice through Phosphoenolpyruvate Carboxykinase-Mediated Glyceroneogenesis Inhibition. *Environmental Science & Technology Letters*, 7(3), 185–190. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.0c00048>
- Wang, Rogan Walter J., Chen Pau-Chung, Lien Guang-Wen, Chen Hsiao-Yen, Tseng Ying-Chih, Longnecker Matthew P., & Wang Shu-Li. (2014). Association between Maternal Serum Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Maternal and Cord Thyroid Hormones: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 122(5), 529–534. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306925>
- Wang, Z., Cousins, I. T., Scheringer, M., & Hungerbuehler, K. (2015). Hazard assessment of fluorinated alternatives to long-chain perfluoroalkyl acids (PFAAs) and their precursors: Status quo, ongoing challenges and possible solutions. *Environment International*, 75, 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.11.013>
- Wang, Z., Yao, J., Guo, H., Sheng, N., Guo, Y., & Dai, J. (2022). Comparative Hepatotoxicity of a Novel Perfluoroalkyl Ether Sulfonic Acid, Nafion Byproduct 2 (H-PFMO2OSA), and Legacy Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) in Adult Male Mice. *Environmental Science & Technology*, 56(14), 10183–10192. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c00957>
- WHO. (2008). Guidelines for drinking-water quality, 3rd edition: Volume 1—Recommendations incorporating the first and second addenda. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241547611>
- WHO. (2017). Guidelines for drinking-water quality, 4th edition, incorporating the 1st addendum. <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241549950>
- Wielsøe, M., Long, M., Ghisari, M., & Bonefeld-Jørgensen, E. C. (2015). Perfluoroalkylated substances (PFAS) affect oxidative stress biomarkers in vitro. *Per- and Polyfluorinated Alkyl Substances (PFASs) in Materials*,

Humans and the Environment – Current Knowledge and Scientific Gaps., 129, 239–245.

<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.10.014>

Wikström, S., Lin, P.-I., Lindh, C. H., Shu, H., & Bornehag, C.-G. (2020). Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight. *Pediatric Research*, 87(6), 1093–1099.

<https://doi.org/10.1038/s41390-019-0720-1>

Wilhelm, M., Bergmann, S., & Dieter, H. H. (2010). Occurrence of perfluorinated compounds (PFCs) in drinking water of North Rhine-Westphalia, Germany and new approach to assess drinking water contamination by shorter-chained C4–C7 PFCs. First Ph.D. Student Seminar on 'Water & Health' Organized within the 'Cannes Water Symposium', Cannes, July 2009, 213(3), 224–232. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2010.05.004>

Wolf, C. J., Fenton, S. E., Schmid, J. E., Calafat, A. M., Kuklenyik, Z., Bryant, X. A., Thibodeaux, J., Das, K. P., White, S. S., Lau, C. S., & Abbott, B. D. (2007). Developmental Toxicity of Perfluorooctanoic Acid in the CD-1 Mouse after Cross-Foster and Restricted Gestational Exposures. *Toxicological Sciences*, 95(2), 462–473.

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl159>

Wolf, C. J., Rider, C. V., Lau, C., & Abbott, B. D. (2014). Evaluating the additivity of perfluoroalkyl acids in binary combinations on peroxisome proliferator-activated receptor- α activation. *Toxicology*, 316, 43–54.

<https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.12.002>

Wolf, C. J., Schmid, J. E., Lau, C., & Abbott, B. D. (2012). Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR α) by perfluoroalkyl acids (PFAAs): Further investigation of C4–C12 compounds. A Second Special Issue on Recent Advances in Perfluoroalkyl Acid Research, 33(4), 546–551.

<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.09.009>

Wolf, C. J., Takacs, M. L., Schmid, J. E., Lau, C., & Abbott, B. D. (2008). Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptor alpha by perfluoroalkyl acids of different functional groups and chain lengths. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 106(1), 162–171.

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn166>

Xin, X., Chen, H., Tian, F., Li, J., Yan, H., Yu, Y., Ma, F., Li, H., Wang, Y., Li, X., Zhu, Y., & Ge, R. (2022). Effects of perfluoroundecanoic acid on the function of Leydig cells in adult male rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 439, 115903. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2022.115903>

Xu, D., Li, L., Tang, L., Guo, M., & Yang, J. (2022). Perfluorooctane sulfonate induces heart toxicity involving cardiac apoptosis and inflammation in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 23(1), 14.

<https://doi.org/10.3892/etm.2021.10936>

Xu, Y., Fletcher, T., Pineda, D., Lindh, C. H., Nilsson, C., Glynn, A., Vogs, C., Norström, K., Lilja, K., Jakobsson, K., & Li, Y. (2020). Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam. *Environmental Health Perspectives*, 128(7), 77004.

<https://doi.org/10.1289/EHP6785>

Yan, H., Li, C., Zou, C., Xin, X., Li, X., Li, H., Li, Y., Li, Z., Wang, Y., Chen, H., & Ge, R.-S. (2021).

Perfluoroundecanoic acid inhibits Leydig cell development in pubertal male rats via inducing oxidative stress and autophagy. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 415, 115440.

<https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115440>

Yang, M., Lee, Y., Gao, L., Chiu, K., Meling, D. D., Flaws, J. A., & Warner, G. R. (2022). Perfluorooctanoic Acid Disrupts Ovarian Steroidogenesis and Folliculogenesis in Adult Mice. *Toxicological Sciences*, 186(2), 260–268.

<https://doi.org/10.1093/toxsci/kfac005>

Yin, X., Di, T., Cao, X., Liu, Z., Xie, J., & Zhang, S. (2021). Chronic exposure to perfluorohexane sulfonate leads to a reproduction deficit by suppressing hypothalamic kisspeptin expression in mice. *Journal of Ovarian Research*, 14(1), 141. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00903-z>

- Yu, Y., Wang, C., Zhang, X., Zhu, J., Wang, L., Ji, M., Zhang, Z., Ji, X.-M., & Wang, S.-L. (2020). Perfluorooctane sulfonate disrupts the blood brain barrier through the crosstalk between endothelial cells and astrocytes in mice. *Environmental Pollution*, 256, 113429. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113429>
- Zeeshan, M., Zhang, Y.-T., Yu, S., Huang, W.-Z., Zhou, Y., Vinothkumar, R., Chu, C., Li, Q.-Q., Wu, Q.-Z., Ye, W.-L., Zhou, P., Dong, P., Zeng, X.-W., Hu, L.-W., Yang, B.-Y., Shen, X., Zhou, Y., & Dong, G.-H. (2021). Exposure to isomers of per- and polyfluoroalkyl substances increases the risk of diabetes and impairs glucose-homeostasis in Chinese adults: Isomers of C8 health project. *Chemosphere*, 278, 130486. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.130486>
- Zeilmaker, M. J., Fragki, S., Verbruggen, E. M. J., Bokkers, B. G. H., & Lijzen, J. P. A. (2018). Mixture exposure to PFAS: A Relative Potency Factor approach. <https://doi.org/10.21945/RIVM-2018-0070>
- Zhang, H., Ding, L., Fang, X., Shi, Z., Zhang, Y., Chen, H., Yan, X., & Dai, J. (2011). Biological Responses to Perfluorododecanoic Acid Exposure in Rat Kidneys as Determined by Integrated Proteomic and Metabonomic Studies. *PLOS ONE*, 6(6), e20862. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020862>
- Zhang, H., Hou, J., Cui, R., Guo, X., Shi, Z., Yang, F., & Dai, J. (2013). Phosphoproteome analysis reveals an important role for glycogen synthase kinase-3 in perfluorododecanoic acid-induced rat liver toxicity. *Toxicology Letters*, 218(1), 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.01.012>
- Zhang, H., Lu, H., Chen, P., Chen, X., Sun, C., Ge, R.-S., Su, Z., & Ye, L. (2020). Effects of gestational Perfluorooctane Sulfonate exposure on the developments of fetal and adult Leydig cells in F1 males. *Environmental Pollution*, 262, 114241. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114241>
- Zhang, H., Lu, H., Yu, L., Yuan, J., Qin, S., Li, C., Ge, R.-S., Chen, H., & Ye, L. (2021). Effects of gestational exposure to perfluorooctane sulfonate on the lung development of offspring rats. *Environmental Pollution*, 272, 115535. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115535>
- Zhang, H., Shi, Z., Liu, Y., Wei, Y., & Dai, J. (2008). Lipid homeostasis and oxidative stress in the liver of male rats exposed to perfluorododecanoic acid. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 227(1), 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.09.026>
- Zhang, M., Yamada, K., Bourguet, S., Guelfo, J., & Suuberg, E. M. (2020). Vapor pressure of nine perfluoroalkyl substances (PFASs) determined using the Knudsen Effusion Method. *Journal of Chemical and Engineering Data*, 65(5), 2332–2342. PubMed. <https://doi.org/10.1021/acs.jced.9b00922>
- Zhang, S., Chen, K., Li, W., Chai, Y., Zhu, J., Chu, B., Li, N., Yan, J., Zhang, S., & Yang, Y. (2021). Varied thyroid disrupting effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) and its novel alternatives hexafluoropropylene-oxide-dimeric acid (GenX) and ammonium 4,8-dioxo-3H-perfluorononanoate (ADONA) in vitro. *Environment International*, 156, 106745. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106745>
- Zhang, Y., Beesoon, S., Zhu, L., & Martin, J. W. (2013). Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life. *Environmental Science & Technology*, 47(18), 10619–10627. <https://doi.org/10.1021/es401905e>
- Zhang, Y., Cao, X., Chen, L., Qin, Y., Xu, Y., Tian, Y., & Chen, L. (2020). Exposure of female mice to perfluorooctanoic acid suppresses hypothalamic kisspeptin-reproductive endocrine system through enhanced hepatic fibroblast growth factor 21 synthesis, leading to ovulation failure and prolonged dioestrus. *Journal of Neuroendocrinology*, 32(5), e12848. <https://doi.org/10.1111/jne.12848>
- Zhang, Y., Xu, Y., Ding, H., Yu, W., & Chen, L. (2021). Prenatal exposure of female mice to perfluorononanoic acid delays pubertal activation of the reproductive endocrine axis through enhanced hepatic FGF21 production. *Chemosphere*, 269, 128776. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128776>
- Zhao, B., Hu, G.-X., Chu, Y., Jin, X., Gong, S., Akingbemi, B. T., Zhang, Z., Zirkin, B. R., & Ge, R.-S. (2010). Inhibition of human and rat 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3

activities by perfluoroalkylated substances. *Chemico-Biological Interactions*, 188(1), 38–43.
<https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.07.001>

Zhao, B., Lian, Q., Chu, Y., Hardy, D. O., Li, X.-K., & Ge, R.-S. (2011). The inhibition of human and rat 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 by perfluoroalkylated substances. *Targeted Inhibitors for Steroid Transforming Enzymes*, 125(1), 143–147. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.12.017>

Zhong, S.-Q., Chen, Z.-X., Kong, M.-L., Xie, Y.-Q., Zhou, Y., Qin, X.-D., Paul, G., Zeng, X.-W., & Dong, G.-H. (2016). Testosterone-Mediated Endocrine Function and TH1/TH2 Cytokine Balance after Prenatal Exposure to Perfluorooctane Sulfonate: By Sex Status. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(9).
<https://doi.org/10.3390/ijms17091509>

Zhou, Y., Hu, L.-W., Qian, Z. (Min), Chang, J.-J., King, C., Paul, G., Lin, S., Chen, P.-C., Lee, Y. L., & Dong, G.-H. (2016). Association of perfluoroalkyl substances exposure with reproductive hormone levels in adolescents: By sex status. *Environment International*, 94, 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.05.018>

A Anhang A

A.1 Suchstrategie für PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFDA, PFBS

Der folgende Suchbegriff wurde verwendet:

(substance name OR synonym) AND (“health effect” OR “adverse effect” OR “mode of action” OR “cohort” OR “adverse health” OR reprotox* OR toxicokin* OR toxic* OR neurotox* OR expos* OR epidem* OR genotox* OR genetic* OR carc* OR “ADME” OR “PBPK” OR reproduc* OR disease OR neurologic* OR metabol* OR excret* OR “in vivo” OR developmental OR endocrine OR “thyroid disruption” OR “half-life” OR immun* OR “birth weight” OR MOA)

Die Suche wurde auf Titel und Abstract beschränkt.

Zeitraumen: 2017 – 05/2022

A.2 Suchstrategie für PFUnDA, PFDODA, PFTrDA, PFPeS, PFHpS, PFNS, PFDS, PFUnDS, PFDods, PFTrDS

Der folgende Suchbegriff wurde verwendet:

(substance name OR synonym) AND (“health effect” OR “adverse effect” OR “mode of action” OR “cohort” OR “adverse health” OR reprotox* OR toxicokin* OR toxic* OR neurotox* OR expos* OR epidem* OR genotox* OR genetic* OR carc* OR “ADME” OR “PBPK” OR reproduc* OR disease OR neurologic* OR metabol* OR excret* OR “in vivo” OR developmental OR endocrine OR “thyroid disruption” OR “half-life” OR immun* OR “birth weight” OR MOA)

Die Suche wurde auf Titel und Abstract beschränkt.

Zeitraumen: bis 05/2022

A.3 Suchstrategie für PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS

Der folgende Suchbegriff wurde verwendet:

(substance name OR synonym) AND (“health effect” OR “adverse effect” OR “mode of action” OR “cohort” OR “adverse health” OR reprotox* OR toxicokin* OR toxic* OR neurotox* OR expos* OR epidem* OR genotox* OR genetic* OR carc* OR “ADME” OR “PBPK” OR reproduc* OR disease OR neurologic* OR metabol* OR excret* OR “in vivo” OR developmental OR endocrine OR “thyroid disruption” OR “half-life” OR immun* OR “birth weight” OR MOA)

Die Suche wurde auf Titel und Abstract beschränkt.

Zeitraumen: 2020 - 05/2022

A.4 Suchstrategie für HPFO-DA (Gen-X), ADONA, 6:2 FTSA and C604

Der folgende Suchbegriff wurde verwendet:

(substance name OR synonym) AND (“health effect” OR “adverse effect” OR “mode of action” OR “cohort” OR “adverse health” OR reprotox* OR toxicokin* OR toxic* OR neurotox* OR expos* OR epidem* OR genotox* OR genetic* OR carc* OR “ADME” OR “PBPK” OR reproduc* OR disease OR

neurologic* OR metabol* OR excret* OR “in vivo” OR developmental OR endocrine OR “thyroid disruption” OR “half-life” OR immun* OR “birth weight” OR MOA)

Die Suche wurde auf Titel und Abstract beschränkt.

