

Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen (Fluoride) – Addendum: Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Beurteilungswerte in biologischem Material

Keywords

Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen (Fluoride); Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert; BAT-Wert; Entwicklungstoxizität; fruchtschädigende Wirkung

S. Michaelsen¹

G. Schriever-Schwemmer²

H. Drexler^{3,*}

A. Hartwig^{4,*}

MAK Commission^{5,*}

- ¹ Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
- ² Leitung der Arbeitsgruppe „Entwicklungstoxizität“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
- ³ Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen
- ⁴ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe
- ⁵ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Citation Note:

Michaelsen S, Schriever-Schwemmer G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen (Fluoride) – Addendum: Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2023 Mrz;8(1):Doc018. https://doi.org/10.34865/bb766439d8_1ad

Manuskript abgeschlossen:
01 Feb 2022

Publikationsdatum:
30 Mrz 2023

Lizenz: Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



Abstract

In 2005, the German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated the maximum workplace concentration (MAK value) of hydrogen fluoride [7664-39-3] and fluorides [16984-48-8]. If the MAK values of 1 ml hydrogen fluoride/m³ (0.83 mg/m³) or 1 mg fluoride/m³, respectively, are not exceeded, prenatal toxic effects are not to be expected. Therefore, hydrogen fluoride and fluorides were classified in Pregnancy Risk Group C. In 2013, the biological tolerance value (BAT value) for hydrogen fluoride and inorganic fluorine compounds (fluorides) of 4 mg fluoride/l urine was established which protects against the long-term effects of fluoride such as skeletal fluorosis. The BAT value was not derived in correlation to the MAK value. For this reason, it is to be evaluated whether no prenatal toxic effects are to be expected when the BAT value is adhered to. By extrapolating the NOAEL (no observed adverse effect level) for developmental toxicity in rodent studies to fluoride concentrations in urine it could be concluded that Pregnancy Risk Group C is also valid for the BAT value.

BAT-Wert (2013)	4 mg Fluorid/l Urin
	Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
Fruchtschädigende Wirkung (2022)	Gruppe C
MAK-Wert (2005)	Fluorwasserstoff:
	1 ml/m³ \approx 0,83 mg/m³
	Fluoride:
	1 mg/m³ E als Fluorid
Hautresorption	Fluorwasserstoff: – Fluoride (2005): H

Im Jahr 2005 wurden Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen (MAK-Werte) von 1 mg/m³ für die einatembare Fraktion für Fluoride und von 1 ml/m³ (\approx 0,83 mg/m³) für Fluorwasserstoff festgesetzt. Da aufgrund der vorliegenden Daten bei Expositionen in Höhe der MAK-Werte keine fruchtschädigenden Wirkungen zu erwarten waren, wurde die Schwangerschaftsgruppe C vergeben (Greim 2006 a, b). Im Jahr 2013 wurde für Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen (Fluoride) ein Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (BAT-Wert) von 4 mg Fluorid/l Urin aufgestellt, der vor den Langzeitwirkungen des Fluorids wie der Skelettfluorose schützt (Lämmlein 2014). Da der BAT-Wert nicht in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde, wird überprüft, ob bei Einhaltung des BAT-Wertes für Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen (Fluoride) ebenfalls keine fruchtschädigenden Wirkungen zu erwarten sind und damit der BAT-Wert auch der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet werden kann.

Fruchtschädigende Wirkung

Die vorliegende Literatur zur fruchtschädigenden Wirkung wurde reevaluiert. Belastbare Untersuchungen beim Menschen liegen nicht vor.

Entwicklungstoxizität

Aus einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten mit der Gabe von Natriumfluorid über das Trinkwasser vom 6. bis zum 15. Gestationstag lässt sich ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 13,2 mg Fluorid/kg KG und Tag, der höchsten Dosis, ableiten. Bei dieser Dosis war bei den Muttertieren die Trinkwasseraufnahme aufgrund der schlechten Palatabilität verringert (Greim 2001, 2006 a; Heindel et al. 1996).

