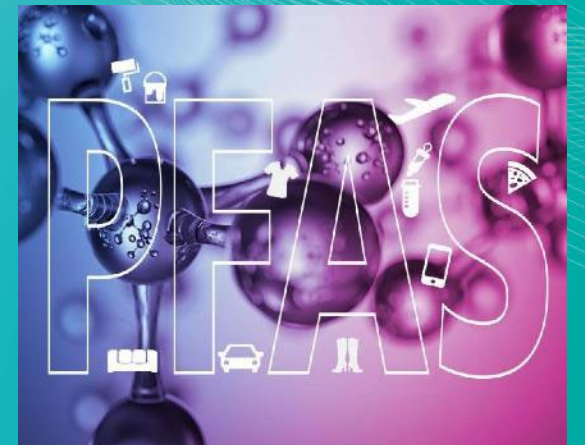
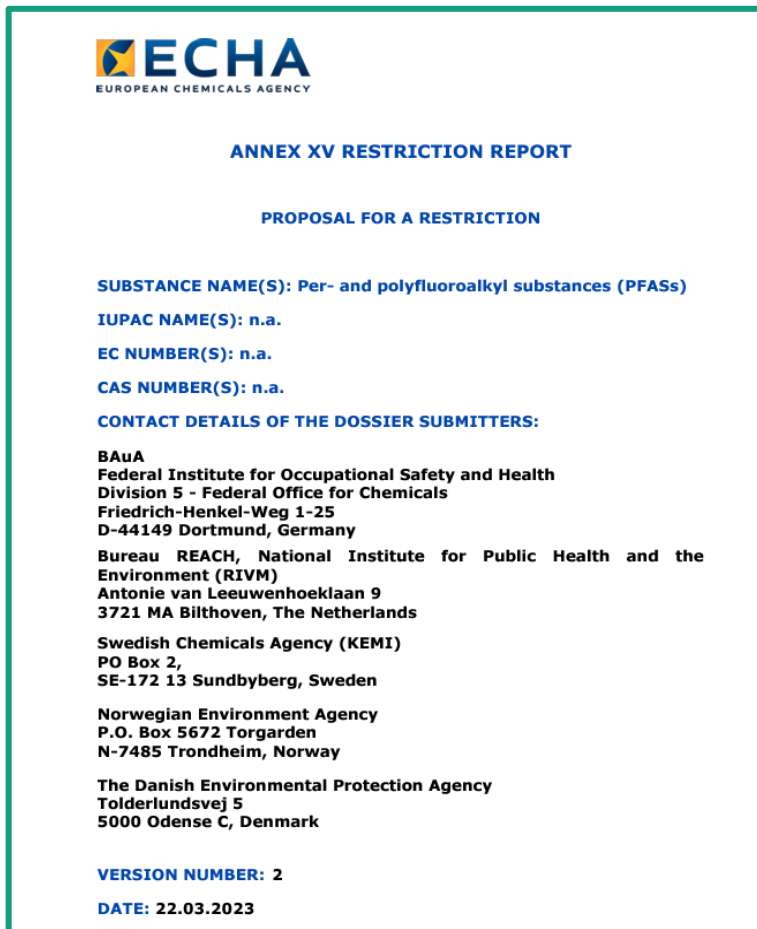


PFAS-Verbot: ein kurzer Abriss zum toxikologischen und regulatorischen Hintergrund

Dr. Annette Bitsch, Fraunhofer ITEM / Prof. Christoph Schäfers, Fraunhofer IME



Regulatorischer Hintergrund: Beschränkungsossier der ECHA



ECHA
EUROPEAN CHEMICALS AGENCY

ANNEX XV RESTRICTION REPORT

PROPOSAL FOR A RESTRICTION

SUBSTANCE NAME(S): Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)
IUPAC NAME(S): n.a.
EC NUMBER(S): n.a.
CAS NUMBER(S): n.a.

CONTACT DETAILS OF THE DOSSIER SUBMITTERS:

BAuA
Federal Institute for Occupational Safety and Health
Division 5 - Federal Office for Chemicals
Friedrich-Henkel-Weg 1-25
D-44149 Dortmund, Germany

Bureau REACH, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)
Antonie van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven, The Netherlands

Swedish Chemicals Agency (KEMI)
PO Box 2,
SE-172 13 Sundbyberg, Sweden

Norwegian Environment Agency
P.O. Box 5672 Torgarden
N-7485 Trondheim, Norway

The Danish Environmental Protection Agency
Tolderlundsvej 5
5000 Odense C, Denmark

VERSION NUMBER: 2
DATE: 22.03.2023

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS)

Annex XV Report - Konsultation

Start: 22/03/2023; Ende: 25/09/2023

Eingereichte Daten: Index-Datei*

(5642 Einträge davon 3313 aus Firmen, 552 aus Industrieverbänden, 42 aus dem akademischen Bereich und insgesamt 1298 aus Deutschland)

Weiterer Ablauf/Zeitplan

Sitzungen im September 2024:

- Textilien, Polstermöbel, Leder, Bekleidung, Teppiche (TULAC)
- Lebensmittelkontaktmaterialien und Verpackungen
- Erdöl und Bergbau

Sitzungen im November/Dezember 2024:

- Anwendungen fluorierter Gase
- Transport
- Bauprodukte

Begrenzung der Herstellung, Vermarktung
und Verwendung von PFASs

Regulatorischer Hintergrund: Beschränkungs-dossier der ECHA

ANNEX XV RESTRICTION REPORT – Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)

Proposed restriction - Annex XVII entry PFASs (Restriction Option 2)