Zeitraumen: bis 05/2022

A.5 Suchstrategie für RPFs

Der folgende Suchbegriff wurde verwendet:

(PFAS OR PFC OR PFAA OR polyfluor* OR perfluor* OR organofluor* OR PFBA OR PFPeA OR PFHxA OR PFHpA OR PFDA OR PFUnDA OR PFUDA OR PFDoDA OR PFTrDA OR PFBS OR PFPeS OR PFHpS OR PFNS OR PFDS OR PFUnDS OR PFUDS OR PFDoDS OR PFTrDS OR PFOA OR PFOS OR PFNA OR PFHxS OR GenX OR ADONA OR FTSA OR C604) AND (RPF OR “relative potency”)

Die Suche wurde auf Titel und Abstract beschränkt.

A.6 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Tabelle 88: Einschluss- und Ausschlusskriterien für das Literaturscreening auf der Grundlage von Titel/Abstract

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
PFAS	Einschlägige PFAS sind enthalten	Veröffentlichungen, die sich nicht auf PFAS beziehen (oder bestimmte PFAS-Typen, die nicht relevant sind)
Art der Veröffentlichung	Primärliteratur, Sekundärliteratur (z.B. Rezensionen)	Andere Typen (z.B. Korrigendum) ohne Abstracts
Art der Studie	Toxikologische, toxikokinetische oder epidemiologische Studien, allgemeine Risikobewertung der gesundheitlichen Auswirkungen	Umweltüberwachung, Überwachung in Erzeugnissen, Analysemethoden, Ökotoxizität, Biomonitoring (Tiere), Biomonitoring (Menschen ohne epidemiologische Daten), Abbaustudien, Bioakkumulation, Laborexperimente, Studien zur Entfernung aus der Umwelt usw., Studien zur ernährungsbedingten Exposition
Vorbewertung der toxikologischen Studien	Spezies: Säugetierarten (z.B. Ratten, Mäuse), Zebrafische	Arten: Modellsysteme für Nicht-Säugetiere, biochemische Reaktionen (z.B. Bindungsversuche)
	Exposition: oral	Exposition: dermal, inhalativ
	Untersuchungszeitraum: subakut bis chronisch	Studienzeitraum: akut

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Vorevaluierung epidemiologischer Studien	Allgemeine Bevölkerung, Arbeiter*Arbeiterinnen	Getestete Gruppe mit bereits gesundheitlichen/negativen Auswirkungen

Tabelle 89: Einschluss- und Ausschlusskriterien für die Auswahl eines POD (Volltextscreening)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Art der Veröffentlichung	Primäre Daten	Review (wird auf zusätzliche Studien geprüft), Sekundärdaten
	Englisch geschrieben	Dokumente, die nicht in englischer Sprache verfasst oder ins Englische übersetzt sind
Endpunkte	Endpunkte in Bezug auf klinisch-diagnostische Kriterien, Krankheitsergebnisse, histopathologische Untersuchung, Genotoxizität oder andere apikale/phänotypische Ergebnisse, Leber (einschließlich Serumlipide), Entwicklungs-, Reproduktions-, neurologische, entwicklungsbedingte Neurotoxizität, Schilddrüsenerkrankungen/-störungen, immunologische, kardiovaskuläre und muskuloskelettale Ergebnisse	Endpunkte im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Krankheiten oder umweltrelevanten schädlichen Wirkungen
Toxikologische Studien	Der Studienzeitraum - subchronisch (bezieht sich in der Regel auf eine 90-tägige Studie), chronisch (bezieht sich in der Regel auf eine 1,5-2-jährige Studie), subakute Studien (dies muss von Fall zu Fall entschieden werden)	Der Studienzeitraum - akute Studien
	Die Art der Exposition - mündliche Studien	Die Art der Exposition - dermal, inhalative Studien
	Population - Nicht-menschliche Säugetierarten (Gesamtorganismus) in jedem Lebensstadium (einschließlich der Stadien vor der Empfängnis, im Uterus, in der Laktation, in der Peripubertät und im Erwachsenenalter)	Population - Nicht-Säugetier-Modellsysteme (z.B. Fische, Amphibien, Vögel und Caenorhabditis elegans); Studien an menschlichen oder tierischen Zellen, Geweben oder biochemischen Reaktionen (z.B. Ligandenbindungsversuche) mit In-vitro-Expositionsschemata; bioinformatische Analyse von Krankheitsverläufen und/oder Hochdurchsatz-Screening-Daten
	Studien, die über tierbezogene, für den Menschen relevante Ergebnisse berichten	Studien, die über Tiere berichten und keine für den Menschen relevanten Ergebnisse enthalten
	Dosisprüfung - niedrige Dosen (Grenzwert unter 10 mg/kg Körpergewicht); Dosisgruppen -	Dosisprüfung - hohe Dosen (mehr als 100 mg/kg Körpergewicht)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Epidemiologischer Teil	mindestens 1 Kontroll- und 2 Dosisgruppen (getestet)	
	Studienaufbau - in vivo, in vitro	Studiendesign - in silico, Querschnittsanalyse, Überprüfung, systematische Überprüfung
	Exposition - Spezifische PFAS-Substanz getestet	Exposition - Gemisch(e)
	Ergebnis - quantitative Maße (z.B. NOAEL, LOAEL, etc.)	Ergebnis - Qualitative Charakterisierung des gesundheitlichen Ergebnisses
	Nachweise für bestimmte PFAS oder PFAS-Gruppen	Nachgewiesene Wirkung von Schadstoffgemischen, in denen PFAS enthalten sind
	Kohortenstudien, Längsschnittstudien, Fallkontrollen, prospektive und retrospektive Studien, medizinische Überwachungsstudien, Fallberichte usw.	Anderes Studiendesign
	Ergebnis: Quantitative Expositions-Wirkungs-Ergebnisse müssen in ausreichender Ausführlichkeit dargestellt werden, z.B. Regressionskoeffizienten mit statistischen Variationsmaßen wie RR , HR , OR oder SMR oder beobachtete Fälle im Vergleich zu erwarteten Fällen (üblich bei Studien zur beruflichen Tätigkeit); Steigung oder linearer Regressionskoeffizient (d.h. Anstieg pro Einheit bei einem kontinuierlichen Ergebnis); Mittelwertdifferenz; oder Angabe der Mittelwerte mit Ergebnissen eines t-Tests, eines Mittelwertvergleichs durch Regression oder eines anderen Hypothesentests für den Mittelwertvergleich	log-transformierte Daten, nicht quantifizierte Daten (z.B. nur qualitative Assoziation)
Expositionsgrenze	Expositionsgrenzwerte, die nur für Trinkwasser festgelegt wurden	Andere Expositionsgrenzwerte, z.B. Luft, OEL (Occupational Exposure Limit), usw.

A.7 Risk of Bias (ROB) analysis

The reliability of the publications is assessed according to the OHAT/NTP approach focusing on 9 questions (see next table) from which three have been identified as key questions for in vivo studies. These key questions are highlighted in brackets in the table and were chosen based on the identification of key criteria associated with the most sensitive aspects of the study relative to the overall risk of bias. For each study, an overall ROB appraisal conclusion was determined based on the responses. Therefore, studies determined to have the lowest possibility for risk of bias for the key questions would be the most reliable studies. Based on the risk of bias

assessment, each study will be classified as Tier1, 2, or 3. Tier 1 studies will be those rated as “definitely low” or “probably low” risk of bias for the key questions, with most of the other ROB questions answered as “definitely low” or “probably low” risk of bias. A Tier 3 study will be a study appraised to be “definitely high” or “probably high” risk of bias for one or more of the key questions and have most of the other questions answered, “definitely high” or “probably high”. Tier 2 studies are those studies that do not meet the requirements for Tier 1 or Tier 3. The algorithm used to combine the answers to the ROB appraisal questions and allocate each study to Tier1, 2, or 3 is presented in the table below.

Tabelle 90: Overview of questions addressed in ROB analysis

Bias Domain	Question
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized? (key question) 2. Was allocation to study groups adequately concealed?
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups? 4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization? (key question) 7. Can we be confident in the outcome assessment? (key question)
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?

Tabelle 91: Explanation of figures for ROB response

Figure	Meaning
++	Definitely Low risk of bias: There is direct evidence of low risk of bias practices (May include specific examples of relevant low risk of bias practices)
+	Probably Low risk of bias: There is indirect evidence of low risk of bias practices OR it is deemed that deviations from low risk of bias practices for these criteria during the study would not appreciably bias results, including consideration of direction and magnitude of bias
- or NR	Probably High risk of bias: There is indirect evidence of high risk of bias practices OR there is insufficient information (e.g., not reported or “NR”) provided about relevant risk of bias practices
--	Definitely High risk of bias: There is direct evidence of high risk of bias practices (May include specific examples of relevant high risk of bias practices)
	Algorithm to combine ROB answers to ROB questions and allocate studies to Tiers
1 (low ROB)	TIER 1: All key questions are scored +/++ AND maximum 1 non-key question is scored - or --

Figure	Meaning
2	TIER 2: study does not meet criteria for TIER 1 or TIER 3
3 (high ROB)	TIER 3: one (or more) key question is scored -/-- OR -/-- for the majority of the non-key questions

Tabelle 92: ROB analysis of (Crebelli et al., 2019)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Mice
	Strain (source):	C57B1/6
	Sex:	Males
	Doses:	28 mg/l equivalent to 5 mg/kg body weight
	Purity (source)	Not given, Sigma–Aldrich
	Dosing Period:	5 weeks
	Route:	oral in drinking water
	Diet:	commercial laboratory animal feed (Rodent Laboratory Feed, Purina®)
	Controls:	MMS, positive control for genotoxicity assays, was administered by intraperitoneal (i.p.) injection at 40 mg/kg body weight for three times at 0, 24 and 45 h, and mice were sacrificed 3 h after last treatment. CCl4, positive control for lipid peroxidation, was given by i.p. injection 3 h before sacrifice at 1500 mg/kg body weight
	Funding source:	The Istituto Superiore di Sanità (ISS) funded by the Minister of Health
	Author conflict of interest:	No
Health Outcome	Endpoints:	Body weight, organ weight, lipid peroxidation, oxidative stress, biochemical changes in liver, cell death, genotoxicity, DNA damage
	Age at assessment:	11-13 weeks
	Number per group and sex:	Six males in treatment group and 8 males in control group

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

	Statistical analysis:	Yes, two-tailed Student's t-test. The correlation between results of manual scoring and flow cytometry analysis of micronuclei in reticulocytes was evaluated by Pearson's correlation.
	Control for litter effects:	NR
	Statistical power:	The limit for statistical significance was set at $P < 0.05$
Results	Tabular form based on studies reported results	No mortality or signs of overt toxicity, no changes in body weight gain, In liver: no increase in lipid peroxidation, oxidative stress, ALT and AST enzymes, apoptotic or necrotic cells, no DNA damage in somatic and testis cells, no increase in cytogenesis in reticulocytes and spleen lymphocytes, slight increase in liver weight, increase in plasma levels, bioconcentration factor of 0.7

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	NR	
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	NR	
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	Yes (+)	
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NR	
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	Yes (+)	
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	Yes (+)	Trace levels also in serum of untreated mice perhaps due to low level contamination of drinking water and/or animal feed (not investigated). Actual doses deviated less than 10% from calculated.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	Yes (+)	

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	Yes (+)	
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	Yes (+)	
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Probably Low risk of bias		

Tabelle 93: ROB analysis of (Kato et al., 2015)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	CrI:CD(SD) (Atsugi Breeding Center, Charles River Laboratories Japan, Inc, Yokohama, Japan)
	Sex:	Male and Female
	Doses:	0, 0.1, 0.5, 2.5 mg/kg/day
	Purity (source)	97% (Exfluor Research Corporation, TX, USA, Lot No. 4103)
	Dosing Period:	Males: 42 days beginning 14 days before mating Females: 14 days prior to mating, throughout gestations and nursing until 5 days after delivery
	Route:	Oral gavage
	Diet:	fed ad libitum with a standard rat diet (CRF-1; Oriental Yeast, Tokyo, Japan) with free access to tap water (Sapporo, Japan).
	Controls:	Vehicle only (0.5% aqueous solution of carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na; Maruishi Pharmaceutical, Osaka, Japan)
	Funding source:	Contract grant sponsor: Health and Labour Sciences Research Grant, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Contract grant numbers: H22-Kenki-Ippan-006, H25-Kenki-Ippan-007 Contract grant sponsor: Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan
	Author conflict of interest:	Not reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Health Outcome	Endpoints:	<p>Repeated Dose Toxicity: Clinical observation, food consumption, body weight, functional observations (Sensorimotor reactivity to visual, tactile, auditory, pain, proprioceptive stimuli, and air righting reflex; Forelimb and hindlimb grip strength; Spontaneous motor activity), urinalysis, haematology, gross necropsy, histopathology</p> <p>Reproductive/Developmental Toxicity: Oestrous cycle, gestational length, copulation index, fertility index, gestation index, live and dead pups, live birth index, sex ratios, general pup appearance and behaviour, viability index on PND 4, gross external and internal observation, corpora lutea and implantation in uterus, implantation index and delivery index.</p>
	Age at assessment:	10 weeks old at beginning of assessment; 42-day treatment
	Number per group and sex:	12
	Statistical analysis:	Kruskal-Wallis test for trend; Mann-Qwhitney U test to compare between dose and control, chi-square test for oestrus cycles, copulation, fertility, gestation indices, histopathological findings with single frade; chi-square two sample or Fisher's exact to compare between control and each dose group; Mean and standard deviations evaluated by the Varletts test for homogeneity of variances.
	Control for litter effects:	The live birth index, neonatal sex ratio, viability index, and body weight of male and female pups were similarly analysed using the litter as the experimental unit. When homogeneity was recognized ($p > 0.05$), a one-way analysis of variance was applied and data without homogeneity ($p \leq 0.05$) were subjected to the Kruskal-Wallis test. If a significant difference was identified ($p \leq 0.10$), the Dunnett's test or the Mann-Whitney test was used for pairwise comparisons between the control and individual treatment groups.
	Statistical power:	All statistical analyses comparing the control and individual treatment groups were conducted using the 5% level of probability as the criterion for significance.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Liver hypertrophy, necrosis, and inflammatory cholestasis reported at 0.5 and 2.5</p> <p>Body weight gain decreased at 2.5 mg/kg/day</p> <p>haematopoiesis in bone marrow decreased, atrophic changes in spleen, thymus and adrenal gland at 2.5 mg/kg/day</p> <p>Decreased spermatid and spermatozoa counts in male reproductive organs, and continuous diestrous in the females at 2.5 mg/kg/day</p> <p>Seven of twelve females receiving 2.5 mg/kg/day died during late pregnancy</p> <p>Authors reports NOAEL for repeated dose toxicity of 0.1 mg/kg/day and 0.5 mg/kg/day for reproductive/developmental toxicity.</p> <p>Four females did not deliver live pups at 2.5 mg/kg/day</p> <p>No reproductive or developmental parameters changed at 0.1 or 0.5 mg/kg/day</p>
---------	--	---

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Exposure groups were adequately randomized
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, lot number, sources were all provided. Exposure was well characterized.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported in detail.
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low ROB		

