



Bepalen toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie – *omgevingslucht*

Studie uitgevoerd in opdracht van: VMM
Referentie: 2024/EI/R/3285

December 2024



Bepalen toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie – *omgevingslucht*

VITO
Boeretang 200
2400 MOL
Belgium
BTW No: BE0244.195.916
vito@vito.be – www.vito.be
IBAN BE34 3751 1173 5490 BBRUBEBB



Vision on technology
for a better world

vito.be

AUTEURS

Vanhooren, Hadewych, ARCHE Consulting
Vangheluwe, Marnix, ARCHE Consulting

Van Holderbeke, Mirja, VITO
Vanderbeke, Arno, VITO
Purece, Anthony, VITO
Geerts, Lieve, VITO
Joris, Ingeborg, VITO
Maertens, Michiel, VITO
De Brouwere, Katleen, VITO
Touchant, Kaat, VITO
Peters, Jan, VITO
Berghmans, Patrick, VITO

DOCUMENTBESCHRIJVING

TITEL VAN PUBLICATIE

Bepalen toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie – omgevingslucht

WETTELIJK DEPOTNUMMER

D/2024/3241/474

TREFWOORDEN

PFAS, depositie, omgevingslucht

DATUM PUBLICATIE

December 2024

REFERENTIE

Hadewych Vanhooren, Marnix Vangheluwe, Mirja Van Holderbeke, Arno Vanderbeke, Anthony Purece, Lieve Geerts, Ingeborg Joris, Michiel Maertens, Katleen De Brouwere, Kaat Touchant, Jan Peters, Patrick Berghmans, 2024. Bepalen toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie – omgevingslucht

SAMENVATTING

De Vlaamse Milieumaatschappij (VMM) is de bevoegde instantie in Vlaanderen voor luchtbeleid en een partner om de luchtkwaliteit te verbeteren en luchtverontreiniging aan te pakken. Zo is de Dienst Luchtkwaliteit onder meer bevoegd voor het rapporteren over de toestand van het milieu in Vlaanderen. De VMM onderzoekt hiervoor onder andere de aanwezigheid van PFAS in depositie in de lucht. Perfluorverbindingen zijn een grote groep van 4730 individuele poly (gedeeltelijk)- of per (volledig) gefluoreerde alkylverbindingen (PFAS). De uitstoot van PFAS naar de lucht is noch op Europees, noch op Vlaams niveau gereguleerd. Er gelden geen Europese emissiegrenswaarden, luchtkwaliteitsnormen noch rapporteringsverplichtingen. Er is momenteel dan ook geen toetsingskader voor PFAS-deposities beschikbaar. De risico's door blootstelling aan PFAS via depositie kunnen dus niet beoordeeld worden.

De doelstelling van deze opdracht bestaat erin toetsingswaarden voor een select aantal PFAS verbindingen in lucht en depositie te bepalen waarbij rekening wordt gehouden met verschillende aspecten zoals vb. haalbaarheid en gezondheidsaspect. De afgeleide toetsingswaarden kunnen gebruikt worden bij het evalueren van gemeten concentraties, bij de opmaak van vergunningsvoorwaarden, in MER richtlijnenboeken en/of de VLAREM milieuregeling.

Op basis van voorkomen en het toxicologisch profiel worden voor het bepalen van toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht 5 PFAS verbindingen (PFBA, PFBS, HPFO-DA, 6:2 FTS, PFPrA) geselecteerd. Voor het bepalen van toetsingswaarden voor de depositie flux worden - wegens de hogere complexiteit van afleiding - 2 PFAS verbindingen (PFOS en PFBA) geselecteerd. Deze laatste worden in een afzonderlijk rapport behandeld.

De afgeleide inhalatoire toetsingswaarden voor de 5 geselecteerde PFAS verbindingen zijn hieronder samengevat.

	Inhalatoir (ng/m ³)		Meest kritische doelwit orgaan/systeem
	Volwassene	Kind	
PFBA	700	460	Lever, schildklier
PFBS	200	140	Schildklier
HPFO-DA	2.1	1.4	Lever
6:2 FTS	45	30	Immuniteit (milt)
PFPrA	370	245	Lever

INHOUDSTAFEL

AUTEURS	I
DOCUMENTBESCHRIJVING	II
SAMENVATTING	III
INHOUDSTAFEL	IV
LIJST VAN FIGUREN	V
LIJST VAN TABELLEN	VI
LIJST VAN AFKORTINGEN	VIII
LIJST VAN SYMBOLEN	XI
1 INLEIDING	1
2 SELECTIE PFAS VERBINDINGEN	3
3 TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN VOOR DE GESELECTEERDE PFAS VERBINDINGEN	11
3.1 AFLEIDEN INDIVIDUELE TOETSINGSWAARDEN LUCHT	11
3.2 PFBA - RAPPORTAGE SELECTIE / AFLEIDING TOETSINGSWAARDE	20
3.3 PFBS - RAPPORTAGE SELECTIE / AFLEIDING TOETSINGSWAARDE	39
3.4 HFPO-DA - RAPPORTAGE SELECTIE / AFLEIDING TOETSINGSWAARDE	68
3.5 6:2 FTS - RAPPORTAGE SELECTIE / AFLEIDING TOETSINGSWAARDE	91
3.6 PFPR - RAPPORTAGE SELECTIE / AFLEIDING TOETSINGSWAARDE	113
3.7 SAMENVATTING AFGELEIDE INDIVIDUELE TOETSINGSWAARDEN VOOR DE GESELECTEERDE PFAS VERBINDINGEN	146
3.8 SITUERING VAN DE MEETWAARDEN IN VLAANDEREN IN VERGELIJKING MET DE AFGELEIDE TOETSINGSWAARDEN VOOR LUCHT	146
3.9 EVALUEREN VOORGESTELDE TOETSINGSWAARDEN MBT HAALBAARHEID VLAAMSE REGELGEVING 151	155
3.10 HAALBAARHEID SOMPARAMETERS	161
3.11 METHODOLOGIE VOOR BEOORDELING PFAS ZONDER TOETSINGSWAARDEN	167
3.12 EVALUATIE TIJDELIJKE TOETSINGSWAARDEN EFSA-4	167
4 BESLUIT	178
LITERATUURLIJST	180