Column 1 Designation of the substance, of the group of substances or of the mixture	Column 2 Conditions of restriction
<p>Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) defined as:</p> <p>Any substance that contains at least one fully fluorinated methyl (CF₃-) or methylene (-CF₂-) carbon atom (without any H/Cl/Br/I attached to it).</p> <p>A substance that only contains the following structural elements is excluded from the scope of the restriction:</p> <p>CF₃-X or X-CF₂-X',</p> <p>where X = -OR or -NRR' and X' = methyl (-CH₃), methylene (-CH₂-), an aromatic group, a carbonyl group (-C(O)-), -OR'', -SR'' or -NR''R'''';</p> <p>and where R/R'/R''/R'''' is a hydrogen (-H), methyl (-CH₃), methylene (-CH₂-), an aromatic group or a carbonyl group (-C(O)-).</p>	<ol style="list-style-type: none"> Shall not be manufactured, used or placed on the market as substances on their own; Shall not be placed on the market in: <ol style="list-style-type: none"> another substance, as a constituent; a mixture, an article <p>in a concentration of or above:</p> <ol style="list-style-type: none"> 25 ppb for any PFAS as measured with targeted PFAS analysis (polymeric PFASs excluded from quantification) 250 ppb for the sum of PFASs measured as sum of targeted PFAS analysis, optionally with prior degradation of precursors (polymeric PFASs excluded from quantification) 50 ppm for PFASs (polymeric PFASs included). If total fluorine exceeds 50 mg F/kg the manufacturer, importer or downstream user shall upon request provide to the enforcement authorities a proof for the fluorine measured as content of either PFASs or non-PFASs. Paragraphs 1 and 2 shall apply 18 months from entry into force of the restriction. By way of derogation, paragraphs 1 and 2 shall not apply to <ol style="list-style-type: none"> active substances in biocidal products within

ANNEX XV RESTRICTION REPORT – Per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs)

Column 1 Designation of the substance, of the group of substances or of the mixture	Column 2 Conditions of restriction
	<ol style="list-style-type: none"> [preservation of cultural paper-based materials until 13.5 years after Eif]; [cleaning and heat transfer: engineered fluids for medical devices until 13.5 years after Eif]; [membranes used for venting of medical devices until 13.5 years after Eif]; [use as refrigerants and for mobile air conditioning in vehicles in military applications until 13.5 years after Eif]; [the semiconductor manufacturing process until 13.5 year after Eif]. <ol style="list-style-type: none"> By way of derogation, paragraphs 1 and 2 shall not apply to fluoropolymers and perfluoropolyethers for the use in: <ol style="list-style-type: none"> food contact materials for the purpose of industrial and professional food and feed production until 6.5 years after Eif; implantable medical devices (not including meshes, wound treatment products, tubes and catheters) until 13.5 years after Eif; tubes and catheters in medical devices until 13.5 years after Eif; coatings of Metered Dose Inhalers (MDIs) until 13.5 years after Eif; proton-exchange membrane (PEM) fuel cells until 6.5 years after Eif; fluoropolymer applications in petroleum and mining industry until 13.5 years after Eif.

Mengen/
Konzentrations
angaben

Spezifische
Fristen

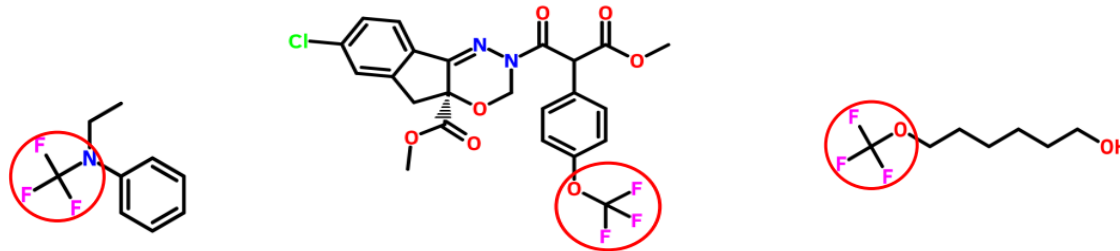
Definition von PFAS – ECHA, OECD, EFSA

Definition der ECHA:

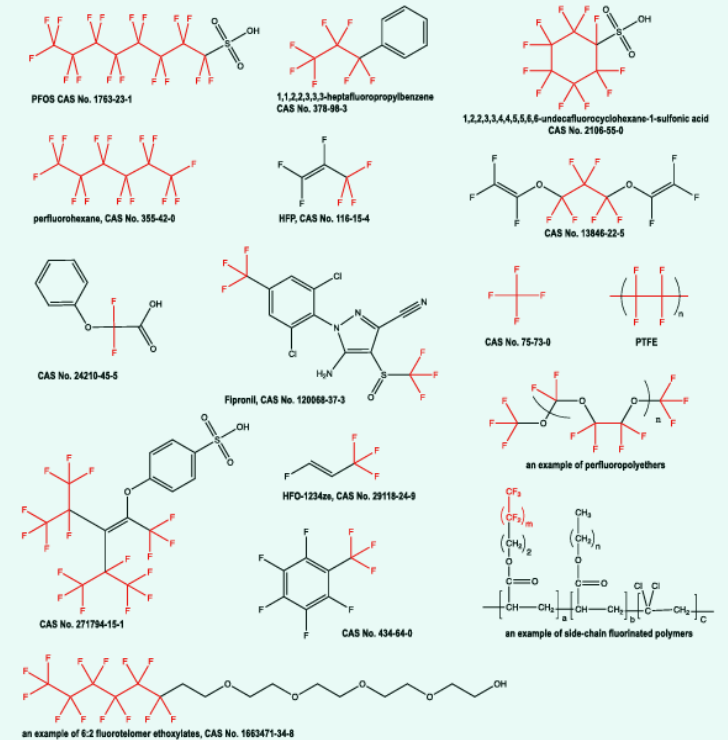
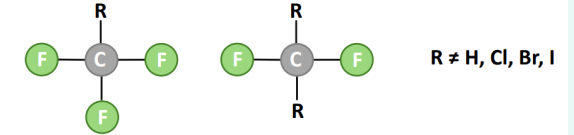
„Für die Zwecke dieses Vorschlags für Beschränkungen werden PFAS als Stoffe definiert, die mindestens ein *vollständig fluoriertes* Methyl- (CF₃-) oder Methylen- (-CF₂-) Kohlenstoffatom enthalten, ohne dass daran H/Cl/Br/I gebunden ist. Diese Definition entspricht der OECD-Definition aus dem Jahr 2021.“