Tabelle 94: ROB analysis of (H. Zhang et al., 2008)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Weitong Lihua Experimental Animal Central, Beijing, China)
	Sex:	male
	Doses:	0, 5, 10 mg/kg/day
	Purity (source)	> 99% (Sigma-Aldrich, USA)
	Dosing Period:	14 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to food and water
	Controls:	vehicle (0.5 % Tween-20)
	Funding source:	This research was funded by the National Natural Science Foundations of China (20677060 and 20777074) and the Innovation Program of the Chinese Academy of Sciences (KSCX2-SW-128).
	Author conflict of interest:	Not reported
Health Outcome	Endpoints:	Serum and liver triglyceride, absolute and relative liver weights, expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- α and its target genes
	Age at assessment:	Not reported
	Number per group and sex:	10

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Statistical analysis:	Data were analysed using SPSS for Windows 13.0 Software (SPSS, Inc., Chicago, IL) and presented as means with standard errors (mean±SE). Differences between the control and the treatment groups were determined using a one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Ducan multiple range test.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Values of $p < 0.05$ were considered as statistically significant
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Absolute liver weight significantly decreased at 5 and 10 mg/kg/day</p> <p>Relative liver weight significantly increased at 5 and 10 mg/kg/day</p> <p>Serum and liver triglycerides significantly increased at 10 mg/kg/day</p> <p>Cholesterol significantly increased at 10 mg/kg/day</p> <p>Lipid droplet accumulation was observed in the cytoplasm of the hepatocytes of male rats exposed to PFDoDA, and the lipid droplets were larger in the higher dose PFDoDA groups</p> <p>The rough endoplasmic reticulum (rER) was broken and degranulated in the rats that had received 5 or 10 mg/kg/day.</p> <p>At doses of 10 mg /kg/day, the nuclear membranes became irregular and were surrounded by large lipid droplets</p> <p>The expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-α and its target genes, and to a lesser extent PPARγ, was induced by PFDoDA.</p>

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	-	rats were not randomly divided into four groups but were separated into four groups of ten rats each according to mean body weight.
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, and source was provided. Exposure was well characterized.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 3 - High ROB		

Tabelle 95: ROB analysis of (Greaves et al., 2013)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Li et al., 2013 BRAIN REGION DISTRIBUTION AND PATTERNS OF BIOACCUMULATIVE PERFLUOROALKYL CARBOXYLATES AND SULFONATES IN EAST GREENLAND POLAR BEARS (URSUS MARITIMUS)		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Polar Bear
	Strain (source):	NR
	Sex:	Male and female
	Doses:	NA
	Purity (source)	NA
	Dosing Period:	NA
	Route:	NA
	Diet:	NA
	Controls:	NA
	Funding source:	Northern Contaminants Program (Indian and Northern Affairs Canada, to R.J. Letcher)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Author conflict of interest:	NR
Health Outcome	Endpoints:	Brain distribution
	Age at assessment:	NR
	Number per group and sex:	13 males, six females
	Statistical analysis:	<p>Statistical analysis was done using Statistica 8.0 (StatSoft, 2008). For statistical analysis, all quantifiable PFAS concentrations were corrected for extractable lipid content in the samples (i.e., transformed from a wet wt concentration to a lipid wt concentration) and subsequently log₁₀-transformed. Normality was tested using a Shapiro-Wilk's W test, with $\alpha=0.05$. Prior to lipid correction, PFAS concentrations were not normally distributed. Following lipid correction and log₁₀ transformation, the concentrations for the majority of PFASs and PFCAs had a normal distribution. Statistical tests were not performed for PFASs where >50% of the samples were below the MLOQ. For all other compounds, where <50% of the samples were below the MLOQ, those samples below the MLOQ were assigned a lipid-normalized concentration of the MLOQ/3. The choice of MLOQ/3 was considered adequate after concluding that randomly generated values between 0 and MLOQ showed no statistical difference.</p> <p>Correlations between PFAS wet-weight concentrations and lipid content were assessed using product-moment correlative matrices, with $p \leq 0.05$ indicating statistical significance and a Pearson coefficient (r) ≥ 0.50 indicating a strong correlation. Multiple linear regression analysis was performed to test for confounding factors such as sex and age, with $\alpha=0.05$.</p>
	Control for litter effects:	NR
	Statistical power:	See above
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>The transport of PFTrDA was located in all brain regions, with regions that are close to incoming flow of blood, such as pons/medulla, thalamus, and hypothalamus, consistently containing relatively high levels (ranging from 43 to 49 ng/g wet weight) of PFTrDA. While cerebellum, striatum, and frontal, occipital, and temporal cortices, which are comprised in outer brain regions contained relatively lower levels of PFTrDA. When normalised for lipid content PFTrDA concentrations were not significantly ($p > 0.05$) different among brain regions.</p>

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
-------------	----------	----------	-----------

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	NA	
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	NR	
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	+	
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NR	
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	+	
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	NR	
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate and researchers adhered to the study protocol)?	++	
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	+		

Tabelle 96: ROB analysis of (Z. Shi et al., 2010)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Weitong Lihua Experimental Animal Central, Beijing, China)
	Sex:	male
	Doses:	0, 0.02, 0.2, 0.5 mg/kg/day
	Purity (source)	95% (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)
	Dosing Period:	110 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to food and water
	Controls:	vehicle (0.2 % Tween-20)
	Funding source:	This research was supported by the National Natural Science Foundation of China (20837004 and 20777074). We thank Mr. Xin-Wen Zhou (Fudan University, China) for help with MALDI-TOF/TOF mass spectrometry.
	Author conflict of interest:	The authors declare that there are no conflicts of interest.
Health Outcome	Endpoints:	Concentrations of serum progesterone, testes samples were analysed via a 2-DE approach to investigate the alteration of protein expression in the testes, .
	Age at assessment:	3 weeks old at beginning of study
	Number per group and sex:	6
	Statistical analysis:	For the analysis of protein intensity in 2-DE, fold changes were calculated by comparing the control and treatment groups. For serum progesterone level, lipid peroxidation, enzyme activity, and gene expression, the raw data were analysed using SPSS for Windows 13.0 Software (SPSS, Inc., Chicago, IL). All values are expressed as average±S.E.M. Differences between the control and treatment groups were determined by Dunnett's post hoc two-sided t-test described above.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Values of $p < 0.05$ were considered as statistically significant

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

Results	Tabular form based on studies reported results	Serum progesterone levels significantly decreased at 0.2 and 0.5 mg/kg/day Matrix-assisted laser desorption/ionization (MALDI) tandem time of flight (TOF/TOF) mass spectrometry analysis identified 40 expressed proteins that were mainly involved in mitochondrial respiration, oxidative stress, sperm activity, cytoskeleton and intracellular signal transduction. PFDoDA led to decreases in activities of superoxide dismutase (SOD), mitochondrial H-ATPase, cytochrome c oxidase, and an increase in lipid peroxidation in testes.
---------	--	--

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	rats were randomly divided into four groups
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, and source was provided. Exposure was well characterized.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low ROB		

Tabelle 97: ROB analysis of (C. Li et al., 2021)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	rat
	Strain (source):	SD
	Sex:	female
	Doses:	0, 1, 5, and 10 mg/kg
	Purity (source)	No purity mentioned (Sigma–Aldrich (St. Louis, MO))
	Dosing Period:	GD14 to GD21
	Route:	oral gavage
	Diet:	NR
	Controls:	1 control group
	Funding source:	National Natural Science Foundation of China
	Author conflict of interest:	The authors declared that no competing interests exist
Health Outcome	Endpoints:	inhibition of the differentiation of foetal Leydig cells in male pups, anogenital distance, clinical effects, body weight, maternal and pup
	Age at assessment:	GD21
	Number per group and sex:	10 dams/10 pup (male %: 51 ± 2; 48 ± 5; 48 ± 6; 42 ± 4 per dose group respectively)
	Statistical analysis:	All data are expressed as mean ± SEM. One-way ANOVA was used, and then post hoc Dunnett's multiple comparison test were performed to analyse the statistical significance between PTrDA group and the control by GraphPad software version 6 (GraphPad, San Diego, CA).
	Control for litter effects:	

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

	Statistical power:	p < .05, .01, .001 were considered statistically significant.
Results	Tabular form based on studies reported results	significantly reduced the body weight and anogenital distance of male pups at birth at a dose of 10 mg/kg; significantly decreased serum testosterone levels as low as 1 mg/kg; PFTTrDA did not affect foetal Leydig cell number but promoted abnormal aggregation of foetal Leydig cells at doses of 5 and 10 mg/kg; PFTTrDA down-regulated the expression of <i>Insl3</i> , <i>Lhcgr</i> , <i>Scarb1</i> , <i>Star</i> , <i>Hsd3b1</i> , <i>Cyp17a1</i> , <i>Nr5a1</i> , and <i>Dhh</i> as well as their proteins. PFTTrDA lowered the levels of antioxidants (SOD1, CAT, and GPX1), induced autophagy as shown by increased levels of LC3II and beclin1, and reduced the phosphorylation of mTOR

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	++	
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	++	
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	+	
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	NR	
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	+	

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	+
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate and researchers adhered to the study protocol)?	+
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	+	

Tabelle 98: ROB analysis of (Z. Shi, Zhang, et al., 2009)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Weitong Lihua Experimental Animal Central, Beijing, China)
	Sex:	Female
	Doses:	0, 0.5, 1.5, 3 mg/kg/day
	Purity (source)	95% (Sigma-Aldrich)
	Dosing Period:	28 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to food and water
	Controls:	vehicle (0.5 % Tween-20)
	Funding source:	This research was supported by the National Natural Science Foundation of China (20837004, 20777074 and 20677060).
	Author conflict of interest:	The authors declare that there are no conflicts of interest.
Health Outcome	Endpoints:	Body weight, uterus weight, ovary weight, visible signs of toxicity, age at vaginal opening, body weight at vaginal opening, age at first oestrous, body weight at first oestrous, number of proestrus, oestrous, diestrus, serum cholesterol, oestradiol, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Age at assessment:	3 weeks old at beginning of study
	Number per group and sex:	8
	Statistical analysis:	All data were analysed using SPSS for Windows 13.0 Software (SPSS, Inc., Chicago, IL). All values are expressed as mean±SEM. The ratio of ovary or uterus to body weight was calculated to yield relative organ weights. The normality of the data was analysed by means of a Shapiro-Wilk test. Significant differences were analysed using a one-way ANOVA followed by a Dunnett's post hoc two-sided t-test between treatment and control groups. Differences in body weight at VO and first oestrous cycle were analysed by a general linear model, adjusted for age, as previously described [29]. In all experiments, the number of follicles in each stage was obtained by individually totalling the number of primordial, primary, preantral and antral follicles in each section.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Values of $p < 0.05$ were considered as statistically significant
Results	Tabular form based on studies reported results	Significant decrease in body weight at 3 mg/kg/day Significant increase in total serum cholesterol at 3 mg/kg/day Significant decrease in oestradiol at 3 mg/kg/day No significant changes in FSH or LH No abnormal ovarian or uterine structure reported, ovaries of treated rats had normal complement of growing follicles and corpus luteum No significant differences in the number of primordial, primary, preantral or antral follicles in the ovary Altered ovarian expression of genes responsible for cholesterol transport and steroidogenesis, including steroidogenic acute regulatory protein, cholesterol side-chain cleavage enzyme and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase at 3 mg/kg/day

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	rats were randomly divided into four groups

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, and source was provided. Exposure was well characterized.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low ROB		

Tabelle 99: ROB analysis of (H. Zhang et al., 2011)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Weitong Lihua Experimental Animal Central, Beijing, China)
	Sex:	male
	Doses:	0, 0.05, 0.2, 0.5 mg/kg/day
	Purity (source)	95% (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Dosing Period:	110 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to food and water
	Controls:	vehicle (0.2 % Tween-20)
	Funding source:	This research was funded by the National Natural Science Foundations of China (20677060 and 20777074) and the Innovation Program of the Chinese Academy of Sciences (KSCX2-SW-128).
	Author conflict of interest:	Not reported
Health Outcome	Endpoints:	2-D DIGE followed by mass spectrometric analyses of individual protein spots to evaluate potential renal toxicity of PFDODA. NMR-based metabonomic analysis used for lipid and aqueous kidney extracts to determine the metabolite profiles from normal and PFDODA treated rats. iTRAQ-H-LC-MS/MS with 42 internal standards of physiological amino acids and amines was used to detect variations in the profiles of free amino acids in kidneys exposed to PFDODA
	Age at assessment:	Not reported
	Number per group and sex:	6
	Statistical analysis:	Data were analysed using SPSS for Windows 13.0 Software (SPSS, Inc., Chicago, IL) and presented as means with standard errors (mean±SE). Differences between the control and the treatment groups were determined using a one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Duncan multiple range test.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Values of $p < 0.05$ were considered as statistically significant
Results	Tabular form based on studies reported results	79 differentially expressed proteins between the control and the PFDODA treated rats (0.2 and 0.5 mg-dosed groups) were identified, that were mainly involved in amino acid metabolism, the tricarboxylic acid cycle, gluconeogenesis, glycolysis, electron transport, and stress response. NMR-based metabonomic analysis showed an increase in pyruvate, lactate, acetate, choline, and a variety of amino acids in the highest dose group. The profiles of free amino acids in the PFDODA treated groups showed levels of sarcosine, asparagine, histidine, 1-methylhistidine, Ile, Leu, Val, Trp, Tyr, Phe,

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
		Cys, and Met increased markedly in the 0.5 mg dosed group, while homocitrulline, a-aminoadipic acid, b-alanine, and cystathionine decreased

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	-	rats were not randomly divided into four groups
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, and source was provided. Exposure was well characterized.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 3 - High ROB		

Tabelle 100: ROB analysis of (Z. Shi et al., 2013)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Vital River Laboratories Beijing, China)
	Sex:	Male
	Doses:	0, 0.02, 0.2, 0.5 mg/kg/day
	Purity (source)	95% (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)
	Dosing Period:	110 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to a standard diet and pure water
	Controls:	vehicle (0.2 % Tween-20),
	Funding source:	This work was supported by the National Key Basic Research Program of China (973 Program: 2013CB945204) and the National Natural Science Foundation of China (Grant 31025006).
	Author conflict of interest:	The authors declare that there are no conflicts of interest
Health Outcome	Endpoints:	Used prefractionation of tryptic peptide mixtures using self-packed reversed phase C18 columns with titanium dioxide (TiO ₂) and immobilized metal affinity chromatography(IMAC) phosphopeptide enrichment techniques, along with two-dimensional liquid chromatography tandem mass spectrometry (2D-LC MS/MS), the authors analysed the phosphoproteome of normal rat testes and testes after 110 days of PFDODA exposure
	Age at assessment:	The age of the animals at the beginning of the assessment was not reported.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Number per group and sex:	6
	Statistical analysis:	The hypergeometric statistical test and the multiple-test Benjamini and Hochberg FDR correction were adopted to derive over-represented functions.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	A p value of <0.05 was considered statistically significant
Results	Tabular form based on studies reported results	4077 unique phosphopeptides were identified from 1777 proteins with a false discovery rate below 1.0% in the testes of rats exposed to PFDoDA for 110 days. 937 novel phosphorylation sites were discovered in testicular proteins Significant dose related increase in the number of casein kinase 2 kinase-modified peptides. Pathway analysis suggested that the mitogen-activated protein kinase pathway and cell division cycle protein 2 (CDC2) may have contributed to sperm activity and testicular function.