LIJST VAN FIGUREN

FIGUUR 1: OVERZICHT SELECTIECRITERIA	3
FIGUUR 2: PFAS-SAMENSTELLING IN TSP-MONSTERS (LINKS) EN DEPOSITIEKRIJVEN (RECHTS) VOOR BEMONSTERINGSPERIODEN JAN - JUL (A EN B), JUN - SEP (C EN D), EN SEP - OKT (E EN F). DE KLEUR VERWIJST NAAR DE PFAS-OORSPRONG. GROEN IS 3M LEGACY AFBRAAKPRODUCT, ORANJE IS RECENT GESTOPT C4 TUSSENPRODUCT OF TUSSENTIJDIG AFBRAAKPRODUCT, ROOD IS ACTIEVE PRODUCTIE, PAARS IS NIET GERELATEERD AAN 3M EN GRIJS IS NIET GESPECIFICEERD.	6
FIGUUR 3: OVERZICHT VOORKOMEN EN SAMENSTELLING VAN PFAS VERBINDINGEN OVER DE VERSCHILLENDE MATRICES (AFVALWATER, OPPERVLAKTEWATER, WATERBODEM, BIOTA EN GRONDWATER) (VLAEMINCK ET AL., 2023). PERCENTAGE LOCATIES MET CONCENTRATIES BOVEN DE RAPPORTAGEGREN (RG) IN AFVALWATER EN BOVEN DE AANTOONBAARHEIDSGRENS (AG) IN OPPERVLAKTEWATER, WATERBODEM, BIOTA EN GRONDWATER. ENKEL DE STOFFEN MET HOOGST AANTAL LOCATIES MET CONCENTRATIES BOVEN DE AANTOONBAARHEIDSGRENS ZIJN GEPLT.....	7
FIGUUR 4: SCHEMA GAW PROTOCOL TE GEBUIKEN IN VLAANDEREN.....	12
FIGUUR 5: CHEMISCHE STRUCTUUR NOVEC1230	129
FIGUUR 6: CHEMISCHE STRUCTUUR PFPrA.....	129
FIGUUR 7: ACTUEEL BEELD VAN ALLE SITES IN VLAANDEREN DIE MOMENTEEL WORDEN BEHANDELD MET BETREKING VAN PFAS-VERVUILING (SEPTEMBER 2023). BRON: HTTPS://WWW.VLAANDEREN.BE/PFAS-VERVUILING/MAATREGELLEN-PER-GEMEENTE#PFAS-KAART-VLAANDEREN	147
FIGUUR 8: OVERZICHT VAN DE LOCATIES WAAR PFAS GEMETEN WORDT IN DE OMGEVINGSLUCHT.	148
FIGUUR 9: JAARGEMIDDELD CONCENTRATIES VAN PFBA, PFBS, HFPO-DA, PFPrA (INDICATIEF) EN 6:2FTS (INDICATIEF) IN ZWEVEND STOF OP VERSCHILLENDE MEETLOCATIES IN VLAANDEREN LIGGEN VER ONDER DE AFGELEIDE TOETSINGSWAARDEN.	150
FIGUUR 10: JAARGEMIDDELD EFSA-PFAS CONCENTRATIE T.O.V. DE TOETSINGSWAARDE VOOR VOLWASSENEN EN KINDEREN: METINGEN VAN ZWEVEND STOF (LINKS) EN STOF EN GASFASE SAMEN (RECHTS).	151
FIGUUR 11: TIJDREEKS VAN DE EFSA-PFAS CONCENTRATIE OP MEETLOCATIES N016 (ACHTERGROND), ZD01 EN ZD08 (BEIDE WOONGEBIEDEN) GEDURENDE DE AFGELOPEN 2 JAREN.	153
FIGUUR 12: HUMAAN TOXICOLOGISCHE EINDPUNTEN WAARGENOMEN IN EPIDEMIOLOGISCHE STUDIES	155
FIGUUR 13: HUMAAN TOXICOLOGISCHE EINDPUNTEN WAARGENOMEN IN PROEFDIEREN STUDIES	156
FIGUUR 14 SCHEMATISCHE WEERGAVE VAN DE ARGUMENTATIESTAPPEN IN DE AFLEIDING VAN DE EFSA-TWI VOOR PFAS, NAAR (RIVM, 2021).	169
FIGUUR 15 LIJN WAARONDER EEN MENGSEL DE POD NIET OPVULT. HET EFSA EQUIPOTENTIE PUNT KOMT OVEREEN MET 8.78 NG/ML SERUM VOOR PFOA&PFNA EN 8.72 NG/ML SERUM PFOS&PFHxS, NAAR (RIVM, 2021).	171

LIJST VAN TABELLEN

TABEL 1: SAMENVATTING VAN DE PFAS-STOFFEN DIE ZIJN GEMETEN IN DE LUCHT- EN DEPOSITIEMONSTERS. HET VOORVOEGSEL L STAAT VOOR LINEAIR EN T VOOR TOTAAL	5
TABEL 2: DATA BESCHIKBAARHEID EN VOORKOMEN MILIEU VOOR DE VERSCHILLENDE PFAS VERBINDINGEN ..	8
TABEL 3: SELECTIE PFAS VOOR AFLEIDING TOETSINGSWAARDEN	10
TABEL 4: SAMENVATTING VAN DE MEDIANE BIJDAGEN VAN DE VERSCHILLENDE BLOOTSTELLINGSROUTES AAN DE TOTALE BLOOTSTELLING VAN VOLWASSENEN AAN PFOS EN PFA. TABEL OVERGENOMEN UIT (RAGNARSDÓTTIR ET AL., 2022)	18
TABEL 5: EINDPUNTEN DIE IN OVERWEGING ZIJN GENOMEN VOOR DE DOSIS-RESPONSMODELLERING EN AFLEIDING VAN DE POINTS OF DEPARTURE (PODs) VAN PFBA:	29
TABEL 6: KLARINGSWAARDEN RAT, MUIS, MENS, EN OP GEGEVENS GEBASEERDE DOSIMETRISCHE GEBRUIKTE AANPASSINGSFACTOREN VOOR PFBA (CHANG ET AL., 2008):	29
TABEL 7: POINTS OF DEPARTURE (PODs) DIE IN AANMERKING ZIJN GEKOMEN VOOR GEBRUIK BIJ HET AFLEIDINGEN VAN DE KANDIDAAT-REFERENTIEWAARDEN VOOR PFBA	30
TABEL 8: ORGAAN/SYSTEEM-SPECIFIEKE ORFD WAARDEN VOOR PFBA	31
TABEL 9: ITV AFLEIDING PFBA (ANSES, 2017)	35
TABEL 10: SAMENVATTING BESPROKEN TOETSINGSWAARDEN PFBA	37
TABEL 11: EINDPUNTEN DIE IN OVERWEGING ZIJN GENOMEN VOOR DE DOSIS-RESPONSMODELLERING EN AFLEIDING VAN DE POINTS OF DEPARTURE (PODs) VAN PFBS (TABEL 9 UIT (US EPA, 2021B))	52
TABEL 12: KLARINGSWAARDEN RAT, MUIS, MENS, EN OP GEGEVENS GEBASEERDE DOSIMETRISCHE GEBRUIKTE AANPASSINGSFACTOREN (DAF) VAN PFBS - TABEL 8 UIT (US EPA, 2021B)	54
TABEL 13: AFLEIDING PFBS GEZONDHEIDSADVIESWAARDE DRINKWATER - TABEL 9 UIT (US EPA, 2022E) ..	56
TABEL 14: TRV AFLEIDING PFBS (ANSES, 2017)	58
TABEL 15: PFBS, SAMENVATTING KANDIDAAT KRITISCHE STUDIES EN EINDPUNTEN IN DIERENMODELLEN - TABEL 1 UIT (OEHHA, 2021)	59
TABEL 16: PFBS EINDPUNT SCHILDKLIER: GEVAREN KARAKTERISERING EN BEWIJSINTEGRATIE (TABEL 7 UIT (US EPA, 2021B))	63
TABEL 17: : POINTS OF DEPARTURE (PODs) DIE IN AANMERKING ZIJN GEKOMEN VOOR GEBRUIK BIJ HET AFLEIDINGEN VAN DE KANDIDAAT-REFERENTIEWAARDEN VOOR PFBS (TABEL 9 UIT (US EPA, 2021B)) ..	64
TABEL 18: SAMENVATTING BESPROKEN TOETSINGSWAARDEN PFBS	65
TABEL 19: SAMENVATTING GEBRUIKTE NOAELS/LOAELS VOOR HFPO-DA (US EPA, 2021A)	80
TABEL 20: AFLEIDING HFPO-DA GEZONDHEIDSADVIESWAARDE DRINKWATER (US EPA, 2022A)	83
TABEL 21: VOORGESTELDE MCL'S VOOR 6 PFAS IN DRINKWATER DOOR US EPA (US EPA, 2023C)	83
TABEL 22: DE DOOR RIVM GESELECTEERDE STUDIES/NOAELS VOOR DE SELECTIE VAN DE POD VOOR HFPO-DA (BEEKMAN ET AL., 2016)	84
TABEL 23: SAMENVATTING BESPROKEN TOETSINGSWAARDEN HFPO-DA	90
TABEL 24: BESCHIKBARE 6:2FTS TOXICITEITSTUDIES (NASF, 2019)	103
TABEL 25: KRITISCHE EFFECTEN IN P-GENERATIE WITVOETMUIZEN BEHANDELD MET 6:2 FTS (TABEL 3 UIT (BOHANNON ET AL., 2023))	107
TABEL 26: SAMENVATTING MEEST KRITISCHE TOXICITEITSSTUDIES 6:2 FTS	108
TABEL 27: SAMENVATTING BESPROKEN TOETSINGSWAARDEN 6:2 FTS	110
TABEL 28: BESCHIKBARE EXPERIMENTELE PROEFDIEREN ORALE TOXICITEITSDATA VOOR PFPrA (US EPA, 2023B):	126
TABEL 29: DATA LEVER EFFECTEN MANNELIJKE RATTEN (ORALE 28-DAGEN STUDIE) - PFPrA:	127
TABEL 30: KANDIDAAT PODS VOOR DE AFLEIDING VAN DE CHRONISCHE ORALE RFD - PFPrA	127
TABEL 31: PUBCHEM, OVERZICHT ACUTE TOXICITEITSTUDIES (GIGIENA TRUDO, 1966-NRC 1950)	130
TABEL 32: ECHA-REGISTRATIEDOSSIER CAS# 756-13-8, OVERZICHT TOXICITEITSSTUDIES (LAATSTE UPDATE: 08/05/2023) (ECHA, 2023B)	131
TABEL 33: SAMENVATTING BESPROKEN TOETSINGSWAARDEN PFPrA	143
TABEL 34: AFGELEIDE INDIVIDUELE TOETSINGSWAARDEN VOOR DE GESELECTEERDE PFAS VERBINDINGEN	146
TABEL 35: OVERZICHT VAN DE MEETLOCATIES VOOR PFAS IN OMGEVINGSLUCHT EN/OF DEPOSITIE.	147
TABEL 36: OVERZICHT VAN DE DATASETS PFAS IN ZWEVEND STOF OMGEVINGSLUCHT (TSP-FRACTIE).	149
TABEL 37: OVERZICHT VAN DE DATASETS PFAS IN GASFASE IN OMGEVINGSLUCHT (PUF-FRACTIE)	149
TABEL 38: AFGELEIDE TOETSINGSWAARDEN EN JAARGEMIDDELDE PFAS CONCENTRATIES (ZWEVEND STOF + GASFASE) OP VERSCHILLENDE MEETPLAATSEN.	150
TABEL 39: VERHOUDING VAN DE TOETSINGSWAARDE EN DE GEMIDDELDE ACHTERGRONDCONCENTRATIE. .	151