„Ein Stoff, der nur die folgenden Strukturelemente enthält, ist vom Geltungsbereich der Beschränkung ausgenommen: CF₃-X oder X-CF₂-X', wobei X = -OR oder -NRR' und X' = Methyl (-CH₃), Methylen (-CH₂-), eine aromatische Gruppe, eine Carbonylgruppe (-C(O)-), -OR'', -SR'' oder -NR''R''' ist; und wobei R/R'/R''/R''' ein Wasserstoff (-H), Methyl (-CH₃), Methylen (-CH₂-), eine aromatische Gruppe oder eine Carbonyl Gruppe (-C(O)-) ist.“

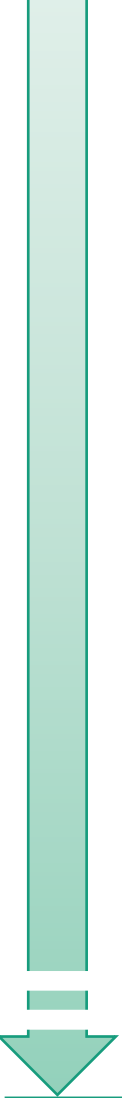
Ausnahmen:




PFAS nach OECD Allgemeine Formel



Warum sind so viele Diskussionen um PFAS?



1947	Start PFAS Produktion
1978	immuntoxische Effekte von PFOA in Affenstudie
1987	Kanzerogenität von PFOA in Rattenstudie
1993	Arbeitsmedizinische Befunde
1998	PFAS im Serum von Blutspendern in den USA
2005	erhebliche Trinkwasser-Kontamination in Minnesota
2008	Grenzwertableitung für Trinkwasser-Kontamination mit PFAS immuntoxische Effekte in Mäusen bei Konzentrationen, die der menschlichen Exposition ähnlich sind
2011	niedrige PFOA-Exposition über längere Zeit führen zu spätem Brutkrebs in Mäusen
2012	Immuntoxizität von PFAS in Kindern berichtet



2012	C11-C14 PFCAs listed as very persistent and very bioaccumulative (vPvB)
2013	C8 PFCA (PFOA + Salts) listed as persistent, bioaccumulative and toxic (PBT)
2016	C10 PFCA (PFDA + Ammonium & Na salts) listed as PBT
2017	C6 PFSA (PFHxS + Salts) listed as vPvB
2019	2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propionic acid - (ELoC)
2020	C4 PFSA (PFBS + Salts) listed as ELoC
2022	Perfluoroheptanoic acid (PFHpA) + its salts listed as PBT, vPvB, ELoC

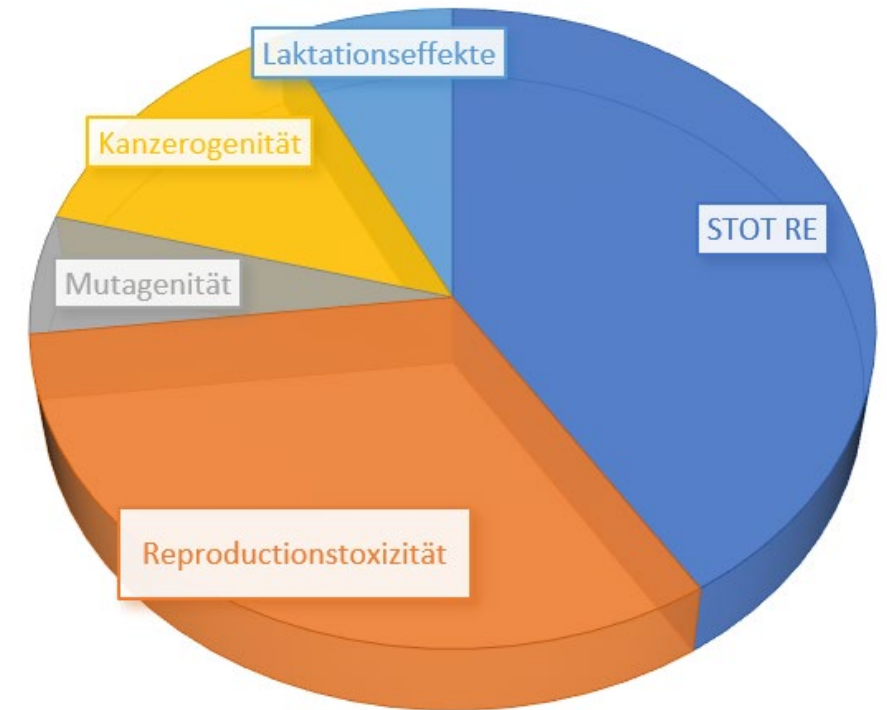
**Regulatorische Schritte
SVC Einstufung
(und Einzelverbote)**

Gefährdung der menschlichen Gesundheit durch PFAS?