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Exposure groups were adequately randomized
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personnel was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, and source was provided. Exposure was well characterized.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low ROB		

Tabelle 101: ROB analysis of (Z. Shi, Ding, et al., 2009)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Weitong Lihua Experimental Animal Central, Beijing, China)
	Sex:	Male
	Doses:	0, 0.02, 0.05, 0.2, 0.5 mg/kg/day
	Purity (source)	95% (Sigma-Aldrich)
	Dosing Period:	110 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to food and water
	Controls:	vehicle (0.2 % Tween-20),
	Funding source:	This research was supported by the National Natural Science Foundation of China (20777074 and 20677060).
	Author conflict of interest:	The author declares that there are no conflicts of interest
Health Outcome	Endpoints:	Body weight, testis weight, prostate weight, seminal vesicle weight, vas deferens weights, Hormone levels (LH, FSH, testosterone), serum cholesterol levels, insulin levels, ultrastructure of testis, mRNA expression of key genes and proteins in testosterone biosynthesis

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Age at assessment:	3 weeks old at beginning of study
	Number per group and sex:	6
	Statistical analysis:	All data were analysed using SPSS for Windows 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). All values are expressed as means±S.E.M. The ratio of testis, prostate, seminal vesicle, and vas deferens organ to body weight was calculated to yield relative weights. Differences in body weight, relative organ weight, serum hormone concentrations, and expression levels of genes and proteins between the control and treatment groups were analysed by one-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc two-sided t-test.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Values of $p < 0.05$ were considered as statistically significant
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Body weights were significantly decreased at 0.5 mg/kg/day</p> <p>No significant changes were reported in any other organ weights.</p> <p>Serum levels of testosterone significantly decreased at 0.2 and 0.5 mg/kg/day</p> <p>Cast-off cells were observed in some seminiferous tubules in testes exposed to 0.5mgkg/day. Significantly decreased protein levels of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and cholesterol side-chain cleavage enzyme (P450scc), mRNA levels of insulin-like growth factor I (IGF-I), insulin-like growth factor I receptor (IGF-IR), and interleukin 1 (IL-1) in rat testes were reported at 0.2 mg/kg/day and 0.5 mg/kg/day.</p>

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	-	Exposure groups were not reported to be randomized
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, and source was provided. Exposure was well characterized.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 3 - High ROB		

Tabelle 102: ROB analysis of (Z. Shi et al., 2007)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Weitong Lihua Experimentary Animal Central, Beijing, China)
	Sex:	Male
	Doses:	0, 1, 5, 10 mg/kg/day
	Purity (source)	95% (Sigma-Aldrich)
	Dosing Period:	2 weeks
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to food and water

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Controls:	vehicle (0.2 % Tween-20),
	Funding source:	This research was supported by the National Natural Science Foundation of China (20677060) and the Innovation Program of the Chinese Academy of Sciences (KSCX2-SW-128).
	Author conflict of interest:	Not reported
Health Outcome	Endpoints:	Body weight, testis weight, Hormone levels (LH, FSH, testosterone), serum cholesterol levels, ultrastructure of testis, mRNA expression of genes involved in cholesterol transport and steroidogenesis
	Age at assessment:	The age of the animals at the beginning of the assessment was not reported.
	Number per group and sex:	10
	Statistical analysis:	All data were analysed using SPSS for Windows 13.0 Software (SPSS, Inc., Chicago, IL). All values are expressed as mean \pm SEM. The ratio of testis organ to body weight was calculated to yield relative testis weights. Body weight and relative weight of testis were analysed using one-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc two-sided t-test. Differences in testis weight, serum hormone concentrations, and gene expression levels between the treatment and control groups were analysed using a general linear model. Body weight was used as a covariant factor in analysis of these indicators. Dunnett's post hoc two-sided t-test was used to confirm difference between the control and treatment group
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	A probability (p) of less than 0.05 was chosen as the limit for statistical significance.
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Body weights were significantly decreased at 5 and 10 mg/kg/day</p> <p>Testis weights were significantly decreased at 10 mg/kg/day</p> <p>Relative testis weights were significantly increased at 10 mg/kg/day</p> <p>Serum levels of testosterone significantly decreased at 5 and 10 mg/kg/day</p> <p>Serum luteinizing hormone significantly decreased at 10 mg/kg/day</p> <p>Oestradiol levels significantly decreased at 5 mg/kg/day</p> <p>Leydig cells, Sertoli cells, and spermatogenic cells from rats that received 5 or 10 mg PFDoDA/kg/day, exhibited apoptotic features including dense irregular nuclei,</p>

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
		condensed chromatin, ill-defined nuclear membranes, and abnormal mitochondria. Significant declines in mRNA expression of several genes involved in cholesterol transport and steroid biosynthesis at doses of 5 and 10 mg PFDoDA/kg/day Total serum cholesterol significantly increased at 10 mg/kg/day

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	-	Exposure groups were not reported to be randomized
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, and source was provided. Exposure was well characterized.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 3 - High ROB		

Tabelle 103: ROB analysis of (H. Liu et al., 2016)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Vital River Laboratories Beijing, China)
	Sex:	Male
	Doses:	0, 0.05, 0.2, 0.5 mg/kg/day
	Purity (source)	95% (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA)
	Dosing Period:	110 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to a standard diet and pure water
	Controls:	vehicle (0.2 % Tween-20),
	Funding source:	This work was supported by the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (XDB14040202) and the National Natural Science Foundation of China (Grants Nos. 31320103915, 21277143 and 21377128).
	Author conflict of interest:	Not reported
Health Outcome	Endpoints:	2-D DIGE followed by mass spectrometric analyses of rat liver both with and without chronic PFDODA exposure to investigate potential mechanism of hepatotoxicity.
	Age at assessment:	The age of the animals at the beginning of the assessment was not reported.
	Number per group and sex:	10

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Statistical analysis:	For quantitative real-time PCR data and western blot analyses, statistical significance was determined using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Duncan's multiple range test (SPSS for Windows 17.0 Software, Inc., Chicago, IL, USA). Data are presented as means with standard errors (mean ± SE).
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	A p value of <0.05 was considered statistically significant
Results	Tabular form based on studies reported results	73 involved in lipid metabolism, inflammation, stress response and other functions were identified. Six significantly changed proteins (CTE1, MTE1, HADHA, ECH1, ALDH2 and CPS1) were found to be regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPAR α). induction of oxidative stress by PFDoDA exposure was indicated via antioxidant enzyme activity assays of superoxide dismutase and glutathione peroxidase and the content of thiobarbituric acid-reactive substances in the liver. Reactive oxygen species (ROS) content in rat hepatocytes was significantly increased in PPAR α knockdown groups, consistent with the PPAR α antagonist and agonist treated groups.

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Exposure groups were adequately randomized
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	test substance purity, and source sources was provided. Exposure was well characterized.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low ROB		

Tabelle 104: ROB analysis of (Xin et al., 2022)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Xin et al. Effects of perfluoroundecanoic acid on the function of Leydig cells in adult male rats. Toxicology and Applied Pharmacology 439 (2022) 115903, 2022		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague-Dawley
	Sex:	male
	Doses:	0 (control group, corn oil), 0.1, 0.5, 1 or 5 mg/kg bw/day
	Purity (source)	not stated; Aladdin (Bay City, MI)
	Dosing Period:	28 days
	Route:	oral gavage
	Diet:	not specified; at libitum.
	Controls:	vehicle (corn oil)
	Funding source:	NSFC (81730042 to R.S.G, and 81901467 to Y.W).
	Author conflict of interest:	The authors declared that no competing interests exist.
Health Outcome	Endpoints:	serum testosterone levels, Leydig cell (LC) number and LC function

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
	Age at assessment:	56 days	
	Number per group and sex:	10 male/dose	
	Statistical analysis:	Data were presented as Mean \pm SEM (standard errors). The one-way ANOVA followed by post hoc Dunnett's multiple comparisons was used to compare the difference between the PFUnA group and the control group.	
	Control for litter effects:	not stated	
	Statistical power:	not specified;	
Results	Tabular form based on studies reported results	PFUnA significantly reduced serum testosterone levels as low as 0.5 mg/kg. PFUnA markedly decreased Leydig cell number as low as 0.1 mg/kg	
ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study			
Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	+++ yes	
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	NR	not specified
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	+++ yes	
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NR	not specified
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	+	
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	+++	gavage
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++ yes	the results are described in sufficient detail
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	+ yes	

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate and researchers adhered to the study protocol)?	+	yes
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Definitely Low risk of bias: There is direct evidence of low risk of bias practices (May include specific examples of relevant low risk of bias practices)		

Tabelle 105: ROB analysis of (Ding et al., 2009)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague-Dawley (Weitong Lihua Experimental Animal Central, Beijing, China)
	Sex:	Male
	Doses:	0, 0.02, 0.05, 0.2, 0.5 mg/kg/day
	Purity (source)	95% (Sigma Aldrich, St. Louis, MO)
	Dosing Period:	110 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	Type of food and source not reported (access to food and water ad libitum)
	Controls:	Negative controls were used; however, treatment of controls (vehicle or untreated) was not specified.
	Funding source:	This work was funded by the National Natural Science Foundation of China (20837004 for J.D., and 20825520 for H.T., respectively) and we acknowledge partial financial supports from the National Basic Research Program of China (2009CB118804 for Y.W.). We also thank Mr. Hang Zhu of Wuhan Institute of Physics and Mathematics for modifying the MatLab scripts used for color-coding the coefficient plots.
	Author conflict of interest:	No conflict-of-interest statement was included in study.
Health Outcome	Endpoints:	Histopathology of liver slices, food consumption, body weight, liver weight, clinical chemistry for T-Bil, TBA, ALP, ALB, CK, BUN, Cr, TG, LDL-C, and glucose.; NMR Spectroscopy of Serum and Liver Tissue
	Age at assessment:	Not reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Number per group and sex:	10
	Statistical analysis:	Values were reported as means (standard error (SE)). Statistical differences were determined by one-way ANOVA multiple range test.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Statistical significance was indicated with * to state $p < 0.05$.
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Body weights were significantly decreased at 0.5 mg/kg/day</p> <p>Liver weight were significantly increased at all doses. Relative liver to body weight ratios were significantly increased at all doses.</p> <p>Lipid droplets and widespread disintegrated cell systems were observed in the 0.05-, 0.2-, and 0.5-dosed groups, and the lipid droplets were larger in the high-dosed compared to the low-dosed groups</p> <p>Hydrophic degeneration and steatosis was observed at 0.2 and 0.5 mg/kg/day, as well as swollen and vacuolated hepatocytes with the largest karyons in the 0.5-dosed group</p> <p>Significant increases in the levels of TBA, ALP, BUN, and Cr were detected for the groups receiving a dosage of 0.2 and 0.5, significant increases in the levels of T-Bil were observed in the 0.5-dosed group.</p> <p>The concentrations of CK were significantly increased in the 0.02- and 0.05 dose groups</p> <p>Concentrations of LDL-C were significantly decreased in the 0.02- and 0.05-dosed groups and the levels of TG decreased significantly in the 0.05-, 0.2- and 0.5-dosed groups.</p> <p>No significant changes were observed in the levels of ALT, AST, HDL-C, and T-CHO in the dosed groups</p> <p>NMR-based metabonomics results for both liver tissues and serum demonstrated PFDoDA exposure led to hepatic lipidosis characterized by a severe elevation in hepatic triglycerides and a decline in serum lipoprotein levels.</p> <p>Results of transcriptomic changes induced by PFDoDA corroborated these results with changes in gene transcript levels associated with fatty acid homeostasis.</p>

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	+	The rats were randomly assigned to dose groups; however, the randomization method was not reported.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported; however, the lack of allocation concealment at study start is not expected to appreciably bias results
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were identical across all treated groups; however, the authors did not report on however the control animals were dosed (vehicle or diet only).
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	+	Not reported, but lack of adequate allocation concealment was not expected to appreciably bias results for this study
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	Outcome data was reported completely
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	Yes, the test substance purity and source were reported
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes, all methods and assays used were well reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	None identified
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 106: ROB analysis of (Chen et al., 2019)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague-Dawley (Shanghai laboratory Animal Center, Shanghai, China)
	Sex:	Male

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Doses:	0, 5, 10 mg/kg/day
	Purity (source)	Purity not reported (J&K Scientific Ltd. Beijing, China)
	Dosing Period:	daily for 14 days
	Route:	oral gavage
	Diet:	Not reported
	Controls:	The study included an untreated control group; however, the authors did not state if the rats in the control group were gavaged with the vehicle only.
	Funding source:	Supported by NSFC (81730042 to R.S.G., 81701426 to X.L.G., 81601264 to X.H.L.) and Health and Family Planning Commission of Zhejiang Province (2017KY483 to X.H.L., 2018KY523 and 2017KY473 to X.L.G., 11-CX29 to R.S.G.) as well as Zhejiang Provincial NSF (LY15H310008 to R.S.G.).
	Author conflict of interest:	The authors declare no competing financial interest.
Health Outcome	Endpoints:	body weight, testis weight, Serum testosterone; serum LH and FSF, Leydig and Sertoli cell number, gene and protein expression, Leydig cell proliferation
	Age at assessment:	Post-natal day 21 through 35
	Number per group and sex:	8
	Statistical analysis:	The mean \pm standard errors (SE) were used for data presentation. Statistical analysis was performed using GraphPad Prism (version 6, GraphPad Software, San Diego, CA) with one-way ANOVA followed by ad-hoc Dunnett's multiple comparison.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	The P <0.05 was considered a significant difference.
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Body weight and testis weight were both significantly decreased at 10 mg/kg/day on day 14 of treatment. Levels of testosterone, LH and FSH were significantly decreased at 5 and 10 mg/kg/day on day 14 of treatment.</p> <p>No significant treatment related changes in Leydig or Sertoli cell number.</p> <p>In Leydig cells, PFDoDA down-regulated the expression of Lhcgr and Cyp11a1 at doses of 5 and 10 mg/mg, and Scarb1, Star, Cyp17a1, and Hsd11b1 at 10 mg/kg without affecting Hsd3b1, Hsd17b3, and Nr5a1. PFDoDA did not affect the expression of Sertoli cell genes</p> <p>In Leydig cells, PFDoDA decreased LHCGR, SCARB1,</p>

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

STAR, CYP11A1, CYP17A1, and HSD11B1 levels. PFDoDA decreased CYP11A1 at doses of 5 and 10 mg/kg and HSD11B1 level at 10 mg/kg and had no effect on SOX9 intensity at both doses.
No significant effect on the proliferative capacity of Leydig cells was reported in treated rats.