In einer weiteren pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an CD-CRL:CD-BR, VAF+-Ratten zeigte sich bei den beiden hohen Trinkwasserkonzentrationen von 175 und 250 mg Natriumfluorid/l (11,1 und 11,3 mg Fluorid/kg KG und Tag) eine erniedrigte Trinkwasseraufnahme. Bei der höchsten Dosis kam es bei gleichzeitiger Maternaltoxizität (verringerte Futteraufnahme und erniedrigte Körpergewichtszunahme) zu einer geringfügigen, jedoch statistisch signifikanten Zunahme an Feten mit skelettalen Variationen (0,4 betroffene Feten pro Wurf gegen 0,1 in der Kontrolle), wobei die Anzahl der betroffenen Würfe zwar erhöht (21,6% gegen 8,8% in der Kontrolle), aber nicht statistisch signifikant war (Collins et al. 1995; Greim 2001, 2006 a). Der NOAEL für Entwicklungs- und Maternaltoxizität beträgt somit 11,1 mg Fluorid/kg KG und Tag (Greim 2006 a).

Aus einer Generationenstudie an CD-CRL:CD-BR-Ratten mit Trinkwassergabe von Natriumfluorid wurde ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 175 mg/l (entspricht 9,7 mg Fluorid/kg KG und Tag) abgeleitet. Grund dafür war eine erhöhte Inzidenz von F2-Feten mit einer verzögerten Ossifikation des Hyoids (Zungenbein) bei 250 mg Natriumfluorid/l (12,5 mg Fluorid/kg KG und Tag), einhergehend mit einer statistisch signifikanten Abnahme des maternalen Körpergewichts und des Futter- und Wasserkonsums. Die F1-Feten wiesen keine derartigen Ossifikationsverzögerungen auf (Collins et al. 2001; Greim 2006 a).

Aus einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Neuseeländer-Kaninchen mit der Gabe von Natriumfluorid über das Trinkwasser vom 6. bis zum 19. Gestationstag ergab sich ein NOAEL für die Entwicklungstoxizität von 13,8 mg Fluorid/kg KG und Tag, was der höchsten Dosis entsprach. Bei dieser Dosis wiesen die Muttertiere eine reduzierte Wasseraufnahme sowie eine temporär verringerte Futtermittelaufnahme und erniedrigte Körpergewichte (6. bis 8. Gestationstag) auf (Greim 2001, 2006 a; Heindel et al. 1996).

In keiner der Studien wurden teratogene Effekte festgestellt.

Evaluierung einer Schwangerschaftsgruppe zum BAT-Wert

Zusammengefasst treten in den Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität bis zu den Dosierungen von 11,1 bzw. 13,2 mg Fluorid/kg KG und Tag bei Ratten (175 bzw. 300 mg Natriumfluorid/l Trinkwasser) und 13,8 mg Fluorid/kg KG und Tag (400 mg Natriumfluorid/l Trinkwasser) bei Kaninchen trotz maternaltoxischer Effekte keine entwicklungstoxischen Effekte auf (Collins et al. 2001; Greim 2006 a; Heindel et al. 1996). Die aufgenommenen Dosen waren in der Höhe begrenzt durch die Palatabilität von Natriumfluorid im Trinkwasser. In einer Generationenstudie an CD-CRL:CD-BR-Ratten mit Trinkwassergabe von Natriumfluorid kommt es zu einer erhöhten Inzidenz von F2-Feten mit einer verzögerten Ossifikation des Hyoids bei 250 mg Natriumfluorid/l (12,5 mg Fluorid/kg KG und Tag) bei gleichzeitiger Maternaltoxizität. Der NOAEL für Entwicklungstoxizität liegt bei 175 mg/l (entspricht 9,7 mg Fluorid/kg KG und Tag) (Collins et al. 2001; Greim 2006 a). Dieser NOAEL ist aufgrund des Fehlens eines derartigen Effektes in der F1-Generation als konservativ anzusehen.