TABEL 40: OVERZICHT BEMONSTERINGSMEDIA VOOR DE VERSCHILLENDE PFAS COMPONENTEN.	152
TABEL 41: OVERZICHT RAPPORTEERGRENZEN.....	152
TABEL 42: OVERZICHT VAN WAC METHODEN VOOR DE BEPALING VAN DE PFAS VERBINDINGEN WAARVOOR EEN TOETSINGSWAARDE WERD AFGELEID.	153
TABEL 43: RPF-WAARDEN VOOR PFAS.....	159
TABEL 44: OVERZICHT VAN DE ENKELE PRECURSOREN DIE IN MEETCAMPAGNES WORDEN MEEGENOMEN EN HUN FINALE PFAS	167
TABEL 45: OP GEZONDHEID GEBASEERDE RICHTWAARDEN VOOR DE 4-EFSA PFAS SEDERT 2020.....	173
TABEL 46: VERDELING VAN DE 4 EFSA PFAS IN DE BLOEDONDERZOEKEN UITGEVOERD IN DE REGIO ROND 3M ZWIJNDRECHT.....	174
TABEL 47: SAMENVATTING RPF VOOR DE 4-EFSA PFAS (BIL ET AL., 2021, 2022, 2023)	175

LIJST VAN AFKORTINGEN

ABS	Absorptie
ADD	Aanvaarbare dagelijkse dosis
ADEQ AR US	Division of Environmental Quality' van de 'Arkansas Department of Energy and Environment
ADI	Aanvaarbare dagelijkse inname
ADME	Absorptie, distributie, metabolisme en excretie
AF	Assessment factor
A/G ratio	albumine-naar-globuline ratio
ALP	Alkaline phosphatase
ALT	Alanine aminotransferase
ANSES	Agence national de sécurité sanitaire del'alimentation, de l'environnement et du travail. France
AST	Aspartaattransaminase
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
BAF	Bron allocatiefactor
BMD	Benchmark dosing
BMDL	Lage benchmarkdosis
BMDS	Benchmark Dose Software
BMR	Benchmark Response
BW	Body weight
C	concentratie
CAR	Constitutive androstane receptor
CES	Water expert comité
CHO	ovariumcellen van de Chinese hamster
CL	Klaring
CLP	Gevaarsindeling, etikettering, verpakking van stoffen
CONTAM	Contaminants in the food chain
CSR	Chemisch veiligheidsrapport
d	dag
DAF	Dosimetrische aanpassingsfactor
DHHS	Department of Health and Human Services (US)
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
DNEL	Derived no-effect level
DWC	Drinkwater contaminanten
DWEL	Drinkwaterequivalent
DWI	Dagelijkse drinkwaterinname
DWI-BW	Dagelijkse drinkwaterinname, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht
DWSV	Drinkwater screening waarde
ECHA	Europees chemisch agentschap
ED	hormoonverstoring
EFSA	Europese Autoriteit voor voedselveiligheid
EOGRS	Extended One Generation Reproductive Toxicity Study
GSH	Wereldwijd systeem voor gevaarsindeling van stoffen
FASA	perfluoralkylsulfonamiden
FBSA	Perfluoro-n-butaan sulfonamide
FOB	Functionele observatiebatterij
FOSA	Perfluorooctylsulfonamiden
FOSE	perfluorooctaansulfonamidoethanolen
FTOH	fluortelomeeralcoholen
(6:2) FTS	(6:2) fluortelomeer sulfonzuur
GAW	Gezondheidskundige advieswaarde
GD	Gesture day
GDH	Glutamaat dehydrogenase
GGT	Gamma-GT, gamma-glutamyltransferase

GGW	Gezondheidskundige grenswaarde
GLP	Good Laboratory Practice
HA	Gezondheidsadvieswaarde drinkwater
HAWC	Health Assessment Workplace Collaborative (US EPA)
HBM	Humane Biomonitoring
HED	Humane equivalente dosis
HF	fluorwaterstofzuur
HFPO-DA	2,3,3,3-tetrafluoro-2- (heptafluoropropoxy)propanoic acid; Perfluor-2-propoxypropaanzuur
IARC	International Agency for Research on Cancer
iHA	tussentijds levenslang gezondheidsadvies drinkwater
IP	Intraperitoneaal
IRIS	Integrated Risk Information System
iTV	Indicative toxicity value
kg	kilogram
lg	lichaamsgewicht
LDL	lage dichtheid lipoproteïne
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
LOD	detectielimiet
logK _{ow}	n-Octanol/Water partiticoëfficiënt
LOQ	Kwantificatielimiet
LLOQ	Ondergrens van kwantificering
MAC	Maximaal aanvaardbare concentratie
MCL	Maximum Contaminant Levels
MCLG's	Maximum Contaminant Level Goals
MDH	Minnesota Department of Health
µg/g	Microgram/gram
Me-PFBSA(A)	methylperfluoro-n-butaan sulfonamide
Me-PFBSE	n-methylperfluoro-n-butaan sulfonamidoethanol
MER	Milieu effecten rapportage
MoA	Mode-of-Action, Werkingsmechanisme
MRL	Minimaal Risico niveau
MTC _{tap}	Maximaal toelaatbare concentratie in drinkwater
MW	Moleculair gewicht
NAM	Nieuwe aanpakmethodieken
NASF	National association for surface finishing
ng/m ³	Nanogram per kubieke meter
NC DHHS	North Carolina Department of health and Human Services
NHANES	National Health Examination Survey
NIEHS	National Institute of Environmental Health Sciences
NL	Drinking water notification level
NOAEC	No observed adverse effect concentration
NOAEL	No observed adverse effect level
NOAEL _{corr}	Gecorrigeerde no observed adverse effect level
NPDWR	National Primary Drinking Water Regulation
NTP	National Toxicology Program (US EPA)
OAT	Organische aniontransporter
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OEHHA	Office of Environmental Health Hazard Assessment
ORD	Office of Research and Development
osRFD	orgaan-/systeemspecifieke RfD
(di)PAP	(di)polyfluoralkylfosfaten
PBPK-model	Physiologically based pharmacokinetic model
PCR	Polymerase Chain Reaction
PFAA	perfluoralkylzuren
PFAS	Per- en polyfluoralkylstoffen
PFOA	Perfluorooctaanzuur