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	+	The randomization procedures were not noted; however, the authors state the rats were randomly divided into three groups.
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported; however, the lack of allocation concealment at study start is not expected to appreciably bias results
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were identical across all study groups.
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	+	Not reported, but lack of adequate allocation concealment was not expected to appreciably bias results for this study
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	Outcome data was reported completely
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	-	The test substance purity, Lot number and CAS number were not reported. The treatment of the control animals was not reported (e.g., vehicle control, diet only)
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes, all methods and assays used were well reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	None identified

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

Overall Risk of Bias
Appraisal for study: Tier 3 - High Risk of Bias

Tabelle 107: ROB analysis of (H. Zhang et al., 2013)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

Reference, Animal model, dosing	Species:	Rat
	Strain (source):	Sprague Dawley (Weitong Lihua Experimental Animal Central, Beijing, China)
	Sex:	male
	Doses:	0, 0.2, 0.5 mg/kg/day
	Purity (source)	Not reported (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)
	Dosing Period:	110 days
	Route:	Oral gavage
	Diet:	ad libitum access to food and water
	Controls:	vehicle (0.2 % Tween-20)
	Funding source:	This work was supported by the National Key Basic Research Program of China (973 Program: 2013CB945204) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No. 31025006).
	Author conflict of interest:	The author declares that there are no conflicts of interest.
Health Outcome	Endpoints:	used TiO ₂ -based phosphopeptide enrichment coupled with LC-MS/MS analysis to identify phosphopeptides in rat livers that were influenced by PFDoDA treatment.
	Age at assessment:	Not reported
	Number per group and sex:	6
	Statistical analysis:	None reported
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Not applicable

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

Results	Tabular form based on studies reported results	total of 1443 unique phosphopeptides from among 769 phosphoproteins identified in normal and PFDODA-treated rat livers, 849 unique phosphorylation sites were also identified. Of these sites, 143 were considered to be novel phosphorylation sites. Many phosphoproteins were found to be associated with hepatic injuries and diseases, such as hepatotoxicity, regeneration, fatty liver, neoplasms and carcinoma. Furthermore, 25 of the identified phosphoproteins were found to be related to glycogen synthase kinase-3 (GSK3), either directly or indirectly. Western blot and qPCR results suggested that chronic PFDODA exposure inhibited insulin signal pathways and that inhibition of GSK3 might contribute to the observed increases of lipid levels in the liver.
---------	--	--

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	-	rats were not randomly divided into four groups
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported but lack of concealment should not produce significant bias
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were reported to be identical across study groups
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	-	Blinding of research personal was not reported
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	All outcome data was reported including statistical analysis results and standard deviations.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	-	test substance purity was not reported, only the source was provided.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	All methods and results were reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	No other threats to internal validity were noted
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 3 - High ROB		

Tabelle 108: ROB analysis of (Yan et al., 2021)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	rats
	Strain (source):	Sprague-Dawley (Shanghai Laboratory Animal Center (Shanghai, China).
	Sex:	male
	Doses:	0, 1, 5, and 10 mg/kg/day
	Purity (source)	not stated
	Dosing Period:	from postnatal day (PND) 35 to PND 56. In total 21 day
	Route:	orally (gavage)
	Diet:	not reported
	Controls:	vehicle (corn oil)
	Funding source:	NSFC (81730042 to R.S.G, and 81901467 to Y.W)
	Author conflict of interest:	The authors declared that no competing interests exist.
Health Outcome	Endpoints:	mortality and morbidity, body weights, serum T and E2 concentrations ,serum LH and FSH concentrations Leydig cell number, Leydig cell steroidogenesis-related gene expression, autophagy in the testis.
	Age at assessment:	PND 35
	Number per group and sex:	9 male rats/group
	Statistical analysis:	All data are expressed as mean ± standard error (SEM). One-way ANOVA was used, and then post hoc multiple comparisons of Dunnett's test were used to analyse the statistical significance by GraphPad (GraphPad, San Diego, CA). P <0.05, 0.01, and 0.001 was considered statistically significant.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Control for litter effects:	not specified
	Statistical power:	statistical significance :P <0.05, 0.01, and 0.001 was considered statistically significant.
Results	Tabular form based on studies reported results	Serum testosterone and luteinizing hormone levels were remarkably reduced by PFUnDA at ≥ 1 mg/kg while serum follicle-stimulating hormone levels were lowered at 5 and 10 mg/kg. PFUnDA down-regulated the expression of Lhcgr, Scarb1, Star, Cyp11a1, Hsd3b1, Cyp17a1, Hsd17b3, Hsd11b1, Insl3, Nr5a1, Fshr, Dhh, Sod1, and Sod2 and their proteins in the testis and the expression of Lhb and Fshb in the pituitary. PFUnDA reduced Leydig cell number at 5 and 10 mg/kg. PFUnDA induced oxidative stress and increased autophagy.

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Rats were randomly divided into 4 groups (9 animals in each group) : 0, 1, 5, and 10 mg/kg/day PFUnDA
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	NR	
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	NR	
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	Rats were exposed orally by gavage to PFUnDA (dissolved in corn oil) was dosed daily from PND 35 to PND 56 by gavage with vehicle (corn oil) or different doses of PFUnDA. PFUnDA was administered in corn oil (2.5 ml vehicle/kg body weight). The dosing period from PND 35 to PND 56 covers the pubertal LC development.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	Appropriate methods were used to measure selected endpoints.
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Definitely Low risk of bias: There is direct evidence of low risk of bias practices (May include specific examples of relevant low risk of bias practices)		

Tabelle 109: ROB analysis of (Feng et al., 2017)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	mice
	Strain (source):	ICR (Oriental Bio Service Inc. (Nanjing, Jiangsu, China).
	Sex:	female
	Doses:	0, 50, 200, 500 mg/kg/day
	Purity (source)	98% (Sigma-Aldrich, CAS#29420-49-3; St. Louis, Missouri)
	Dosing Period:	Gestation day 1 though 20
	Route:	Oral gavage
	Diet:	free access to food and water,
	Controls:	Controls received an equivalent volume of vehicle (0.1% carboxymethyl cellulose).
	Funding source:	National 973 Program (2014CB943303 and 2014CB943301), the National Natural Science Foundation (81471157 and 81671253).
	Author conflict of interest:	The authors declare that there are no conflicts of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported herein
Health Outcome	Endpoints:	Perinatal growth and development, puberty onset and oestrous cycle, ovarian and uterine morphology, dam and offspring hormone measurement,
	Age at assessment:	PND 1 through 60

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Number per group and sex:	30
	Statistical analysis:	All statistical analyses were performed using SPSS software, version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Differences among means were analysed using 1-/2-factor ANOVA followed by Bonferroni's post hoc analysis.
	Control for litter effects:	The pups were born by natural delivery and housed in the same cages with their dams under the same laboratory conditions. On postnatal day (PND) 21, all offspring were weaned. Female offspring were transferred to other cages (2–4 per cage). Male offspring were used in other experiments.
	Statistical power:	P<.05 and P<.01 were considered statistically significant
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>statistically significant reductions of total T3, total T4, and free T4 (reduced 17, 21, and 12%, respectively, relative to control at 200 mg/kg-day and reduced 16, 20, and 11%, respectively, relative to control at 500 mg/kg bw·d) on GD 20 at doses of 200 and 500 mg/kg bw·d</p> <p>Decreased total T3 and total T4 in the female offspring on post-natal days (PNDs) 1, 30, and 60 in offspring gestationally exposed to PFBS at the same doses. Significantly increased thyroid-stimulating hormone (TSH) was reported in dams and pubertal (PND 30) offspring (21 and 14% relative to control at 200 mg/kg bw·d, respectively) exposed gestationally to PFBS. The female offspring exposed to 200 and 500 mg/kg bw·d in utero exhibited significantly decreased perinatal body weight and delayed eye opening compared to control offspring.</p> <p>Significantly delayed vaginal opening and first oestrus, as well as significantly prolonged dioestrus in female offspring exposed to 200 and 500 mg/kg bw·d in utero. In pubertal and adult offspring exposed to 200 and 500 mg/kg bw·d in utero significant decreases in serum oestrogen (E2) and progesterone (P4) levels were reported with the elevation of luteinizing hormone levels.</p>

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	animals were randomly assigned to experimental groups
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Concealment was not reported but is not expected to increase the risk of bias significantly

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	experimental conditions were identical
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	++	Research personnel were blinded to the study group
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	outcome data were reported completely with attrition or exclusion
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes, test substance purity and source were reported and methods for exposure were clear.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	There were no other threats to internal validity
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 110: ROB analysis of (X. Cao et al., 2020)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Mice
	Strain (source):	ICR (Oriental Bio Service, Inc; Nanjing, Jiangsu, China)
	Sex:	Female
	Doses:	0, 50, or 200 mg/kg/day
	Purity (source)	98% (Sigma-Aldrich Company; St. Louis, MO.
	Dosing Period:	14 days
	Route:	Oral gavage

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Diet:	Animals had free access to food and water however, diet supplier was not reported.
	Controls:	vehicle control group received 0.9% saline
	Funding source:	This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81671253), Jiangsu provincial Natural Science Foundation of China (BE2016765).
	Author conflict of interest:	The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.
Health Outcome	Endpoints:	<p>PFBS in orbital blood</p> <p>Measurement of follicle-stimulating hormone (FSH), testosterone (T), oestrogen (E2), progesterone (P4), luteinizing hormone (LH), triiodothyronine (tT3) and total thyroxine (tT4) using commercial enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kits (Uscn Life Science, Inc., Houston, TX, USA) according to the manufacturer's instructions</p> <p>Number of follicles in ovaries (primordial, primary, secondary, early antral, antral, atretic follicles) were counted in every 6th section for a total number of follicles in each ovary.</p> <p>Immuno-staining of ovaries</p> <p>Western blot</p> <p>total RNA</p>
	Age at assessment:	Not reported
	Number per group and sex:	Not reported
	Statistical analysis:	The group data were expressed as the means \pm standard error (SE). All statistical analyses were performed using SPSS software, version 16.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). Differences among means were analysed using one/two-factor analysis of variance (ANOVA) followed by Bonferroni post hoc analysis.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Differences at $P < 0.05$, $P < 0.01$ were considered statistically significant.
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>AT 24 h after the last administration, the levels of serum PFBS in control, 50, and 200 mg/kg/day mice were 0.59 ± 0.11 ng/ml, 10.81 ± 1.91 ng/ml and 46.46 ± 6.90 ng/ml, respectively</p> <p>200 mg/kg/day significantly decreased the levels of serum total triiodothyronine and thyroxine, which depended on the activation of peroxisome proliferator-activated receptor α (PPARα)</p> <p>200 mg/kg/day significantly decreased the numbers of secondary follicles, early antral follicles, and antral</p>

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

		<p>follicles</p> <p>200 mg/kg/day significantly decreased levels of Akt, mTOR and p70S6K phosphorylation in ovarian granular cells and cumulus cells, which suppressed the proliferation of these cells and enhanced autophagic death of granular cells and cumulus cells.</p> <p>200 mg/kg/day significantly reduced the levels of serum oestradiol and progesterone with a low expression of the steroidogenic genes Star and P450scc in ovarian tissues.</p>
--	--	---

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	NR	Randomization of the dose groups was not reported by the authors
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported; however, the lack of allocation concealment at study start is not expected to appreciably bias results
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	Experimental conditions were identical across all study groups.
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	+	Not reported, but lack of adequate allocation concealment was not expected to appreciably bias results for this study
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	Outcome data was reported completely
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	Test substance purity and source were reported
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	Yes, all methods and assays used were well reported
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and	++	None identified

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study	
	researchers adhered to the study protocol)?
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 2

Tabelle 111: ROB analysis of (NTP, 2022)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study	
Reference, Animal model, dosing	Species: Rat
	Strain (source): Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) (Harlan Laboratories, Inc., Indianapolis, IN, now part of Envigo, Inc.)
	Sex: Male and female
	Doses: 0, 62.6, 125, 250, 250, 500, 1000 mg/kg/day (one half dose administered twice per day)
	Purity (source) >97% (Lot 15414TE; Sigma Aldrich; St. Louis, MO)
	Dosing Period: 7 days per weeks for 28 days
	Route: Oral gavage administered in deionized water with 2% Tween 80 at one half dose twice daily.
	Diet: NTP-2000 irradiated wafer (Zeigler Brothers, Inc., Gardners, PA), available ad libitum; changed weekly. Tap water (City of Columbus municipal supply) via automatic watering system (Edstrom Industries, Waterford, WI), available ad libitum
	Controls: vehicle control
	Funding source: National Toxicology Program
	Author conflict of interest: The interpretive conclusions presented in the Toxicity Study Reports are based only on the results of these NTP studies.
Health Outcome	Endpoints: Observed twice daily; animals were weighed, and clinical findings were recorded on day 1, weekly thereafter, and at the end of the study. Necropsies were performed on all rats. Organs weighed were right adrenal gland, heart, right kidney, liver, lung, spleen, right testis, thymus, thyroid gland, and uterus/cervix/vagina. Blood was collected from the abdominal aorta of all rats at the end of the studies for haematology and

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

		<p>clinical chemistry. Haematology and clinical chemistry analysis Complete histopathology was performed on rats in the 0, 500, and 1,000 mg/kg per day groups. In addition to gross lesions and tissue masses, the following tissues were examined to a no-effect level: adrenal gland, bone with marrow, brain, clitoral gland, epididymis, oesophagus, eyes, Harderian gland, heart, large intestine (cecum, colon, rectum), small intestine (duodenum, jejunum, ileum), lung, lymph nodes (mandibular and mesenteric), mammary gland, parathyroid gland, pituitary gland, preputial gland, prostate gland, salivary gland, seminal vesicle, skin, stomach (forestomach and glandular), trachea, urinary bladder, and uterus. The bone marrow, kidney, liver, nose, ovary, pancreas, spleen, testes, thymus, and thyroid gland were examined in all dose groups. Blood was collected from the abdominal aorta of all rats at the end of the study and analysed for testosterone levels. Spermatid and sperm samples were collected from 0, 125, 250, and 500 mg/kg per day males at study termination. The following parameters were evaluated: spermatid heads per testis and per gram testis, and epididymal spermatozoal motility and concentration. The left cauda, left epididymis, and left testis were weighed. Vaginal samples were collected for 16 consecutive days prior to the end of the study from females in the 0, 125, 250, and 500 mg/kg per day groups for vaginal cytology evaluations. The percentage of time spent in the various oestrous cycle stages and oestrous cycle length were evaluated.</p>
	Age at assessment:	10 to 11 weeks. On receipt, rats were approximately 6 to 8 weeks old. Animals were quarantined for 14 (males) or 15 (female) days.
	Number per group and sex:	10
	Statistical analysis:	<p>The Fisher exact test, Organ and body weight data, which historically have approximately normal distributions, were analysed with the parametric multiple comparison procedures of Dunnett and Williams. Haematology, clinical chemistry, hormones, oestrous cycle length, number of oestrous cycles, parent compound, spermatid, epididymal spermatozoal, hepatic enzymes, and hepatic gene expression data, which have typically skewed distributions, were analysed using the nonparametric multiple comparison methods of Shirley (as modified by Williams) and Dunn. Jonckheere's test was used to assess the significance of the dose-related trends and to determine whether a trend-sensitive test (Williams' or Shirley's test) was more appropriate for pairwise comparisons than a test that does not assume a</p>