Einstufung einiger bekannter PFAS nach GHS

CAS	Stoff	Klassifizierung			
335-67-1	PFOA	Carc. 2	Repro 1B	Lact	STOT RE 1 (Leber)
335-76-2	PFDA	Carc. 2	Repro 1B	Lact	
375-95-1	PFNA	Carc. 2	Repro 1B	Lact	STOT RE 1 (Leber, Thymus, Milz)
1763-23-1	PFOS	Carc. 2	Repro 1B	Lact	STOT RE 1
2795-39-3	PFOS Kaliumsalz	Carc. 2	Repro 1B	Lact	STOT RE 1
3825-26-1	APFO (PFOA Ammoniumsalz)	Carc. 2	Repro 1B	Lact	STOT RE 1 (Leber)
29081-56-9	PFOS Ammoniumsalz	Carc. 2	Repro 1B		

Relative Häufigkeit der Gefährdungsklassen von 375 Stoffen aus der Kategorie der PFAS

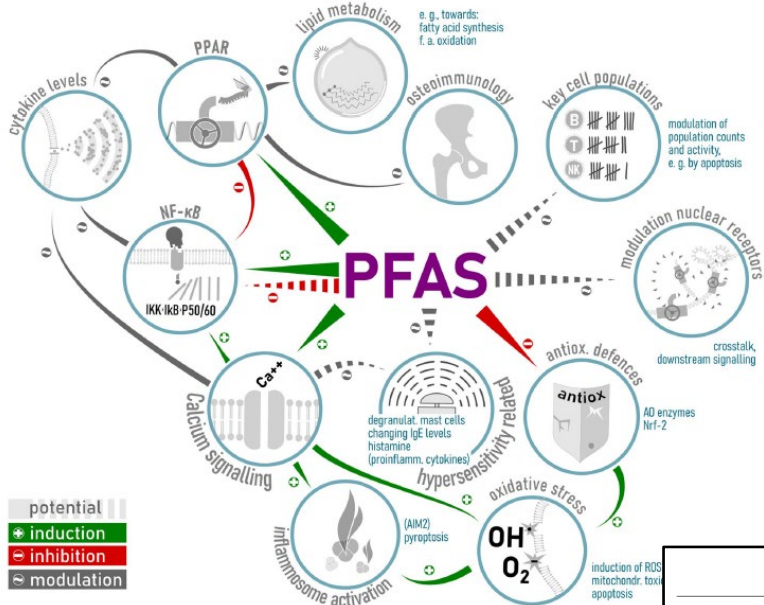


Welche Exposition führt zu toxischen Effekten von PFOA und PFOS

untersuchte Substanz	Jahr	Studie	Spezies	BMDL (Serumkonzentration)	Effekte
PFOA	2004	subchronische Exposition	Ratte	23.000 ng/mL	Organtoxizität
PFOA	2011/2012	Entwicklungstoxizität	Maus	23–25 ng/mL	Entwicklungstoxizität und endokrine Wirkung
PFOA	2012	Prospektive Studie an menschlichen Geburtskohorten	Mensch	0,3 ng/mL	Immuntoxizität
PFOS	2002/2007	subchronische Exposition	Affe	35.000 ng/mL	Organtoxizität und endokrine Wirkung
PFOS	2013	Prospektive Studie an menschlichen Geburtskohorten	Mensch	1,3 ng/mL	Immuntoxizität

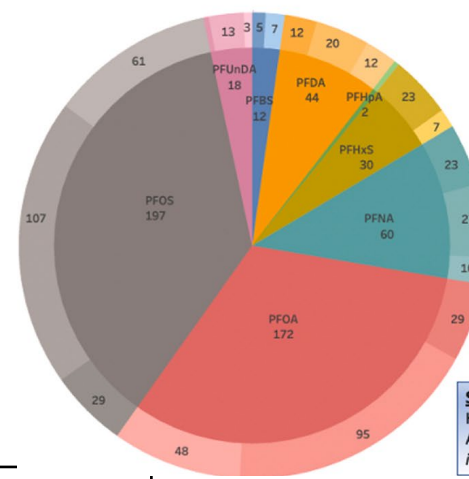
Immuntoxizität von PFAS

Komplexer Mechanismus der Immuntoxizität¹

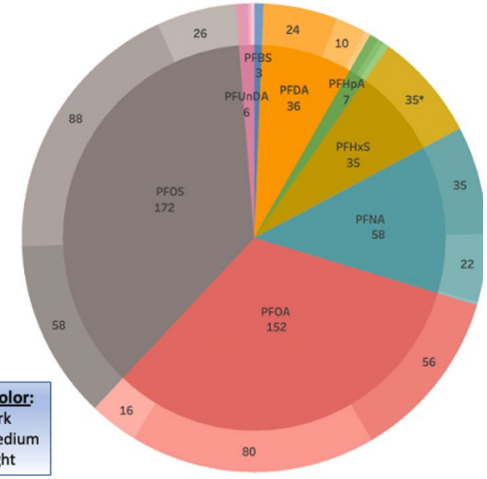


Studientypen pro PFAS zu den Endpunkten Entzündung und Immunsuppression²

a. Inflammation



b. Immunosuppression



Study Types by Color:
 Human *in vivo*: Dark
 Animal *in vivo*: Medium
in vitro/ex vivo: Light

Environment International 171 (2023) 107727

Contents lists available at ScienceDirect

Environment International

journal homepage: www.elsevier.com/locate/envint

Full length article

Internal relative potency factors based on immunotoxicity for the risk assessment of mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in human biomonitoring

Wieneke Bil^{a,*}, Veronika Ehrlich^b, Guangchao Chen^c, Rob Vandebriel^d, Marco Zeilmaker^e, Mirjam Luijten^d, Maria Uhl^b, Philip Marx-Stoelting^e, Thorhallur Ingi Halldorsson^{f,g}, Bas Bokkers^a

^a Centre for Safety of Substances and Products, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands
^b Environment Agency Austria (EAA), Vienna, Austria
^c Centre for Nutrition, Prevention and Health Services, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands
^d Centre for Health Protection, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands
^e Department Safety of Pesticides, Federal Institute for Risk Assessment (BfR), Berlin, Germany
^f Faculty of Food Science and Nutrition, University of Iceland (UI), Reykjavik, Iceland
^g Centre for Fetal Programming, Department of Epidemiology Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