PFOS	Perfluorooctaansulfonzuur
PFBA	Perfluorbutaanzuur
PFBS	Perfluorbutaansulfonamide
PFCA	Perfluoralkylcarbonzuren
PFC	Plaque-forming cell
PFHxA	Perfluorhexaanzuur
PFHxS	Perfluorhexaansulfonzuur
PFNA	Perfluornonaanzuur
PFPA	pentafluorpropionzuuranhydride
PFPeA	perfluorpentaanzuur
PFPrA	Perfluoropropaanzuur
PFSA	Perfluoralkylsulfonzuren
POD	Point of Departure
PND	Post natal day
PPAR α	Peroxisoom proliferator-geactiveerde receptor α
hPPAR α	Humaan Peroxisoom proliferator-geactiveerde receptor α
PXR	Pregnane X Receptor
RAA _{chronic}	chronische (niet-kanker) risicobeoordeling advieswaarde
RBC	Rode bloedcellen
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and restriction of CHemicals
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RfC	Inhalatoire referentie concentratie
RfD	Orale referentie dosis
ROS	reactieve zuurstofspecies
RPF	Relatieve potentie factor
RSC	Relatieve bronbijdrage
SCHEER	Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks
SD	Standaard deviatie
SRBC	Rode bloedcellen van schapen
SVHC	Substance of very high concern - Zeer zorgwekkende stof
SWRCB	Afdeling Drinkwater van de State Water Resources Control Board
T _{1/2}	Halfwaardetijd
T3	Triiodothyronine (actief schildklierhormoon)
T4	thyroxine
TCEQ	Texas Commission on Environmental Quality
TDI	Toelaatbare dagelijkse inname
TFA	Trifluorazijnzuur
TK	Toxicokinetiek
TRV	Toxicity reference value
TSCA	US Toxic Substances Control Act
TSH	Schildklier stimulerend hormoon
TW	Toetsingswaarde
TWA	Tijdgewogen gemiddelde
TWI	Toelaatbare wekelijkse inname
UBA	Duitse milieudienst, Umwelt Bundesamt
UF	Onzekerheidsfactor
US EPA	United States of America – Environmental Protection Agency
Vd	Distributievolume
VLAREM	Vlaams Reglement betreffende de Milieuvergunning
VMM	Vlaamse Milieumaatschappij
WHO	Wereldgezondheidsorganisatie
wt	wildtype

LIJST VAN SYMBOLEN

%	Percent
<	Kleiner dan
>	Groter dan
~	Ongeveer
Σ	Som van

1 INLEIDING

De Vlaamse Milieumaatschappij (VMM) is de bevoegde instantie in Vlaanderen voor luchtbeleid en een partner om de luchtkwaliteit te verbeteren en luchtverontreiniging aan te pakken. Zo is de Dienst Luchtkwaliteit onder meer bevoegd voor het rapporteren over de toestand van het milieu in Vlaanderen. De VMM onderzoekt hiervoor onder andere de aanwezigheid van PFAS in depositie in de lucht.

Perfluorverbindingen zijn een grote groep van 4730 individuele poly (gedeeltelijk)- of per (volledig) gefluoreerde alkylverbindingen (PFAS). De groep bestaat uit 42 onderverdelingen en bevat zowel korte-keten verbindingen (weinig koolstofatomen) als lange-keten verbindingen (veel koolstofatomen). Deze stoffen vinden vele toepassingen omdat ze zowel water- als vetafstotend zijn. Door hun water-, vuil- en vetafstotende eigenschappen en door hun bestendigheid tegen hoge temperaturen, worden perfluorverbindingen in vele industriële toepassingen en consumentenproducten gebruikt. De voornaamste toepassingen zijn galvanisatie (verchromingsprocessen), brandblusschuim, behandeling van textiel, papier en verpakkingsmateriaal, kookgerei, cosmetica en huishoudproducten zoals schoonmaakmiddelen, smeermiddelen, verf, lakken, bestrijdingsmiddelen, wax voor vloeren of auto's (Expertisecentrum PFAS, 2018; ITRC, 2017; OECD, 2013). Via gebruik van deze toepassingen, maar ook door emissies tijdens productieprocessen en calamiteiten, worden PFAS aangetroffen in de verschillende milieucompartmenten (bodem, lucht, sediment, grond- en oppervlaktewater). Ze breken echter moeilijk af waardoor ze verschillende jaren in het leefmilieu aanwezig kunnen blijven.

In het kader van het PFAS-actieplan werd een eerste literatuurstudie uitgevoerd waaruit bleek dat PFAS zich ook via de lucht verspreiden (zie o.a. in "Environmental Fate and Transport for Per- and Polyfluoroalkyl Substances, (ITRC, 2018)). Sindsdien zijn er verschillende acties opgezet die de ontwikkeling van gevalideerde meetmethoden voorzien, aangezien deze tot op heden in Vlaanderen ontbraken. De VMM staat immers in voor o.a. het monitoren van PFAS in omgevingslucht en depositie. Om de aanwezigheid van PFAS in de omgevingslucht te monitoren, worden op vraag van de VMM drie meetmethoden uitgewerkt door het Vlaamse referentielaboratorium van VITO, nl. het meten van PFAS in zwevend stof, het meten van neervallende PFAS in depositiekruiken en het meten van vluchtige PFAS in de omgevingslucht. Ook is er momenteel een Vlaamse BBT-studie lopende die meer inzicht moet geven in de mogelijke industriële emissiebronnen in Vlaanderen en tot algemene of sectorale emissiegrenswaarden voor PFAS naar de lucht moet komen.

Daar de literatuur over PFAS in de omgevingslucht eerder beperkt is, wordt de informatie stelselmatig uitgebreid voor depositiestof en de vluchtige PFAS-fracties om meer inzichten te bekomen naar heersende PFAS-concentraties in de omgevingslucht en een interpretatie mogelijk te maken over de verspreiding van PFAS via de lucht. De uitstoot van PFAS naar de lucht is noch op Europees, noch op Vlaams niveau gereguleerd. Er gelden geen Europese emissiegrenswaarden, luchtkwaliteitsnormen noch rapporteringsverplichtingen.