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
		monotonic dose-related trend (Dunnett's or Dunn's test). a procedure based on the overall proportion of affected animals, was used to determine significance.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	To maintain the overall significance level at 0.05, the trend as well as the pairwise differences from the vehicle control group were declared statistically significant if $p \leq 0.025$.
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>All male rats and 8 of the 10 female rats in the high dose group died.</p> <p>The reported reductions in rat total T3 were up to 57% (male) and 43% (female), in free T4 up to 86% (male) and 77% (female), and in total T4 up to 97% (male) and 71% (female). Thyroid gland weight, thyroid histopathology, and TSH levels were not changed after 28 days of PFBS exposure in male or female rats at doses up to 1,000 mg/kg-day</p> <p>Significantly increased absolute and relative right kidney weights in male rats at 500 mg/kg bw-d, and relative kidney weights in female rats at all tested PFBS doses (≥ 62.6 mg/kg bw-d).</p> <p>Significantly increased absolute and relative liver weights in males at doses of 125 and 62.6 mg/kg bw-d and greater, respectively, and females at doses of 250 and 125 mg/kg bw-d and greater, respectively.</p> <p>Significantly increased incidence of hepatocellular hypertrophy was reported in male (≥ 125 mg/kg bw-d) and female (≥ 500 mg/kg bw-d) rats.</p> <p>Significantly increased cytoplasmic alteration of hepatocytes was observed in these rats (male and female at ≥ 500 mg/kg bw-d).</p>

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Animals were distributed randomly into groups of approximately equal initial mean body weights and identified by tail tattoo.
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Concealment was not reported but is not expected to increase the risk of bias significantly
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	++	experimental conditions were identical
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the	+	Blinding of personnel was not reported by the study was conducted in compliance with Food and Drug

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
	study group during the study?		Administration Good Laboratory Practice Regulations.
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	outcome data were reported completely with attrition or exclusion
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes, test substance purity and source were reported and methods for exposure were clear.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	There were no other threats to internal validity
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 112: ROB analysis of (Conley et al., 2021)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rats
	Strain (source):	Sprague-Dawley rats (CrI:CD(SD))
	Sex:	female
	Doses:	One block of 30 dams: water vehicle, 10, 30, 62.5, 125, or 250 mg/kg HFPO-DA from GD8-PND2; Two blocks of 15 dams each: 0 (n=3), 1, 3, 10, 30, 62.5, or 125 mg/kg HFPO-DA (n=2 per treatment group) from GD17-21
	Purity (source)	HFPO-DA ammonium salt (CAS:62037-80-3; Product No.: 2122-3-09; Lot: 00005383) purchased from SynQuest Laboratories (Alachua, FL, USA). HFPO-DA purity was 100% as determined by the supplier via perchloric acid titration.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Dosing Period:	One block of 30 dams from Gestational Day 8 – PND2 (PND0 = day of parturition). Two blocks of 15 dams each from GD17-GD21.
	Route:	oral gavage
	Diet:	NIH07 Rat Chow and filtered (5µm) municipal tap water (Durham, NC) ad libitum.
	Controls:	water
	Funding source:	This work was supported by the U.S. Environmental Protection Agency Office of Research and Development Chemical Safety for Sustainability Research Action Plan.
	Author conflict of interest:	The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.
Health Outcome	Endpoints:	Evaluation of neonatal effects (GD 8 – PND 2): maternal body weight, neonatal serum analysis, maternal liver weight, maternal liver collected for RNA extraction and HFPO-DA concentration, and uterine implantation sites scored. Time of pup delivery was recorded, pups counted, and whole litter weight recorded beginning GD22 (i.e., PND0). Pup Anogenital distance measured, pup liver HFPO-DA concentration, and pup liver weight; Evaluation GD17-GD21: Maternal weight gain during dosing, clinical chemistry of maternal serum, reproductive output, maternal liver weight, collected maternal and foetal liver mRNA, and measured maternal and foetal serum and liver HFPO-DA concentrations were evaluated in all dams from both blocks, except for foetal serum levels which were only evaluated in one block. PPAR signalling pathways were determined using foetal (GD21), neonatal (PND0), and maternal (GD21) livers and glucose metabolism was determined using foetal and neonatal livers by utilizing 84 target genes associated with each endpoint.
	Age at assessment:	90 days old
	Number per group and sex:	Evaluation of neonatal effects: One block of 30 dams (n = 5 for each for each) exposed to 0, 10, 30, 62.5, 125, or 250 mg/kg HFPO-DA at gestational day (GD) 8 - postnatal day (PND) 2. Evaluation of foetal and maternal effects during gestation (GD17-21): Two blocks of 15 dams per block were dosed once daily with water vehicle (n = 3) or 1, 3, 10, 30, 62.5, or 125 mg/kg HFPO-DA (n = 2 per treatment). Total sample sizes

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

		<p>were n = 6 for vehicle control and n = 4 for HFPO-DA treated dams.</p>
	<p>Statistical analysis:</p>	<p>All values are reported as mean ± standard error of the mean (SEM) and all statistical comparisons were conducted at $\alpha = 0.05$ significance level except for RT-qPCR gene expression which identified significantly altered genes at both $\alpha = 0.01$ and $\alpha = 0.001$ using analysis of variance (ANOVA), followed by pairwise comparison at $\alpha = 0.05$ to determine differences of treatment compared to control for significant genes. Data were log₁₀-transformed and treatment effects were identified by ANOVA using the PROC GLM statement in SAS (v.9.4, SAS Institute, Cary, NC, USA) and pairwise comparison versus control was performed using the least squares means (LSMEANS) statement using the PDIF option. For all foetal and neonatal data, litter means were used as the statistical unit to account for the nested effects of individuals within litters. Pup liver glycogen accumulation grades were analysed by non-parametric Kruskal-Wallis test following by Mann-Whitney U test for pairwise J.M. Conley et al. Environment International 146 (2021) 1062044 comparison to control using GraphPad Prism v8.2.1 (GraphPad, Inc., La Jolla, CA, USA). GraphPad Prism was used to generate all figures and to conduct sigmoidal dose–response curve analyses. Maternal and foetal/neonatal liver gene expression data were analysed using the comparative cycle threshold (CT) method. Melt curve analyses were conducted for all genes at all doses, and any well not displaying a clear peak was assigned a CT value of 35. This is critical for the evaluation of genes that are typically unexpressed in control liver, but are upregulated as a result of exposure. Delta CT values were calculated using the equation $2^{-\Delta\Delta C T}$ and normalized to the mean CT value of the appropriate housekeeping genes for each tissue and gene array. We selected housekeeping genes that did not display a significant treatment effect of HFPO-DA exposure (GD21 foetal liver = Actb, B2m, Hprt1, Rplp1; GD21 maternal liver = Actb, Hprt1, Rplp1; PND0 neonatal liver = Actb, Hprt1). Delta CT values were then converted to foldinduction by dividing the treated replicate delta CT by the mean delta CT of the control replicates for each gene. Fold induction values were log₁₀ transformed prior to ANOVA. We previously examined PPAR target genes in foetal and maternal livers from GD14-18 HFPO-DA</p>

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

		<p>exposure (Conley et al. 2019) and hypothesized that GD17-21 exposure would display similar alteration of the same genes. As such, we analysed the foetal and maternal PPAR genes from a single block (n = 3 for control, n = 2 per treatment) of GD17-21 exposure with the GD14-18 data using two-way ANOVA with dose and exposure interval as independent variables. Fatal and pup body weights were analysed using litter size as a covariate within PROC GLM. Liver weight was analysed using body weight as a covariate within PROC GLM and liver weight relative to body weight was also calculated for each individual. Pup survival was scored as the number of live pups on PND2 divided by the total number of live pups born and by the number of uterine implantations sites and presented as percentages. Neonatal serum clinical chemistry was analysed using two-way ANOVA with dose and postnatal day as independent variables. HFPO-DA concentrations in maternal and foetal serum from GD17-21 exposure were compared to previously published data for GD14-18 exposure (Conley et al. 2019). Serum concentrations were analysed using two-way ANOVA with dose and interval as independent variables. There was no effect of interval on foetal serum concentrations so GD18 and GD21 data were combined. Maternal serum concentrations significantly varied from GD18 to GD21 and are reported separately. Foetal (GD21) and neonatal (PND2) liver HFPO-DA concentrations were each analysed using two-way ANOVA with dose and sex as class variables. There was no effect of sex on foetal liver concentrations so male and female concentrations were combined; however, there was a significant effect of sex on PND2 liver concentrations and data are reported for males and females separately. Maternal and foetal serum and liver concentrations were log-transformed and fit with regression models using GraphPad Prism.</p>
	Control for litter effects:	For all foetal and neonatal data, litter means were used as the statistical unit to account for the nested effects of individuals within litters.
	Statistical power:	All values are reported as mean ± standard error of the mean (SEM) and all statistical comparisons were conducted at $\alpha = 0.05$ significance level except for RT-qPCR gene expression which identified significantly altered genes at both $\alpha = 0.01$ and $\alpha = 0.001$ using analysis of variance (ANOVA), followed by pairwise comparison at $\alpha =$

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

		0.05 to determine differences of treatment compared to control for significant genes.
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Results of maternal exposure from GD8-PND2 indicated statistically significantly decreased average pup birth weight in the 30, 62.5, 125, and 250 mg/kg treatment groups, when compared to controls. Lethargy, moribund, and death were reported shortly after delivery in pups from treatment groups of 10mg/kg/d and greater. The first signs of pup mortality in the 10, 30, 62.5, 125, and 250 mg/kg treatment groups were at 10.4±8.4, 13.1±11.3, 11.4±2.6, 9.3±1.0, and 5.1±1.9 hours respectively, following onset of delivery. Statistically significantly decreased pup survival was reported in all treatment groups exposed to 62.5 mg/kg or greater, when compared to controls. No statistically significant effects of pup sex on body weight or liver weight were reported at necropsy, when compared to controls. A statistically significant decrease in pup body weight was reported in all treatment groups of 30 mg/kg or higher, when compared to controls. There was no statistically significant difference in AGD for male or female pups at any treatment level, when compared to controls. However, pup relative liver weight was statistically significantly increased at all treatment levels, when compared to controls. Glycogen accumulation (percentage of hepatocytes containing glycogen) reported in liver samples collected from two newborn pups prior to nursing (PND0) was statistically significantly lower in all dose groups than in controls. Serum analyses from PND0 pups resulted in statistically significantly decreased albumin (62.5 and 250 mg/kg) and glucose (62.5, 125, and 250 mg/kg) levels and statistically significantly increased cholesterol (125 and 250 mg/kg) and triglyceride (125 and 250 mg/kg) levels, when compared to controls. Serum analyses from PND2 pups resulted in statistically significantly increased aspartate aminotransferase (AST) (≥30 mg/kg) and cholesterol (≥62.5 mg/kg) levels and statistically significantly decreased glucose (≥125 mg/kg) levels, when compared to controls. A statistically significant decrease in mean maternal body weight and gestational weight gain was reported in the 125 and 250 mg/kg dose groups at GD22 and in absolute dam body weight at PND2 in the 125 and 250 mg/kg dose groups, when compared to controls. Absolute (≥30 mg/kg) and relative (≥10 mg/kg) liver weights of dams were</p>

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

statistically significantly decreased, when compared to controls. Clinical chemistry results of dams at PND2 showed statistically significantly reduced total T4 (≥ 62.5 mg/kg), total T3 (≥ 62.5 mg/kg), and albumin (250 mg/kg) levels and statistically significantly increased AST (≥ 10 mg/kg) and triglyceride (≥ 125 mg/kg) levels, when compared to controls.

Results of maternal exposure from GD17-21 showed no statistically significant differences in male or female absolute or mean foetal body or liver weights across dose groups at GD21, when compared to controls. There were also no statistically significant differences in maternal terminal body weight or body weight gain at any treatment level, when compared to controls. Viable foetuses and resorptions reported were similar between treated and control groups. A statistically significant increase in relative liver weight was reported in dams in the 62.5 and 125 mg/kg treatment groups, when compared to controls. Clinical chemistry results of dams at GD21 showed statistically significantly reduced total T4 (≥ 62.5 mg/kg), total T3 (≥ 62.5 mg/kg), albumin (3, 62.5, and 125 mg/kg), cholesterol (≥ 30 mg/kg), and triglyceride (≥ 10 mg/kg) levels, when compared to controls.