PFDA > PFNA > PFHxA > PFOS > PFBS > PFOA > PFHxS

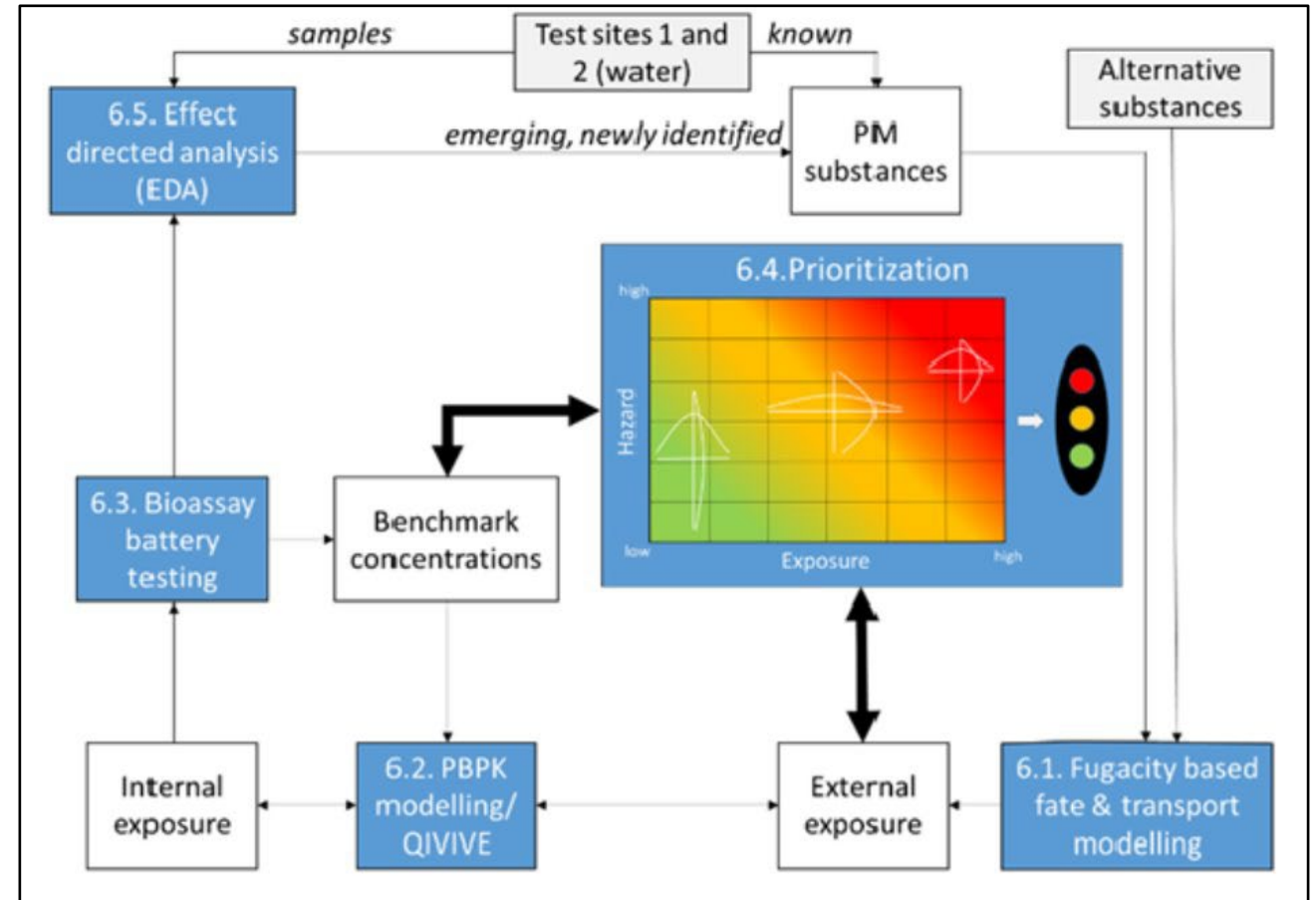
... und viele Publikationen mehr

¹ Ehrlich, V., Bil, W., Vandebriel, R. *et al.* Consideration of pathways for immunotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS). *Environ Health* 22, 19 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12940-022-00958-5>

² Zhang, L., Louie, A., Rigutto, G. *et al.* A systematic evidence map of chronic inflammation and immunosuppression related to per- and polyfluoroalkyl substance (PFAS) exposure. *Environmental Research*, Volume 220, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.115188>.

PM*-Stoffe: die Exposition des Menschen über die Umwelt

- Die Datenbasis für PFOA, PFOS und verwandte Stoffe ist gut aber.... PFAS sind eine große Stoffgruppe
- Exposition ist u.a. über Trinkwasser und Nahrung ↔ Migration
- EU-Projekt ZerOPM:
 - Screening und Priorisierung von Chemikalien auf ihre potenziellen Risiken als bioaktive PM-Substanz
 - Charakterisierung und Quantifizierung der toxikologischen Gefahren von PM-Stoffen ↔ in-vitro Tests (Toolbox)
 - Entwicklung und Anwendung von Modellen für die Umsetzung von in vitro-Wirkungskonzentrationen ↔ humanrelevanten internen Dosen ↔ externen Expositionsszenarien