Er is momenteel ook geen toetsingskader voor PFAS-deposities beschikbaar. De risico's door blootstelling aan PFAS via depositie kunnen dus niet beoordeeld worden. In het 3e tussentijds rapport van de PFAS-opdrachthouder - Verspreiding en risico's van PFAS in Vlaanderen (Vlaamse Overheid, 2022) wordt aanbevolen om verder in te zetten op de gezondheidskundige vertaling van PFAS-deposities. Hiervoor moet in kaart gebracht worden hoeveel van de neergeslagen PFAS uiteindelijk in de mens terecht komt. Dit vereist complexe blootstellingsmodellering. Mensen worden immers aan PFAS blootgesteld via drinkwater, voedsel, consumentenproducten, lucht, bodem en stof. Vervolgens verspreiden de perfluorverbindingen zich na opname over het hele lichaam, met de hoogste gehalten in de lever, nieren en in het bloed (ATSDR, 2021).

De Vlaamse Milieumaatschappij (VMM) is de bevoegde instantie in Vlaanderen voor luchtbeleid, en een partner om de luchtkwaliteit te verbeteren en luchtverontreiniging aan te pakken. In uitvoering van het PFAS actieplan werkt VITO sinds 2021 aan de ontwikkeling van gevalideerde meetmethoden voor het meten van PFAS in omgevingslucht en depositie.

VITO startte hiervoor omgevingsmetingen op in de buurt van 3M en de Oosterweelwerken te Zwijndrecht. Ook op een achtergrondlocatie in Dessel werden metingen uitgevoerd.

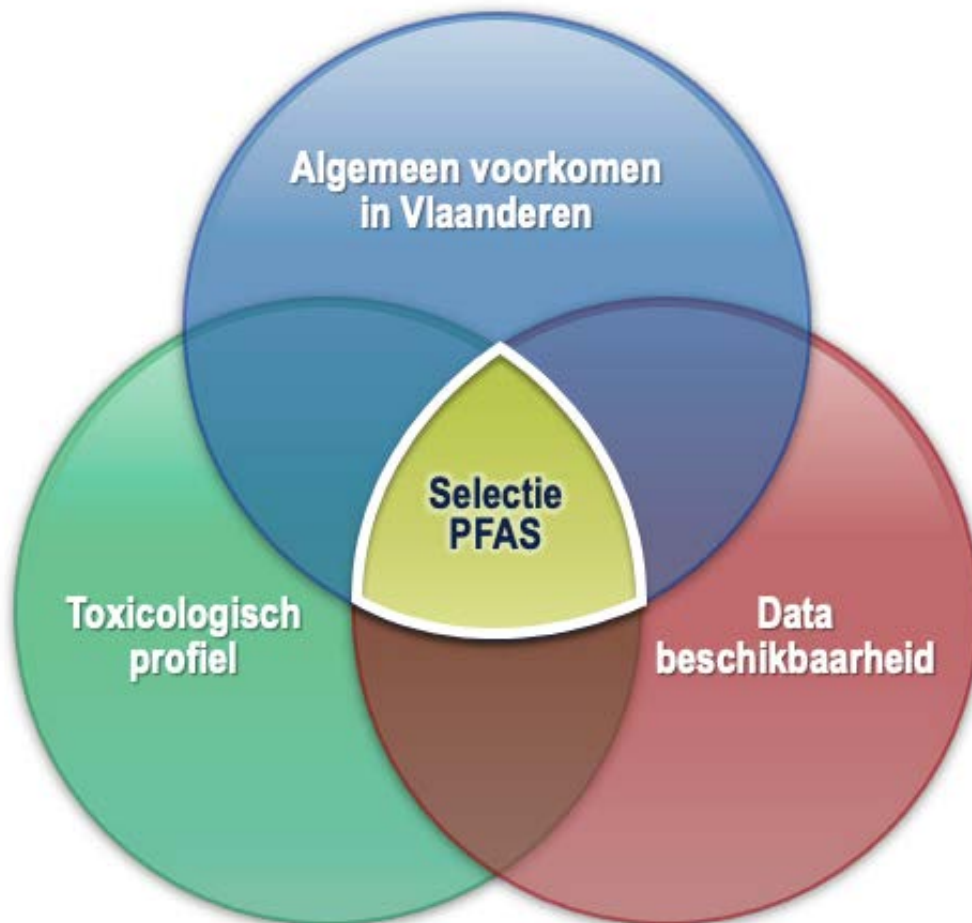
De uitstoot van PFAS naar de lucht is noch op Europees, noch op Vlaams niveau gereguleerd. Er gelden geen Europese emissiegrenswaarden, luchtkwaliteitsnormen noch rapporteringsverplichtingen. Er is momenteel ook geen toetsingskader voor PFAS-deposities beschikbaar. De risico's door blootstelling aan PFAS via depositie kunnen dus niet beoordeeld worden. In het 3^{de} tussentijds rapport van de PFAS-opdrachthouder - Verspreiding en risico's van PFAS in Vlaanderen (Vlaamse Overheid, 2022) wordt aanbevolen om verder in te zetten op de gezondheidskundige vertaling van PFAS-deposities.

Om toetsing van de meetresultaten toch mogelijk te maken vraagt VMM om toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie te bepalen.

De doelstelling van deze opdracht bestaat erin toetsingswaarden voor een select aantal PFAS-verbindingen in lucht en depositie te bepalen waarbij rekening wordt gehouden met verschillende aspecten zoals vb. haalbaarheid en gezondheidsaspect. De afgeleide toetsingswaarden kunnen gebruikt worden bij het evalueren van gemeten concentraties, bij de opmaak van vergunningsvoorwaarden, in MER richtlijnenboeken en/of de VLAREM milieuregelgeving.

2 SELECTIE PFAS VERBINDINGEN

De PFAS-groep omvat duizenden verbindingen en er dringt zich dus in het kader van deze studie een prioritering op over welke PFAS-verbindingen voldoende relevant zijn voor de Vlaamse situatie om gezondheidskundige toetsingswaarden voor de omgevingslucht en depositie te bepalen. Een combinatie van criteria werd gebruikt om te komen tot een finale selectie (*Figuur 1*). Er wordt voornamelijk rekening gehouden met (1) het voorkomen van de PFAS-verbindingen in Vlaanderen; (2) het toxicologisch profiel en (3) de beschikbaarheid van relevante toxiciteits- en transport data (*Figuur 1*).



Figuur 1: Overzicht selectiecriteria

In Vlaanderen is er momenteel nog maar beperkte kennis beschikbaar over PFAS-concentraties in de omgevingslucht, namelijk uit eigen metingen maar ook uit de literatuur (binnen- en buitenland). Recent (begin juli 2021) werd door VMM en VITO echter meer systematisch een onderzoek opgestart op verschillende bemonsteringslocaties met metingen naar de aanwezigheid van PFAS in de omgevingslucht. Een groot aantal van deze meetplaatsen liggen in een straal van 3 km rond de 3M-site en de Oosterweelwerf. De VMM startte ook metingen op een achtergrondlocatie in Dessel om er de resultaten rond 3M mee te vergelijken. Zo is er informatie over de concentraties van een 40-tal PFAS in de omgevingslucht beschikbaar (