Bei MAK-Werten von 1 mg Fluorid/m³ E für Fluoride und 1 ml/m³ (0,83 mg/m³) für Fluorwasserstoff wurden diese Stoffe der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet. Da der BAT-Wert nicht in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde, ist zu prüfen, ob bei Einhaltung des BAT-Wertes für Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen (Fluoride) ebenfalls keine fruchtschädigenden Wirkungen zu erwarten sind.

Messungen der Fluoridkonzentration im Urin trächtiger Ratten oder Kaninchen liegen nicht vor.

In einer Kanzerogenitätsstudie des NTP mit Gabe von 175 mg Natriumfluorid/l Trinkwasser (4,5 mg Fluorid/kg KG und Tag; Bucher et al. 1991) betragen die Fluoridkonzentrationen im Urin bei weiblichen Ratten bei Zwischenuntersuchungen nach 27 und 66 Wochen 33,0 bzw. 26,8 mg Fluorid/l. Die entsprechenden Kontrollwerte an diesen Zeitpunkten lagen bei 1,1 bzw. 0,9 mg Fluorid/l (NTP 1990), d. h. es liegt eine Erhöhung der Fluoridkonzentrationen im Urin auf das etwa 30-Fache vor. Für den konservativsten NOAEL von 9,7 mg Fluorid/kg KG und Tag aus der Generationenstudie (Collins et al. 2001; Greim 2006 a) kann mittels der Angaben der NTP-Studie eine Fluoridkonzentration im Urin von ca. 71 mg Fluorid/l errechnet werden (9,7 mg/kg KG/4,5 mg/kg KG × 33 mg/l Urin). Daraus ergibt sich ein knapp 18-facher Abstand zum BAT-Wert von 4 mg Fluorid/l Urin.

Daher ist bei Einhaltung des BAT-Wertes in Höhe von 4 mg Fluorid/l Urin keine fruchtschädigende Wirkung zu erwarten.

Die Zuordnung von Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen (Fluoride) zu Schwangerschaftsgruppe C gilt daher auch für den BAT-Wert.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Bucher JR, Hejtmancik MR, Toft JD 2nd, Persing RL, Eustis SL, Haseman JK (1991) Results and conclusions of the National Toxicology Program's rodent carcinogenicity studies with sodium fluoride. *Int J Cancer* 48(5): 733–737. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910480517>
- Collins TFX, Sprando RL, Shackelford ME, Black TN, Ames MJ, Welsh JJ, Balmer MF, Olejnik N, Ruggles DI (1995) Developmental toxicity of sodium fluoride in rats. *Food Chem Toxicol* 33(11): 951–960. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(95\)00066-b](https://doi.org/10.1016/0278-6915(95)00066-b)
- Collins TFX, Sprando RL, Black TN, Shackelford ME, Olejnik N, Ames MJ, Rorie JI, Ruggles DI (2001) Developmental toxicity of sodium fluoride measured during multiple generations. *Food Chem Toxicol* 39(8): 867–876. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(01\)00033-3](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(01)00033-3)
- Greim H, Hrsg (2001) Fluorwasserstoff. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 32. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb766439d0032>
- Greim H, Hrsg (2006 a) Fluoride. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 40. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb1698448verd0040>
- Greim H, Hrsg (2006 b) Fluorwasserstoff. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 40. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb766439d0040>
- Heindel JJ, Bates HK, Price CJ, Marr MC, Myers CB, Schwetz BA (1996) Developmental toxicity evaluation of sodium fluoride administered to rats and rabbits in drinking water. *Fundam Appl Toxicol* 30(2): 162–177. <https://doi.org/10.1006/faat.1996.0053>
- Lämmlein P (2014) Addendum zu Fluorwasserstoff und anorganische Fluorverbindungen (Fluoride). In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR)*. 21. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb766439d0021>
- NTP (National Toxicology Program) (1990) Toxicology and carcinogenesis studies of sodium fluoride (CAS No. 7681-49-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). TR No. 393. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr393.pdf, abgerufen am 25 Feb 2022