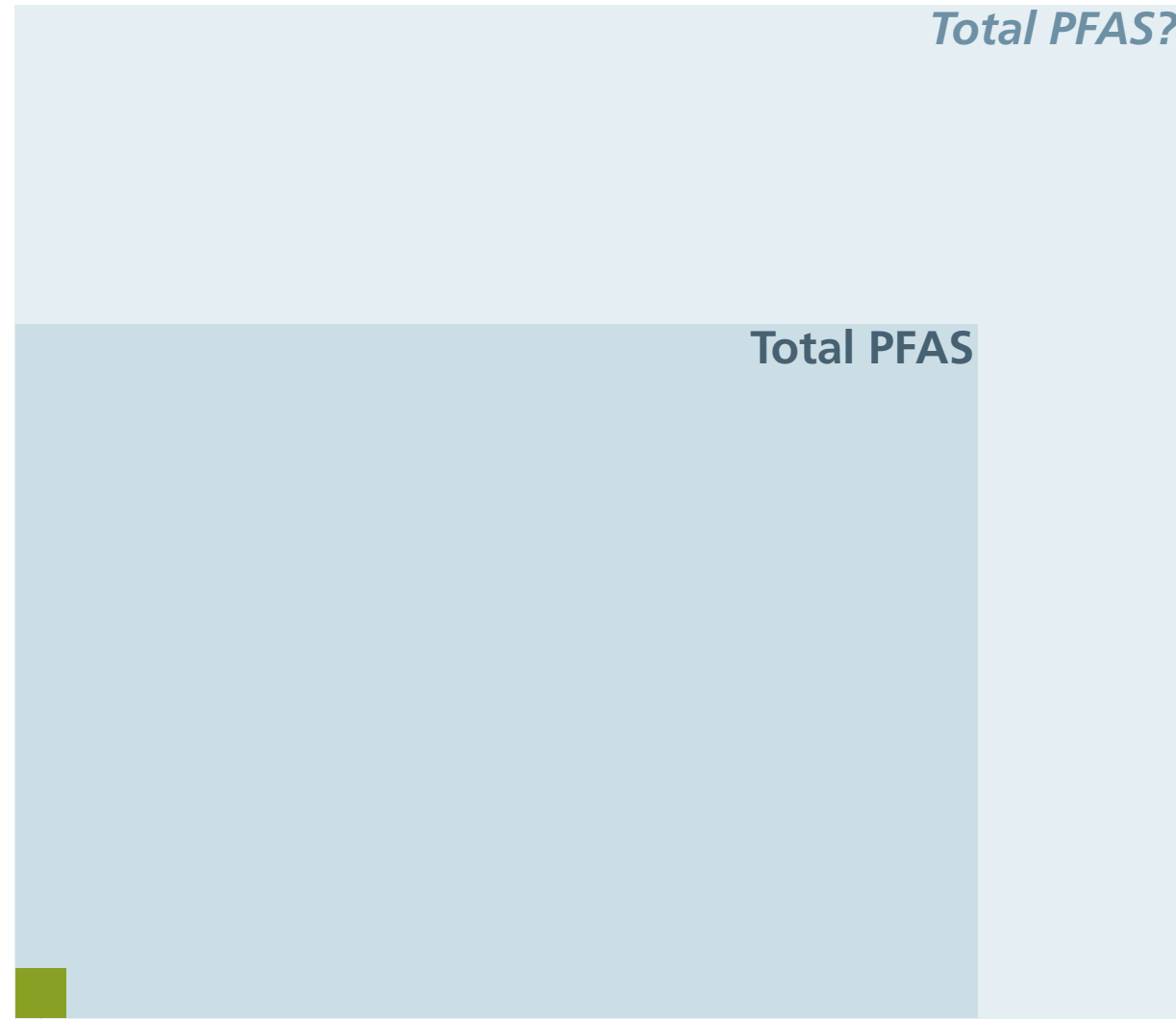
<https://zeropm.eu/>

PFAS - ein Umweltproblem?

PFAS in der Umwelt: Eine Herausforderung

- PFAS umfasst Tausende unterschiedlicher Substanzen
- Die Target-Analytik erfasst lediglich einige Einzelsubstanzen (in langsam steigender Zahl)
- Wachsende Erkenntnis über zehntausende oder vielleicht sogar hundertausende PFAS?
- Die Vielfalt der PFAS ist eine gewaltige Herausforderung für die chemische Analytik und die Regulation

Target Analytik
(2 – ~100 Substanzen)