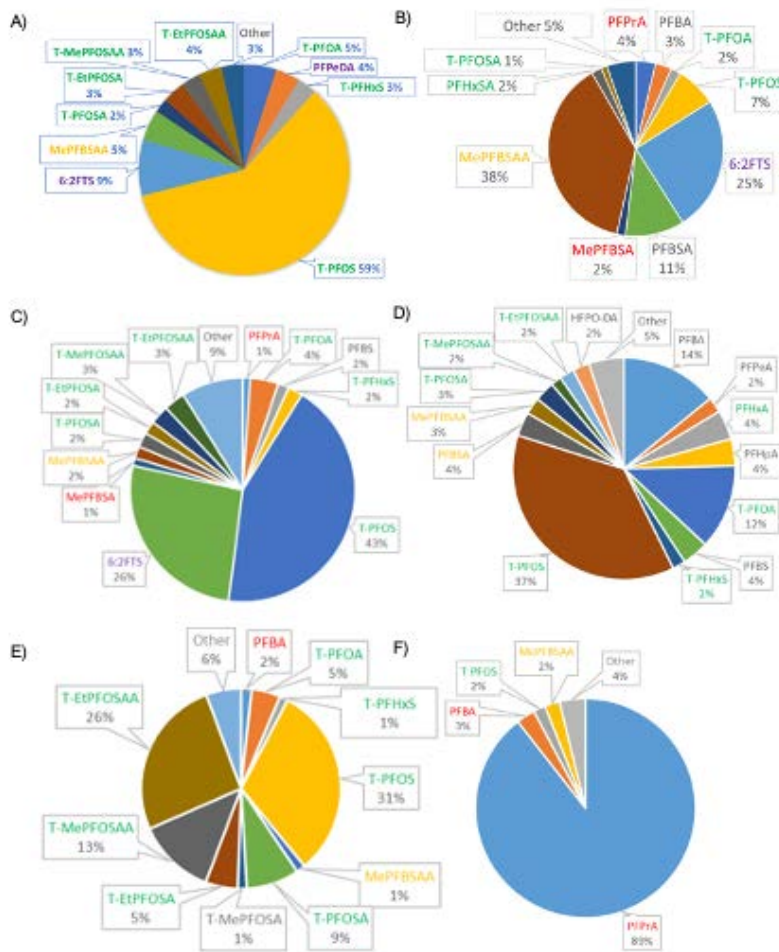
Tabel 1).

Tabel 1: Samenvatting van de PFAS-stoffen die zijn gemeten in de lucht- en depositiemonsters. Het voorvoegsel L staat voor lineair en T voor totaal.

PFAS	CAS-nummer	PFAS	CAS-nummer.
TFA	76-05-1	4:2FTS	757124-72-4
PFPrA	422-64-0	6:2FTS	27619-97-2
PFBA	375-22-4	8:2FTS	39108-34-4
PFPeA	2706-90-3	10:2FTS	120226-60-0
PFHxA	307-24-4	PFBSA	30334-69-1
PFHpA	375-85-9	MePFBSA	68298-12-4
L-PFOA	335-67-1	MePFBSAA	159381-10-9
T-PFOA	335-67-1	PFHxSA	41997-13-1
PFNA	375-95-1	L-PFOSA	754-91-6
PFDA	335-76-2	T-PFOSA	754-91-6
PFUnDA	2058-94-8	L-MePFOSA	31506-32-8
PFDoDA	307-55-1	T-MePFOSA	31506-32-8
PFTTrDA	72629-94-8	L-EtPFOSA	4151-50-2
PFTeDA	376-06-7	T-EtPFOSA	4151-50-2
PFPeDA	67905-19-5	PFOSAA	2806-24-8
PFHxDA	67905-19-5	L-MePFOSAA	2355-31-9
PFODA	16517-11-6	T-MePFOSAA	2355-31-9
PFPrS	423-41-6	L-EtPFOSAA	2991-50-6
PFBS	375-73-5	T-EtPFOSAA	2991-50-6
PFPeS	2706-91-4	PFDSA	Niet beschikbaar.
L-PFHxS	355-46-4	6:2PAP	57678-01-0
T-PFHxS	355-46-4	8:2PAP	57678-03-2
PFHpS	375-92-8	6:2diPAP	57677-95-9
L-PFOS	1763-23-1	6:2/8:2diPAP	943913-15-3
T-PFOS	1763-23-1	8:2diPAP	678-41-1
PFNS	68259-12-1	HFPO-DA	13252-13-6
PFDS	335-77-3	ADONA	919005-14-4
PFUnDS	749786-16-1	PFECHS	646-83-3
PFDoDS	79780-39-5	9CI-PF3ONS	756426-58-1
PFTTrDS	791563-89-8	11CI-PF3OUnDS	763051-92-9

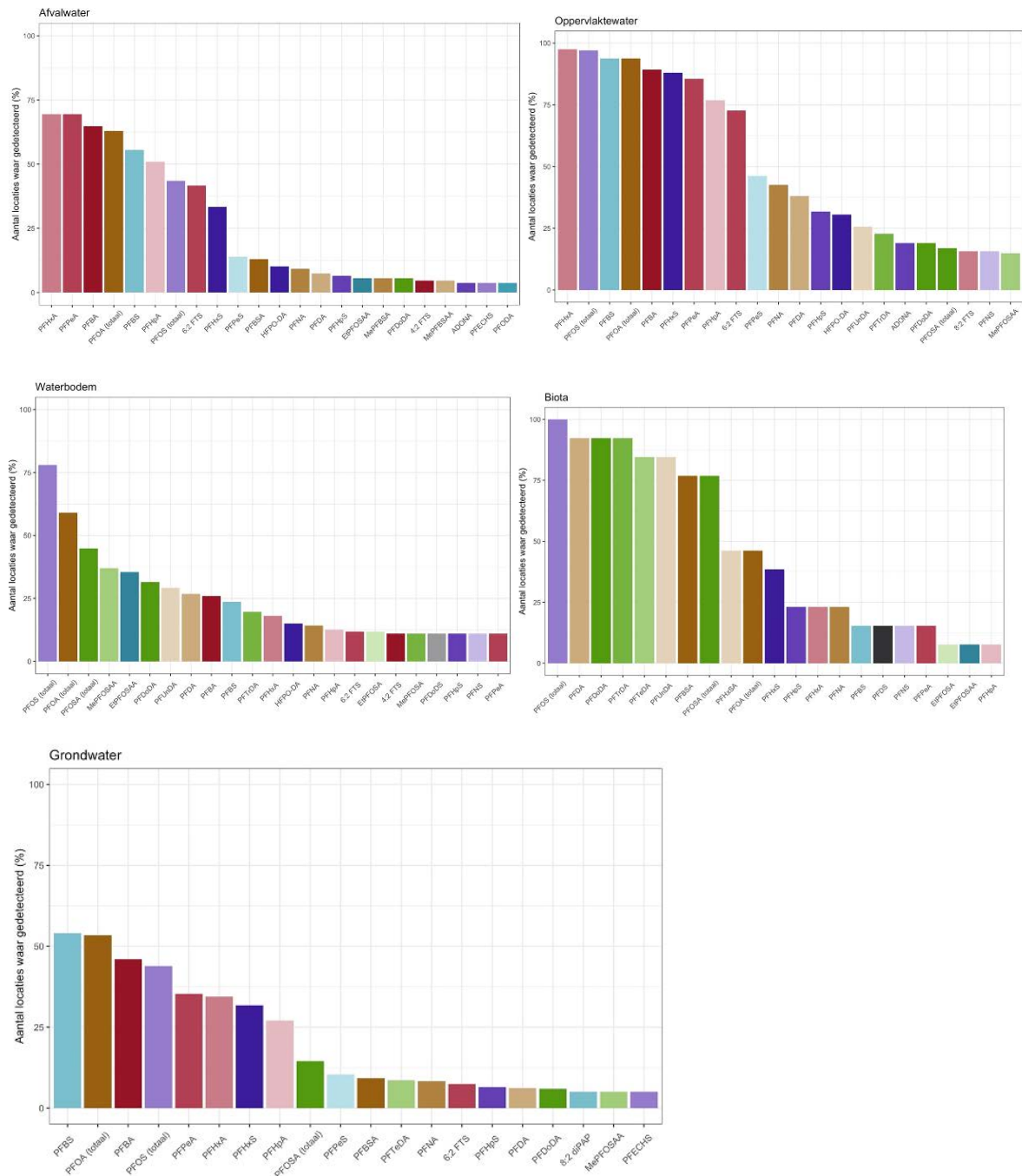
Metingen werden uitgevoerd voor depositiestof en de vluchtige PFAS fracties om meer inzichten te bekomen naar heersende PFAS- concentraties in de omgevingslucht, en een interpretatie mogelijk te maken over de verspreiding van PFAS via de lucht (Peters et al., 2022).