PPAR signalling pathways were determined using foetal (GD21), neonatal (PND0), and maternal (GD21) livers and glucose metabolism was determined using foetal and neonatal livers by utilizing 84 target genes associated with each endpoint. Results indicated that four genes (Pck1, Pdk4, G6pc, and Pdp2) specific to glucose metabolism were statistically significantly upregulated (also the G6pc at ≥ 3 mg/kg) and one gene (Ugp2) was statistically significantly downregulated at ≥ 10 mg/kg in the GD21 foetal liver, when compared to controls. Gene expression was also compared to a previous study (Conley et al. 2019) in which PPAR signalling pathways were assessed in foetal livers exposed to HFPO-DA on GD14-18. The comparison indicated that all 28 genes upregulated in the previous study were also upregulated in the current study, with 16 of the genes (Acaa2, Acadm, Acox1, Acsl1, Acsl3, Angptl4, Cpt1a, Dgat1, Ech1, Ehhadh, Fads2, Gk, Mlycd, Pck1, Rxrg, Scd1) being statistically significantly upregulated, when compared to controls and at a greater effect on GD21 than at GD18. A statistically significantly upregulated housekeeping gene (Ldha) was also reported to be more highly upregulated on GD21, when

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

		<p>compared to GD18. Gene expression of glucose metabolism and PPAR target genes in newborn pup (PND0) liver indicated that 11 genes were statistically significantly different from controls across all treatment groups at GD21. Gene expression for PPAR signalling pathways were also statistically significantly different for 21 genes across all treatment groups at GD21, when compared to controls. PPAR signalling pathway genes (19 genes) of maternal livers that were reported upregulated on GD18 in the comparison study (Conley et al. 2019), were shown to be statistically significantly upregulated on GD21 in the current study.</p> <p>HFPO-DA concentrations in maternal serum and liver were increased, but not significantly, at GD17-21 and GD8-PND2, indicating that bioaccumulation was not observed at a longer exposure duration. Comparison of GD21 (current study) and GD18 (Conley et al. 2019) foetal serum HFPO-DA concentrations indicated that for a given maternal dose, the maternal serum concentration was 2-3 fold greater than the foetal serum concentration. A low lactational transfer and/or rapid neonatal clearance was indicated by the reduced PND2 liver concentrations, when compared to the GD21 liver concentrations, regardless of sex.</p>
--	--	--

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Dams were weight ranked and stratified then randomly assigned to treatment groups to produce similar mean weights and variances given the range of dam body weights (typically ~10% coefficient of variation).
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported; however, the lack of allocation concealment at study start is not expected to appreciably bias results
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	-	Authors didn't specify diet for vehicle control groups.
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the	+	Not reported, but lack of adequate allocation concealment was not expected

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
	study group during the study?		to appreciably bias results for this study
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	outcome data were reported completely without attrition or exclusion
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes, test substance purity and source were reported and methods for exposure were clear.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	yes
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate and researchers adhered to the study protocol)?	++	There were no other threats to internal validity
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 113: ROB analysis of (Conley et al., 2019)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Rats
	Strain (source):	Sprague-Dawley [CrI:CD(SD)] from Charles River laboratories
	Sex:	Time-mated females
	Doses:	0, 1, 3, 10, 30, 62.5, 125, 250, and 500 mg/kg/day
	Purity (source)	HFPO-DA ammonium salt (CAS: 62037-80-3; Product No.: 2122-3-09; Lit: 00005383) purchased from SynQuest laboratories. Purity was 100% as determined by the supplier via perchloric acid titration.
	Dosing Period:	Gestation Days 14-18

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Route:	oral gavage
	Diet:	NIH07 rodent diet and filtered (5µm) municipal tap water ad libitum.
	Controls:	water
	Funding source:	This work was supported by the U.S. EPA Chemical Safety for Sustainability Research Action Program under the Adverse Outcome Pathway Discovery and Development task. B.S.M. and G.S.T. were supported by the Intramural Research Program of the National Institutes of Health/National Institute of Environmental Health Sciences grants ZIAES102505-09 and ZIAES103316-01.
	Author conflict of interest:	The authors declare they have no actual or potential competing financial interests.
Health Outcome	Endpoints:	Foetal testis testosterone production, foetal testis gene expression, foetal and maternal liver gene expression, foetal body weight, maternal serum thyroid hormone, and lipid concentrations were evaluated across all dose groups in Blocks 1 and 2. Foetal plasma HFPO-DA concentrations were evaluated in Block 3. Maternal weight gain during dosing, reproductive output, maternal serum HFPO-DA concentration, and maternal liver weight at necropsy were evaluated in all blocks for all concentrations of HFPO-DA.
	Age at assessment:	90 days
	Number per group and sex:	A total of three blocks of 15 dams per block; The first block of dams was dosed with control, 62.5, 125, 250, or 500 mg=kg HFPO-DA (n= 3 dams for each). The second and third blocks of dams were dosed with control, 1, 3, 10, or 30 mg=kg HFPO-DA (n= 3 per dose per block). Total sample sizes were n= 9 for control, n= 6 for 1, 3, 10, 30 mg=kg, and n= 3 for 62.5, 125, 250, and 500 mg=kg HFPO-DA.
	Statistical analysis:	All values are reported as mean ± standard error (SE) and all statistical comparisons were conducted at a= 0:05 significance level except for PPAR pathway gene expression, which utilized a= 0:0001 to detect highly significant analysis of variance (ANOVA) results and a= 0:01 to determine pairwise differences of treatment as compared

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

with controls for significant genes. Treatment effects as compared with control were identified using ANOVA in SAS (version 9.4; SAS Institute). Foetal and postnatal data were analysed using PROC MIXED to correct for the nested effects of individuals within litters (foetus/pup data nested within litter, litter as random variable); dam data were analysed using PROC GLM. Pairwise comparison of significant ANOVA results was performed using the least squares means (LSMEANS) procedure in SAS. GraphPad Prism (version 7.02; GraphPad, Inc.) was used to generate all figures and to conduct dose–response curve analyses. Foetal testis and maternal/foetal liver gene expression data were analysed using the comparative cycle threshold (CT) method. Briefly, delta CT values were calculated using the equation $2^{-\Delta\Delta CT}$ and normalized to the mean CT value of the appropriate housekeeping genes. We selected housekeeping genes for each tissue and gene array that did not display a significant (ANOVA $p > 0.01$) treatment effect of HFPO-DA exposure (foetal liver =Actb, B2m; maternal liver =Actb, Hprt1, Rplp1; and foetal testis =Actb, Gusb, Ldha). Delta CT values were then converted to fold-induction by dividing the treated replicate delta CT by the mean delta CT of the control replicates for each gene. Fold-induction values were then then log₁₀-transformed prior to ANOVA. Foetal testis testosterone production was normalized to the mean control concentration within a given block and analysed as percentage of control values across blocks. Maternal liver weight was analysed using body weight as a covariate within PROC GLM followed by pairwise comparison using LSMEANS, this analysis produces linear regressions of body weight versus liver weight for each dose group. Mean female AGD was subtracted from individual male AGD measures to calculate percentage reduction as compared with control. Serum HFPO-DA concentrations in the mother and the foetus were analysed as a function of oral dose administered to the mother. We utilized nonlinear regression (exponential one-phase association) to describe the increase and saturation of serum HFPO-DA concentrations across the full oral dose range (1–500 mg/kg) for maternal serum. Foetal plasma HFPO-DA concentrations were only

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
		analysed in the low-dose range (1–30 mg/kg), which was better described using a linear uptake model. We compared the slopes of the low-dose linear regressions for maternal serum and foetal plasma HFPO-DA concentrations using GraphPad Prism.
	Control for litter effects:	Foetal and postnatal data were analysed using PROC MIXED to correct for the nested effects of individuals within litters (foetus/pup data nested within litter, litter as random variable).
	Statistical power:	$\alpha = 0.05$ except for PPAR pathway gene expression, which utilized $\alpha = 0.0001$ to detect highly significant analysis of variance (ANOVA) results and $\alpha = 0.01$ to determine pairwise differences of treatment as compared with controls for significant genes.
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Results indicated that proliferator-activated receptor (PPAR) signalling pathways analysed in foetal and maternal livers from HFPO-DA exposed litters had a statistically significant dose-responsive up-regulation for 28 different genes in foetal livers and for 16 different genes shared between maternal and foetal livers. The most highly up-regulated genes shared by maternal and foetal livers were Ehhadh (55-fold in maternal liver) and Cpt1b (24-fold maternal liver). Statistically significantly up-regulated expression of genes associated with cell proliferation (Hspd1, Txnip) and fatty acid metabolism (Fabp3) was reported in the maternal liver but not in the foetal liver.</p> <p>Statistically significant expressions of varying up-regulated genes were reported at all dose levels, even the lowest dose group (1 mg/kg) for both foetal livers (Cpt1b, Acox1, Angptl4) and maternal livers (Ech1 and Rxrg), when compared to controls. There were no statistically significant differences between treated and control groups for the expression of genes for detecting phthalate-like effects in the foetal testis or for foetal testis testosterone production. Evaluation of maternal endpoints indicated statistically significantly increased liver weight (62.5, 125, 250, and 500 mg/kg/d) and statistically significantly decreased body weight gain (250 and 500 mg/kg/d), serum T4 (125, 250, 500 mg/kg/d), serum T3 (30, 62.5, 125, 250, and 500 mg/kg/d), serum triglycerides (500 mg/kg/d), serum HDL (250 and 500 mg/kg/d), serum cholesterol (250 and 500 mg/kg/d), and serum LDL (125, 250, 500 mg/kg/d), when compared to controls. When evaluated across all dose ranges,</p>

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

HFPO-DA concentration in maternal serum was reported to saturate at the higher dose levels with a plateau of 112±15 µg/ml. A linear response was reported in the lower dose ranges (0-30 mg/kg/day) for maternal serum and foetal plasma HFPO-DA concentrations, although the maternal slope was statistically significantly greater than the foetal slope. Following dose-response analyses, an effect concentration for an EC5 for the most sensitive endpoints (maternal liver weight, maternal liver gene expression, and maternal serum [T3] and [T4]) was estimated using maternal serum HFPO-DA concentrations. The most sensitive endpoints with an EC5 were ranked as follows: maternal [T3] (EC5= 3.8 µg/ml), liver Ehhadh expression (EC5=14.1 µg/ml), liver weight (EC5= 17.6 µg/ml), and [T4] (EC5= 17.8 µg/ml).

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Dams were weight-ranked and stratified then randomly assigned to treatment groups to produce similar mean weights and variances.
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported; however, the lack of allocation concealment at study start is not expected to appreciably bias results
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	+	Authors didn't specify diet for vehicle control groups.
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	+	Not reported, but lack of adequate allocation concealment was not expected to appreciably bias results for this study
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	-	Limitations due to performing the experiment over multiple blocks. Outcome data were reported completely without attrition or exclusion.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	yes

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	yes
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate and researchers adhered to the study protocol)?	++	There were no other threats to internal validity
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 114: ROB analysis of (Cope et al., 2021)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	mice
	Strain (source):	Naïve CD-1 mice
	Sex:	female
	Doses:	0, 0.2, 1.0, or 2.0 mg/kg/day GenX
	Purity (source)	GenX (Ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy) propanoate, CAS# 62,037-80-3) was purchased from SynQuest Laboratories (Florida, USA).
	Dosing Period:	gestational day (GD) 1.5 to GD17.5
	Route:	oral gavage
	Diet:	NIH-31 diet (Zeigler, PA, USA) and reverse osmosis deionized (RODI) water was provided ad libitum to dams during gestation and through weaning (PND 22). At weaning, offspring of all litters (50:50 by sex and number, when possible) were randomly assigned to either a high fat diet (HFD, 60% kcal fat diet; 5.21 kcal/g diet; Product #D12492, Research Diets) or control low fat diet (LFD, 10% kcal fat diet; 3.8 kcal/g diet; Product #D12450B, Research Diets, NJ, USA; Table S1). Diets and RODI water were provided ad libitum postweaning.
	Controls:	control low fat diet (LFD, 10% kcal fat diet; 3.8 kcal/g diet; Product #D12450B, Research Diets, NJ, USA;

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
	Funding source:	This research was funded by NIEHS/DNTP (Z01-ES102785 [S.E.F.]).
	Author conflict of interest:	The authors report no conflicts of interest.
Health Outcome	Endpoints:	GenX serum and urine concentrations, weight gain, serum lipid parameters, body mass composition, glucose tolerance, white adipose tissue gene expression, and liver histopathology
	Age at assessment:	Not provided
	Number per group and sex:	target of n=10/group (5 male and 5 female when possible)
	Statistical analysis:	Data were analysed in R version 1.2.5019 (R Foundation for Statistical Computing; Vienna, Austria). Sample sizes for each endpoint are reported in the accompanying figure legends or tables. A threshold of $P < 0.05$ was used for determining statistical significance unless otherwise noted. For analyses of data obtained by a single measurement at a single time point (e.g. offspring serum and urine dosimetry, litter outcomes at PND 0.5, offspring liver weights, serum lipids, and body mass composition), data were analysed for main effect of treatment group using analysis of variance and the lme4 (Bates et al., 2014) and lmerTest packages (Kuznetsova et al., 20,117). Simultaneous tests for general linear hypotheses were corrected for multiple comparisons of means between all groups using Tukey contrasts in the package multcomp (Hothorn et al., 2009) or by Dunnett's test when comparing treatment groups to the vehicle control group in the same package. Jonckheere-Terpstra's trend test in the package clinfun was used to determine dose-response trends in QUICKI scores [44]. Mixed effects models were used in analyses of data when multiple pups per litter were sampled or when individual pups were measured repeatedly for the same outcome over time (e.g. PND 5.5 pup weights and postweaning weight gain). Analyses of data collected after diet groups were assigned (PND 22 and older) were stratified a priori by offspring sex and diet group. Average PND 0.5 pup weights were calculated as the litter weight divided by the number of pups in the litter. Offspring weights measured after PND 0.5 were obtained from individual pups. Multiple individual pups per litter were weighed for each litter at PND 5.5, therefore pup weights were

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

		<p>analysed using mixed effect models and included a priori fixed effects of treatment group and litter size and a random effects term for the dam (litter) using the lme4 package. Point estimates and 95% confidence intervals were determined from the final model using the Wald method. Offspring weights measured from PND 22 and later did not require a random effects term for the dam (litter), as only one pup per sex per litter was measured at these time points. Postnatal weight gain analyses were stratified by diet type and sex, then analysed using mixed effect models and included a priori fixed effects of treatment group and offspring age and a random effects term to account for repeated measures of the same individual using the lme4 package. Point estimates and 95% confidence intervals were determined from the final model using the Wald method. Liver pathology scoring was analysed using pairwise Fisher's exact tests between control and treatment groups, with post-hoc correction of P values using the Holm method [45]. This analysis was done using the R/Vaidememoire package [46]. RT-qPCR data was analysed using the delta delta Ct (DD Ct) method [43]. Delta Ct (D Ct) was calculated by normalizing to the Rpl19 housekeeping gene and mean D Ct was calculated for each gene in each animal. Mice were stratified by sex and diet, and within these sex and diet groups a one-way ANOVA with Dunnett's post hoc test was used to compare treatment groups to the vehicle using GraphPad Prism (version 8.4.2).</p>
	Control for litter effects:	Analyses of data collected after diet groups were assigned (PND 22 and older) were stratified a priori by offspring sex and diet group.
	Statistical power:	P < 0.05
Results	Tabular form based on studies reported results	<p>Results indicated that GenX concentrations in pup serum at PND 5.5 showed no significant differences between treated and control groups and at PND22 there was no detectable GenX concentration in the serum of any treatment group. However, pup urine analyses showed a statistically significant increased GenX concentration in the 1.0 and 2.0 mg/kg treatment groups, when compared to controls. Pup body weight was statistically significantly reduced in 1.0 (6.3%) and 2.0 (6.7%) mg/kg GenX groups, following adjustment for litter size and including a random effects term (dam), when compared to controls. Body weight, liver weight, and relative liver weight of male and female pups at PND22</p>