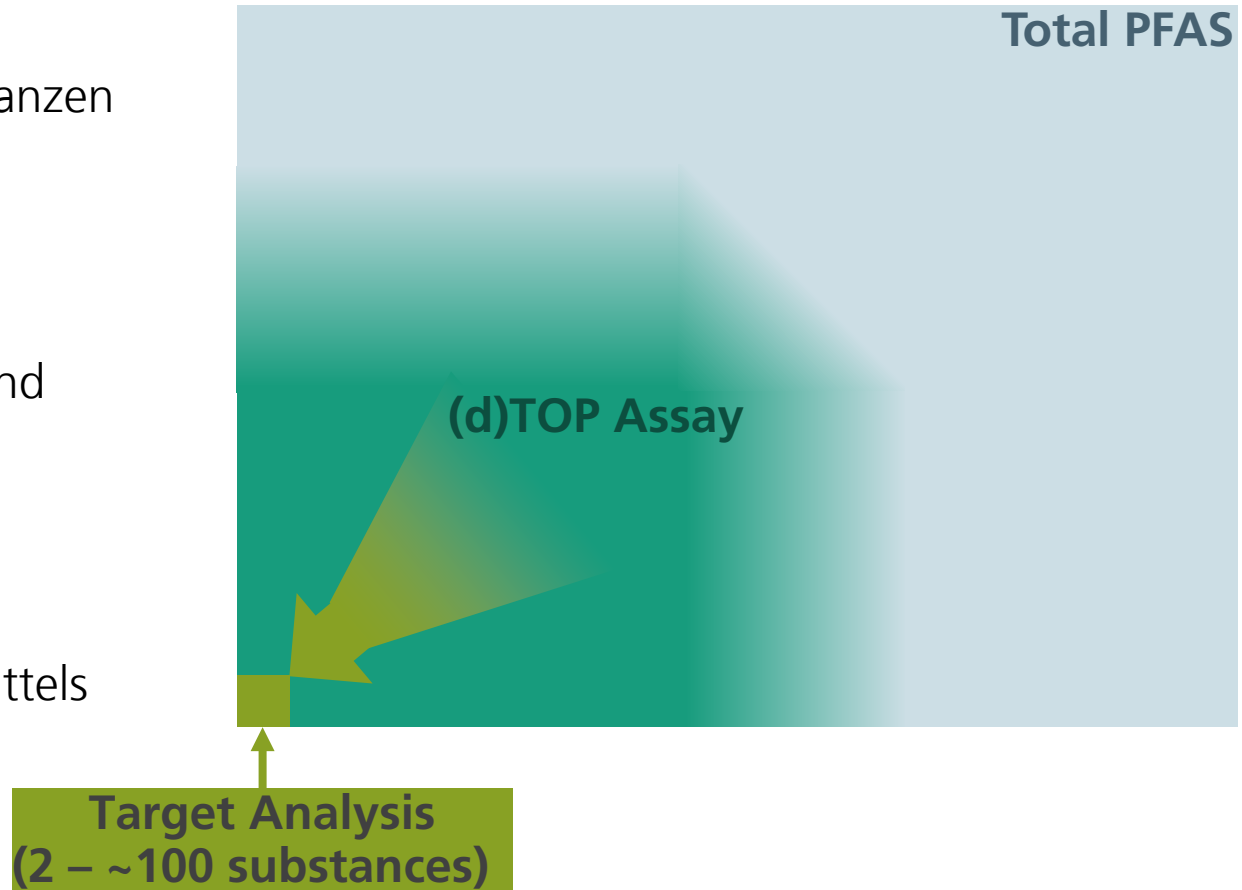
(d)TOP Assay

TOP Assay

- Total Oxidizable Precursor Assay
- Oxidation von PFCA- und PFSA-Vorläufersubstanzen durch Hydroxyl-Radikale
- Bildung von PFCA mit korrespondierenden Kettenlängen
- Vergleich von PFCA- und PFSA-Gehalten vor und nach der Oxidation vermittelt Einsicht in die Anwesenheit unbekannter Vorläufer

Direct TOP Assay (dTOP)

- Volle Umwandlung/Oxidation fester Proben mittels eines Überschusses oxidativer Agentien
- Keine Extraktionsverluste, keine unvollständige Oxidation

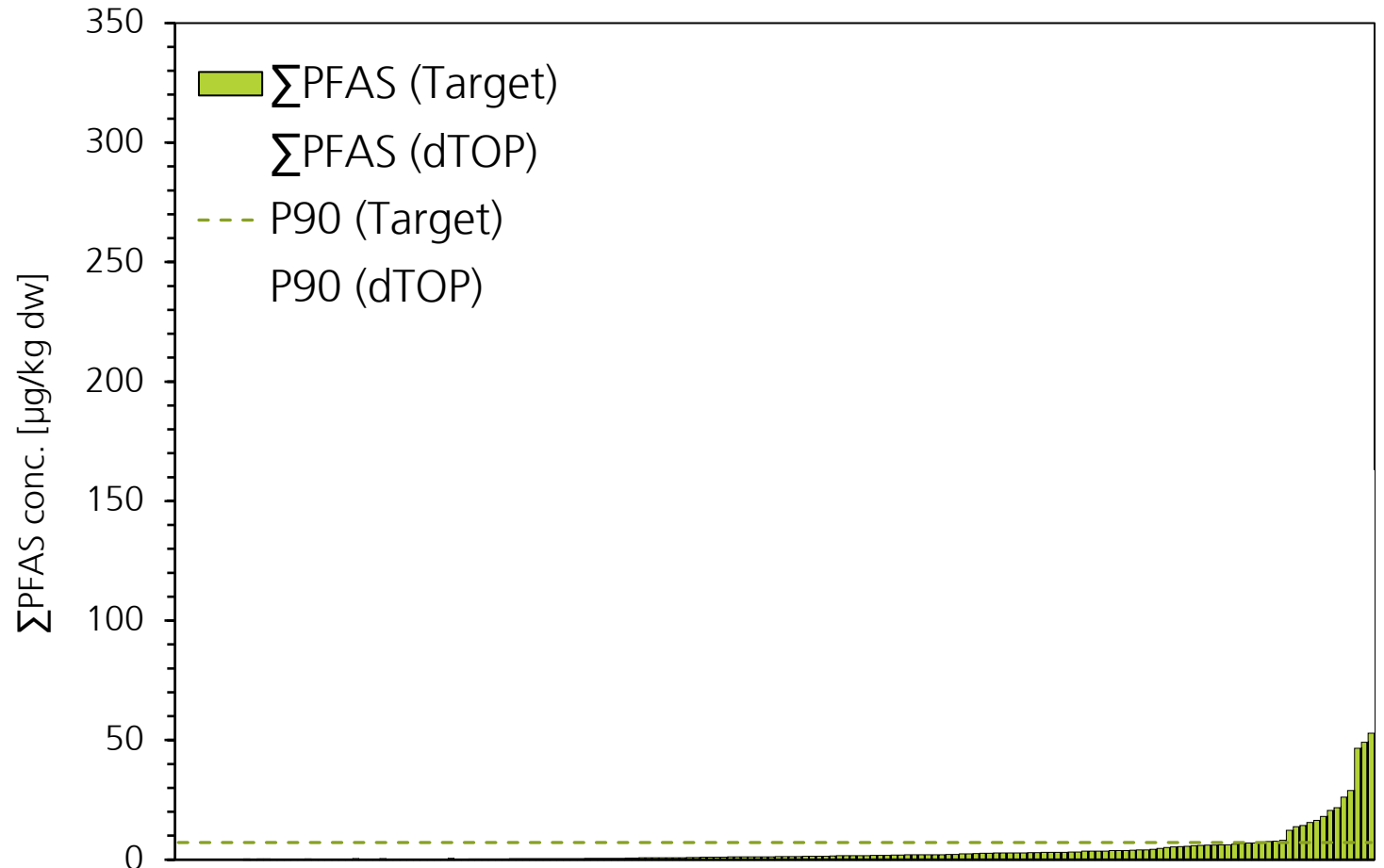


Ergebnisse

Methodenvergleich

Hotspot-Identifikation

- Vereinfachter Ansatz: 90. Perzentile jeder Methode als Schwellenwert
- Target-Analytik:
 - P90: 7,11 $\mu\text{g}/\text{kg TS}$
 - 17 Hotspots identifiziert