De samenstelling van de aangetroffen PFAS verbindingen varieerde aanzienlijk tussen de actieve TSP-monsternemer en de passieve depositiemonsternemer (Figuur 2). Bij lucht concentratiemetingen was vooral PFOS de belangrijkste component, terwijl bij depositiefluxmetingen de belangrijkste componenten PFOS, Me-PFBSAA, 6:2FTS en PFPrA waren. De verschillen worden voornamelijk verklaard door verschillen in collectie efficiëntie.



Figuur 2: PFAS-samenstelling in TSP-monsters (links) en depositiekruiken (rechts) voor bemonsteringsperioden jan - jul (A en B), jun - sep (C en D), en sep - okt (E en F). De kleur verwijst naar de PFAS-oorsprong. Groen is 3M legacy afbraakproduct, oranje is recent gestopt C4 tussenproduct of tussentijds afbraakproduct, rood is actieve productie, paars is niet gerelateerd aan 3M en grijs is niet gespecificeerd.

Naast gegevens in lucht- en depositiestalen zijn ook meetgegevens beschikbaar over de aanwezigheid van PFAS-verbindingen in andere milieucapartimenten. Zo werd in 2022 wordt door de Vlaamse Milieumaatschappij (VMM) een grootschalige monitoringscampagne opgezet om een beeld te verkrijgen van de algemene verspreiding van de PFAS-verontreiniging in Vlaanderen. Meer specifiek werden metingen voorzien in verschillende matrices (afvalwater, oppervlaktewater, waterbodembiota (visweefsel) en grondwater) (Vlaeminck et al., 2023). Welke PFAS verbindingen worden terug gevonden is duidelijk verschillend tussen de verschillende matrices (Figuur 3).



Figuur 3: Overzicht voorkomen en samenstelling van PFAS verbindingen over de verschillende matrices (afvalwater, oppervlaktewater, waterbodem, biota en grondwater) (Vlaeminck et al., 2023). Percentage locaties met concentraties boven de rapportagegrens (RG) in afvalwater en boven de aantoonbaarheidsgrens (AG) in oppervlaktewater, waterbodem, biota en grondwater. Enkel de stoffen met hoogst aantal locaties met concentraties boven de aantoonbaarheidsgrens zijn geplot.

In het kader van de adviesverlening van ARCHE Consulting naar 3M toe werden reeds voor een aantal PFAS-verbindingen toxicologische data verzameld. Hieruit bleek duidelijk dat voor een significant aantal van deze PFAS-verbindingen weinig toxicologische data voorhanden zijn. Er wordt verwacht dat data rond gedrag en bodem-plant transfer of bodem-melk-eieren-vlees transfer nog minder data zal beschikbaar zijn. Ook het aspect data beschikbaarheid werd meegenomen. Tabel 2 geeft een overzicht van de verschillende criteria voor de verschillende PFAS verbindingen.

Tabel 2: Data beschikbaarheid en voorkomen milieu voor de verschillende PFAS verbindingen

PFAS	CAS-Nr	Toxicologisch profiel	Beschikbaarheid tox data	Voorkomen milieu				
				Lucht	Grondwater	Oppervlakte -water	Water-bodem	Bodem
TFA	76-05-1	*	*	*	**	**		*
PFPrA	422-64-0	**	*	**	***	**	*	
PFBA	375-22-4	***	***	**	***	***	**	***
PFPeA	2706-90-3	?	*					
PFHxA	307-24-4	***	***			***	*	***
PFHpA	375-85-9	***	*			**	*	
L-PFOA	355-67-1	****	***		***	***		
T-PFOA					***	***	*	
PFNA	375-95-1	****	***			*	*	
PFDA	355-76-2	***	***			*	**	
PFUnDA	2058-94-8	***	**			*	**	
PFDoDA	307-55-1	***	*				**	
PFTTrDA	72629-94-8	?				*	*	
PFTeDA	376-06-7	?						
PFPeDA	67905-19-5							
PFHxDA	67905-19-5	?						
PFODA	16517-11-6	?						
MePFBSA	68298-12-4	**	*					
MePFBSAA	159381-10-9	?						
PFHxSA	41997-13-1	?	*	**			*	
L-PFOSA	754-91-6	***	**			*	***	***
T-PFOSA						*	***	***
L-MePFOSA	31506-32-8	(***)	*	**			***	
T-MePFOSA				**				
L-EtPFOSA	4151-50-2	(***)		**			*	
T-EtPFOSA				**				
PFOSAA	2806-24-8	(***)						
L-MePFOSAA	2355-31-9	(***)		**			***	
T-MePFOSAA				**			***	
PFPrS	423-41-6	?						
PFBS	375-73-5	***	***	**	***	***	**	***
PFPeS	2706-91-4	?	*			**		

PFAS	CAS-Nr	Toxicologisch profiel	Beschikbaarheid tox data	Voorkomen milieu				
				Lucht	Grondwater	Oppervlakte -water	Water- bodem	Bodem
L-PFHxS	355-46-4	****	***			**		***
T-PFHxS								
PFHpS	375-92-8	?	*			*	*	
L-PFOS	1763-23-1	****	***		***	***	***	***
T-PFOS				***	***	***	***	***
PFNS	68259-12-1	?						
PFUnDS	749786-16-1	?						
PFDoDS	79780-39-5	?					*	
PFTrDS	791563-89-8	?						
L-EtPFOSAA	2991-50-6	(***)		**			***	
T-EtPFOSAA							*	
PFDSA	niet beschikbaar							
6:2PAP	57678-01-0	?		**		**	*	
8:6PAP	57678-03-2	?						
6:2diPAP	57677-95-9	?						
6:2/8:2diPAP	943913-15-3	?						
8:2diPAP	678-41-1	?				*	*	
HFPO-DA	13252-13-6	***	***	**		*		
ADONA	919005-14-4	***	*			*		
PFECHS	646-83-3	?	*					
9CI-PF3ONS	756426-58-1	?						
11CI-PF3OUnDS	763051-92-9	?						
6:2 FTS	27619-97-2	***	**	**	***	**	*	

In totaal worden op basis van bovenstaande analyse voor het bepalen van toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht 5 PFAS verbindingen geselecteerd. Voor het bepalen van toetsingswaarden voor de depositie flux worden - wegens de hogere complexiteit van afleiding - 2 PFAS verbindingen geselecteerd (Tabel 3).

Tabel 3: Selectie PFAS voor afleiding toetsingswaarden

Selectie toetsingswaarden omgevingslucht	Selectie toetsingswaarden depositie flux
PFBA	PFOS
PFBS	PFBA
HFPO-DA	
6:2 FTS	
PFPrA	
EFSA-4 PFAS	

3 TOXICOLOGISCHE TOETSINGSWAARDEN VOOR DE GESELECTEERDE PFAS VERBINDINGEN

Een wettelijk toetsingskader voor de evaluatie van PFAS metingen in omgevingslucht (zwevende stof en gasfractie) is niet beschikbaar in Vlaanderen, België, en Europa. Een dergelijk wetenschappelijk onderbouwd toetsingskader voor PFAS-verbindingen is nochtans noodzakelijk voor de risicobeoordeling van de PFAS emissies die via lucht kunnen vrijkomen. In het rapport “Studie naar PFAS in lucht en deposities in de omgeving van 3M en Zwijndrecht (Peters et al., 2022)” is een tijdelijk toetsingskader afgeleid op basis van de EFSA TWI (EFSA, 2020) voor orale blootstelling. Er wordt een waarde gehanteerd tussen de 0,4 en 2,2 ng/m³ voor de som van de 4 EFSA-PFAS verbindingen (PFNA + PFOA + PFHxS + PFOS) en dit voor een jaargemiddelde concentratie in de lucht (chronische blootstelling). Het aantal verschillende PFAS-verbindingen behelst echter veel meer dan de 4 vernoemde PFAS-verbindingen en er is dus een noodzaak om voor de in Vlaanderen vaakst gedetecteerde en toxicologisch meest relevante PFAS verbindingen toetsingswaarden af te leiden. Naast het afleiden van individuele toetsingswaarden dient ook nagegaan te worden of ook voor de nieuwe toetsingswaarden het nuttig kan zijn om bepaalde parameter te sommeren of niet. De verschillende deelstappen van onze benadering voor het compartiment lucht worden hieronder in detail besproken.