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

and in female pups at 6 weeks of age in the low and high fat diet groups were comparable to controls. However, male pups in the low fat diet group at 6 weeks of age showed a statistically significant increase in body weight (2.0 mg/kg), liver weight (1.0 and 2.0 mg/kg), and relative liver weight (1.0 mg/kg), when compared to controls. At 18 Weeks of age, there were no significant differences in body weight, liver weight, and relative liver weight between treated and control groups reported in female pups in either the high or low fat diet groups. Male pups at 18 weeks of age showed a statistically significant increase in body weight and liver weight in the 2.0 mg/kg treatment group fed low fat diets, when compared to controls. Male pups in the 2.0 mg/kg treatment group and fed the low fat diet showed a statistically significant increase in postnatal weight gain over time (PND22-Week 18), when compared to controls. Serum lipid analysis at PND22 showed a statistically significant decrease in triglycerides in all treatment groups in female pups and in the 1.0 and 2.0 mg/kg treatment groups in male pups, when compared to controls. A statistically significant increase in the HDL to LDL ratio was reported in females in the 2.0mg/kg group at PND22, when compared to controls. There were no other significant differences in cholesterol, HDL, or LDL levels reported in male or female pups in any treatment group at PND22, when compared to controls. At 6 weeks of age, a statistically significant increase in cholesterol levels was reported in male pups in all treated groups fed the low fat diet, when compared to controls. There were no other significant differences in HDL, LDL, HDL:LDL, or triglycerides in male pups 6 weeks of age fed either low or high fat diets, when compared to controls. A statistically significant increase in HDL to LDL ratio was reported in the 0.2 mg/kg group fed low fat diets and a statistically significant decrease in triglycerides in the 1.0 mg/kg group fed low fat diets was reported in female pups at 6 weeks of age, when compared to controls. No other significant differences in cholesterol, HDL, or LDL were reported in female pups 6 weeks of age fed either low or high fat diets. Cholesterol and HDL levels were statistically significantly increased in male pups at 18 weeks old in the 1.0 mg/kg treatment group fed low fat diets, when compared to controls. No other serum lipid levels were significantly different from controls in male or female pups 18 weeks old across all treatment groups and fed either diet. Fasting insulin levels

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

in 18 week old male pups was statistically significantly increased in the 2.0 mg/kg GenX group fed the low fat diet and in the 1.0 mg/kg GenX group fed the high fat diet, when compared to controls. A statistically significant decrease in the quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) was reported for male pups in the 2.0 mg/kg group at week 18 fed the low fat diet, when compared to controls. There were no statistically significant differences in glucose tolerance between treated and control groups when measured as area under the curve at 9 or 14 weeks within sex or diet. There were no statistically significant differences between treated and control groups for body mass composition within sex or diet at Week 12. There were also no statistically significant differences in body mass composition in males fed the high fat diet or females fed the low or high fat diet at Week 17, when compared to controls. However, males in the 2.0 mg/kg treatment group and fed the low fat diet had statistically significantly increased body weight, fat mass, fat:lean, and percent fat and statistically significantly decreased percent lean at Week 17, when compared to controls. Results of liver pathology at Week 18 indicated a statistically significant increase in microvesicular fatty change in the 2.0 mg/kg group males fed the low fat diet and a statistically significant increase ($p < 0.10$) in hepatocyte single cell necrosis in the 1.0 mg/kg group females fed the high fat diet, when compared to controls. Liver pathology results at Week 18 indicated a statistically significant increase in ALT and ALP levels in the 2.0 mg/kg group females fed the high fat diet, when compared to controls. No other differences in liver enzymes were reported for male or females across dose groups and fed either diet. Gene expression analysis of adipose tissue at Week 18 resulted in a statistically significant upregulated of *Esrrg* gene in all dose groups and of *Pparg* in the 1.0 mg/kg dose group of females fed the low fat diet, when compared to controls. Statistically significant downregulation was reported for the *Mapk3* gene in the 2.0 mg/kg group of females fed the high fat diet and for *Acaca*, *Acacb*, *Adipoq*, *Fasn*, *Insr*, *Irs1*, *Pparg*, *Rxra*, and *Srebf1* genes in the 2.0 mg/kg group of males fed the low fat diet, when compared to controls. A statistically significant upregulation was reported for *Esr1* gene in the 1.0 mg/kg group of males fed the high fat diet, when compared to controls. Results of the effect of the diet at Week 18

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

indicated a statistically significant increase in mean body weights of male and females fed the high fat diet as compared to males and females fed the low fat diet.

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Animals were assigned to experimenter-blinded color-coded treatment groups.
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	++	Animals were assigned to experimenter-blinded color-coded treatment groups.
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	+	Age at assessment was not provided, but did not affect study outcome.
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	++	Experimenters and technicians were blinded to the identity of the treatment groups throughout the experiments
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	Outcome data were reported completely without attrition or exclusion.
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	-	The source and case were provided but not purity
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	yes
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	yes
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate and researchers adhered to the study protocol)?	++	There were no other threats to internal validity
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 115: ROB analysis of (Blake et al., 2020)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Mice
	Strain (source):	CD-1
	Sex:	Female
	Doses:	0, 2, or 10 mg/kg
	Purity (source)	GenX (CAS #62,037-80-3) from SynQuest Laboratories.
	Dosing Period:	Embryonic Day (E) 1.5 to E11.5 or E1.5 to E17.5
	Route:	Oral gavage
	Diet:	National Institutes of health (NIH)-31 diet (Zeigler Bros., Inc.); Reverse osmosis deionized water ad libitum
	Controls:	deionized water only
	Funding source:	This work was funded under NIEHS Z0ES102785 (to S.E.F.) and University of North Carolina at Chapel Hill T32 ES007126 (to B.E.B.).
	Author conflict of interest:	Authors declare they have no actual or potential competing financial interests.
Health Outcome	Endpoints:	Gestational weight gain, maternal clinical chemistry, maternal liver histopathology, placental histopathology, embryo weight, placental weight, internal chemical dosimetry, and placental thyroid hormone levels.
	Age at assessment:	7.5 -15.5 weeks
	Number per group and sex:	Total number of dams dosed was not provided but experiment was conducted over two blocks to achieve n=11-13 litters per treatment group;
	Statistical analysis:	Data were analysed in R. Single-observation dam outcomes (e.g., liver weight, relative liver weight, implantation sites, resorptions, viable embryos, and internal dose metrics) were analysed by analysis of variance using the lme4 and lmerTest packages. Simultaneous tests for general linear hypotheses were corrected for multiple comparisons of means using Tukey contrasts in the package multcomp.
	Control for litter effects:	The first approach assumed the absence of litter effects and considered each placenta evaluated within a treatment group to be a totally independent observation, regardless of its litter

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
		of origin. These data were analysed as counts using a generalized linear model with a Poisson regression using the package lme4 (Bates et al. 2014). The second approach considered the litter as the biological unit and compared the relative incidence of placental lesions [e.g., percent within normal limits (WNL)] to adjust for differences in the total number of observations across litters within and between treatment groups.
	Statistical power:	p<0.05 were considered statistically significant unless otherwise noted.
Results	Tabular form based on studies reported results	Results indicated the percent change (relative) in GWG in dams treated with 10mg/kg/day GenX was statistically significantly increased at E11.5, when compared to controls. After controlling for litter size or adjustment for repeated measures of relative GWG, litter size, and gestational/embryonic day in the mixed-effect models, a statistically significant increase in relative GWG was also reported in dams in the 10mg/kg/day GenX group at both time points, when compared to controls. Absolute and relative liver weights of dams were statistically significantly increased in all treated GenX groups at both time points, when compared to controls. Absolute and relative kidney weights of dams were statistically significantly increased in the 10 mg/kg/day GenX group at E17.5, when compared to controls. A statistically significant decrease in triglyceride levels was reported in all GenX treated groups at E11.5 and in the high dose group at E17.5, when compared to controls. Cholesterol and high-density lipoprotein levels were statistically significantly increased in the 2 mg/kg/day GenX group at E11.5 and alkaline phosphatase levels were statistically significantly increased in the 10 mg/kg/day GenX group at E17.5, when compared to controls. There were no statistically significant differences reported in the number of implantation sites, viable embryos, non-viable embryos, or resorptions in any treatment groups at E11.5 or E17.5, when compared to controls. There were also no statistically significant differences reported for viable embryo weight, placental weight, or embryo: placenta weight ratios in any treatment groups at E11.5, when compared to controls. However, placental weights were statistically significantly increased and embryo: placenta weight ratios were statistically significantly decreased in the 10 mg/kg/day GenX group at E17.5, when compared to controls. The percent

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

placentas within normal limits (WNL) were statistically significantly decreased and the percent abnormal placentas were statistically significantly increased in the high dose treatment groups as compared to controls, when placentas were evaluated independently without litter origin consideration. Placenta thyroid hormone evaluation showed that T4 levels were statistically significantly increased in the 10 mg/kg/day GenX group at E17.5, when compared to controls.

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Treatment groups were randomly assigned.
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	++	A colour was randomly assigned to treatment groups using a random sequence generator. Experimenters and dosing technicians were blinded to the treatment group to which the colour groups corresponded through the duration of the study, including necropsy.
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	+	Authors didn't specify diet for vehicle control groups.
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	++	A colour was randomly assigned to treatment groups using a random sequence generator. Experimenters and dosing technicians were blinded to the treatment group to which the colour groups corresponded through the duration of the study, including necropsy.
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	-	Outcome data were reported completely without attrition or exclusion. Study authors noted limitations in the study included performing the experiment over two blocks, half-life variance, the amount of exposure to GenX, and interspecies differences.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	+	The source and case were provided but not purity
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	yes
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	yes
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	There were no other threats to internal validity
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 116: ROB analysis of (Guo, Chen, et al., 2021)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Mice
	Strain (source):	BALB/C; Vital River Experimental Animal Center (Beijing, China)
	Sex:	Male
	Doses:	0, 0.4, 2, 10 mg/kg/day
	Purity (source)	Sigma-Aldrich, CAS No. 67118-55-2, >97.0% purity
	Dosing Period:	28 days
	Route:	oral gavage
	Diet:	Not reported
	Controls:	Not reported
	Funding source:	This work was supported by the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences and the National Natural Science Foundation of China (21737004 and 21911530145).
	Author conflict of interest:	The authors declare no competing financial interest.

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Health Outcome	Endpoints:	RNA sequencing, gene expression, Biochemical Assays and Bile Salt Metabolomics
	Age at assessment:	6 to 8 weeks
	Number per group and sex:	12
	Statistical analysis:	Statistical significance was determined using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by multiple comparisons with Duncan's multiple range test.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.
Results	Tabular form based on studies reported results	The GenX treatment groups showed an increase in relative liver weight, and bile acid metabolism in all treatment groups,

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Groups were randomized
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported; however, the lack of allocation concealment at study start is not expected to appreciably bias results
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	-	Authors didn't specify details regarding diet or water source and availability
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	+	Not reported, but lack of adequate allocation concealment was not expected to appreciably bias results for this study
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	outcome data were reported completely without attrition or exclusion
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes, test substance purity and source were reported and methods for exposure were clear.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	yes

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	There were no other threats to internal validity
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 117: ROB analysis of (Guo, Sheng, et al., 2021)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	Mice
	Strain (source):	BALB/C; Vital River Experimental Animal Center (Beijing, China)
	Sex:	Male
	Doses:	0, 0.4, 2, 10 mg/kg/day
	Purity (source)	Sigma-Aldrich, CAS No. 67118-55-2, >97.0% purity
	Dosing Period:	28 days
	Route:	oral gavage
	Diet:	Not reported
	Controls:	Not reported
	Funding source:	This work was supported by the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences and the National Natural Science Foundation of China (21737004 and 21911530145).
Author conflict of interest:	The authors declare no competing financial interest.	
Health Outcome	Endpoints:	Biochemical Assays; histopathology of the liver; RNA sequencing
	Age at assessment:	6 to 8 weeks
	Number per group and sex:	12

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

	Statistical analysis:	Statistical significance was determined using one-way analysis of variance (ANOVA), followed by multiple comparisons with Duncan's multiple range test.
	Control for litter effects:	Not applicable
	Statistical power:	Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.
Results	Tabular form based on studies reported results	The GenX treatment groups showed an increase in relative liver weight, and bile acid metabolism in all treatment groups,

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	++	Groups were randomized
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	+	Not reported; however, the lack of allocation concealment at study start is not expected to appreciably bias results
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	-	Authors didn't specify details regarding diet or water source and availability
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	+	Not reported, but lack of adequate allocation concealment was not expected to appreciably bias results for this study
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	++	outcome data were reported completely without attrition or exclusion
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	++	yes, test substance purity and source were reported and methods for exposure were clear.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	++	yes
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	++	All measured outcomes were reported

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study			
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	++	There were no other threats to internal validity
Overall Risk of Bias Appraisal for study:	Tier 1 - Low risk of bias		

Tabelle 118: ROB analysis of (Gordon, 2011)

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study		
Reference, Animal model, dosing	Species:	rats
	Strain (source):	Wistar
	Sex:	m/f
	Doses:	1, 3, and 10 mg/kg/day (males) and 10, 30, and 100 mg/kg/day (females).
	Purity (source)	98.5%, Dyneon LLC, Gendorf, Germany.
	Dosing Period:	daily for 90 consecutive days
	Route:	oral gavage
	Diet:	not stated
	Controls:	vehicle control group received water
	Funding source:	not stated
	Author conflict of interest:	The author is employed by 3M Company. ADONA is manufactured by Dyneon LLC which is a wholly owned subsidiary of 3M.
Health Outcome	Endpoints:	sub chronic repeated dose toxicity
	Age at assessment:	not stated
	Number per group and sex:	10/sex/group
	Statistical analysis:	Statistical analyses were performed using Dunnett's test for normally distributed continuous data, Steel's rank test for non-normally distributed continuous data, and Fisher's exact test for frequency data. Armitage's test (Armitage, 1971) was performed on selected histopathology data to evaluate

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

		trends. All analyses were two-sided, with $p < 0.05$ considered significant.
	Control for litter effects:	not relevant
	Statistical power:	
Results	Tabular form based on studies reported results	NOAEL for male was established as 10 mg/kg bw/day and for female as 100 mg/kg bw/day

ROB Questions and Responses - In Vivo Experimental Animal Study

Bias Domain	Question	Response	Judgement
Selection	1. Was the administered dose or exposure level adequately randomized?	yes +	
	2. Was allocation to study groups adequately concealed?	yes+	
Performance	3. Were experimental conditions identical across study groups?	yes ++	OECD, GLP study conducted in the CRO
	4. Were the research personnel and human subjects blinded to the study group during the study?	yes ++	OECD, GLP study conducted in the CRO
Attrition/Exclusion	5. Were outcome data complete without attrition or exclusion from analysis?	yes	OECD, GLP study conducted in the CRO
Detection	6. Can we be confident in the exposure characterization?	yes ++	OECD, GLP study conducted in the CRO, reported in sufficient details.
	7. Can we be confident in the outcome assessment?	yes ++	OECD, GLP study conducted in the CRO
Selective Reporting	8. Were all measured outcomes reported?	yes, +	OECD, GLP study conducted in the CRO, reported in sufficient details
Other Sources	9. Were there no other potential threats to internal validity (e.g., statistical methods were appropriate, and researchers adhered to the study protocol)?	yes, ++	

ROB Appraisal of Study - In Vivo Experimental Animal Study

Overall Risk of Bias Appraisal for study:	++		Definitely Low risk of bias
---	----	--	-----------------------------