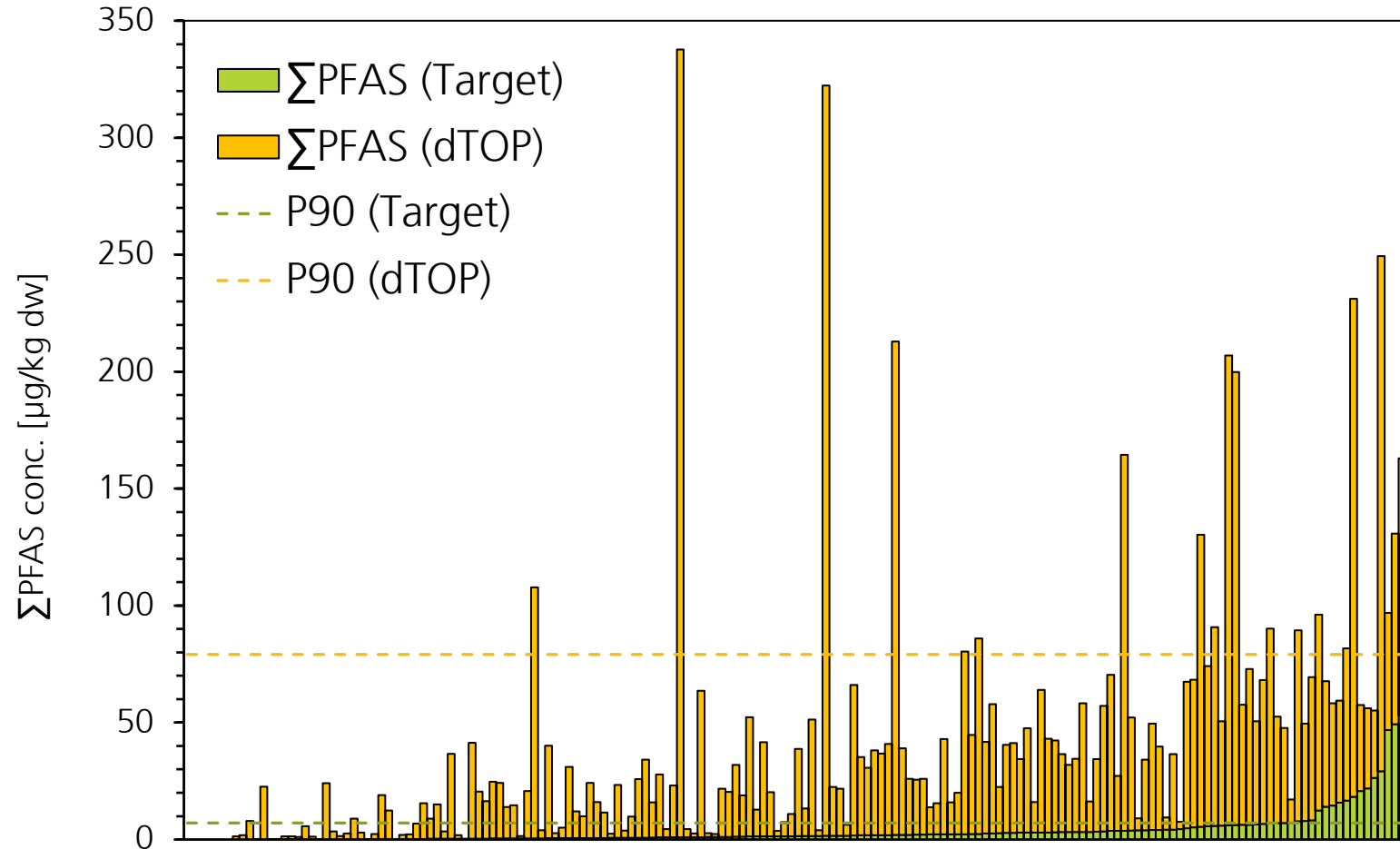


Ergebnisse

Methodenvergleich

Hotspot-Identifikation

- Vereinfachter Ansatz: 90. Perzentile jeder Methode als Schwellenwert
- Target-Analytik:
 - P90: 7,11 µg/kg TS
 - 17 Hotspots identifiziert
- dTOP assay:
 - P90: 79,1 µg/kg dw
- Beide Methoden identifizieren 17 Hotspots, aber nur 6 überlappen
- Keine offensichtliche Korrelation zwischen den durch die beiden Methoden identifizierten Hotspots



Zusammenfassung

Schlussfolgerungen & Implikationen

- PFAS sind in deutschen Gewässersystemen ubiquitär verteilt: Diffuse Quellen
- PFAS Hotspots verweisen auf Punktquellen
- Hotspots unbekannter PFAS wurden erst mit Hilfe des dTOP-Assays gefunden.
- Notwendigkeit
 - Identifikation von Hotspot-Quellen
 - effektive Maßnahmen zur Emissionsvermeidung.
- Der erhobene Datensatz liefert die Grundlage für eine zukünftige Überprüfung der Wirksamkeit restriktiver Maßnahmen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Publication



Interactive online tool



<https://sumpfas.ime.fraunhofer.de/>

Bernd Göckener¹, Annette Fliedner¹, Heinz Rüdel¹,
Alexander Badry², Jan Koschorreck²