3.1 Afleiden individuele toetsingswaarden lucht

3.1.1 Algemene methodologie – GAW protocol

Zoals aangegeven in het bestek zal het afleiden van de individuele toetsingswaarden gebeuren aan de hand van een diepte analyse en een getrapte benadering volgens de methodiek opgesteld door AZG en VITO: Protocol for the selection of health-based reference values (De Brouwere et al., 2020).

Een gezondheidkundige grenswaarde (GGW) van een stof geeft aan wat de maximale hoeveelheid van een stof is die iemand binnen mag krijgen, zonder dat dit gevolgen heeft voor zijn/haar gezondheid. Idealiter wordt deze waarde afgeleid op basis van toxiciteitsgegevens bekomen na inhalatoire blootstelling. Voor veel PFAS-verbindingen is deze informatie echter niet voorhanden en dient dit afgeleid te worden op basis van toxiciteitsgegevens bekomen via de orale route. Als route-naar-route extrapolatie wordt toegepast dient deze wetenschappelijk onderbouwd te worden.

Methodologie zoals ECHA-richtsnoer: grenswaarden worden berekend in meerdere stappen

- In een eerste stap wordt een dose descriptor of point of departure (POD) geïdentificeerd. Dit is meestal een NOAEL (No observed Adverse Effect Level). Hiervoor wordt de meest relevante studie geselecteerd. Als er meerdere relevante studies beschikbaar zijn, wordt de meest gevoelige dose descriptor genomen. De dose descriptor is specifiek voor één bepaalde blootstellingsroute.
- In een tweede stap wordt de dose descriptor aangepast (NOAELcorr). Er kan bvb gecorrigeerd worden voor
 - Biobeschikbaarheid (bijv. verschillen in orale absorptie tussen proefdier en mens), Blootstellingsroute (route-naar-route extrapolatie),
 - Blootstellingscondities (bijv. aantal uur per dag),
 - Verschil ademhalingsvolume (bijv. in rust versus bij fysieke inspanning, enkel als dose descriptor is gebaseerd op een studie met ademhalingsblootstelling)
- In een derde stap worden verschillende veiligheidsfactoren in rekening gebracht.

Volgens ECHA Guidance (2012) worden de volgende onzekerheidsfactoren in rekening gebracht:

- Interspecies (allometrische standaard 1.4 (hond) tot 7 (muis), andere onzekerheden standaard 2.5)
- Intraspecies (10 voor algemene bevolking)
- Studieduur versus blootstellingsduur (standaard van 1 tot 6)
- Dose-response (LOAEL/ NOAEL: 3 tot 10)
- Kwaliteit van de database (case-by-case)

De veiligheidsfactor interspecies wordt kritisch bekeken, aangezien voor PFAS- verbindingen de standaard allometrische schaling niet zomaar kan worden toegepast.

Voor veel PFAS-verbindingen zijn enkel orale data beschikbaar. De gezondheidkundige grenswaarde zal dus meestal op orale basis gestoeld zijn en dan dient nog een omrekening te gebeuren naar een inhalatie equivalent waarbij de volgende veronderstellingen in overweging dienen genomen te worden:

- Vergelijkbare PFAS distributie percentages in dezelfde doelwitsystemen/organen.
- Absorptie-efficiëntie oraal/inhalatie: al dan niet aanpassing doorvoeren.
- Geen contra-indicatie voor route-naar-route extrapolatie.
- Geen portal-of-entry effecten.

Voor het compartiment lucht wordt een allocatie factor van 20% voorgesteld.

Voor PFAS- verbindingen die eventueel enkel lokale effecten veroorzaken via inhalatie (bijvoorbeeld, irriterend potentieel op de bovenste luchtwegen) wordt de allocatie factor 100%.

3.1.2 De Novo afleiding

Wanneer geen primaire, secundaire en tertiäre bronnen beschikbaar zijn die een referentiewaarde hebben afgeleid voor een specifieke PFAS verbinding, wordt gekeken of er quaternaire bronnen beschikbaar zijn. De kwaliteit van de quaternaire bronnen wordt nauwkeurig bestudeerd en indien de set van toxiciteitsstudie data van voldoende kwaliteit en betrouwbaar (reliable) worden beschouwd, wordt van hieruit een de novo afleiding uitgevoerd.

Idealiter is een ECHA registratiedossier beschikbaar voor de verbinding in kwestie. Daarnaast wordt ook nog de wetenschappelijke literatuur doorgenomen (o.a. PubMed), om de meest recente wetenschappelijke ontwikkelingen in verband met de actie modus, eventuele dissociatie- en afbraakproducten, metabolieten, en precursoren te identificeren. Als geen quaternaire bronnen beschikbaar zijn voor de specifieke PFAS verbinding zelf, kan nagegaan of een de novo afleiding kan afgeleid worden via een analoge verbinding (read-across).

Bij het gebruik van het ECHA registratiedossier wordt in eerste instantie de afleiding van de DNELs (derived no-effect level = DNEL) van de beoogde blootstellingsroute (in deze context via inhalatie), de beoogde doelgroep (in deze context de algemene bevolking) en blootstellingsduur (in deze context levenslang) grondig doorgenomen. Er wordt ook nagegaan of de DNEL voor lokale al dan niet de systemische effecten naar de meest kritische DNEL waarde leiden. Een nieuwe analyse wordt uitgevoerd waarbij alle toxiciteitsdata uit het registratiedossier opnieuw kritisch wordt doorgenomen qua kwaliteit en afgetoetst met de 'peer reviewed' gepubliceerde wetenschappelijke data die verschenen is. Hierbij kan beslist worden om vanuit een andere herhaalde toediening sleutelstudie te starten dan in het registratiedossier, te starten vanuit een ander toxicologisch kritisch eindpunt, een andere dosis descriptor (bijv. NOAEL wordt LOAEL, dosis-respons, expert beoordeling) omwille van de recentelijk gepubliceerde nieuwe inzichten qua toxiciteit. Een discussie wordt gevoerd in verband met transponeerbaarheid van het toxische kritische effect en werkingswijze van de PFAS-verbinding van dier naar mens.

Het gebruik van onzekerheidsfactoren gebeurt volgens het ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8, 2012 (ECHA, 2012). Omwille van de inherente eigenschappen van PFAS-verbindingen werd extra aandacht gegeven en expert beoordeling toegepast bij het gebruik van de onzekerheidsfactoren (o.a. in verband met de onzekerheid van allometrische schaling, mogelijke halfwaardetijden verschillen tussen dier en mens, kwetsbare bevolkingsgroepen, beperktheid van de databank in deze context).

3.1.3 Read - Across Approach

Er zijn 4 read-across scenarios beschreven door (Berggren et al., 2015):

- I. Chemische gelijkens van verbindingen die geen metabole transformatie vereisen om een mogelijk nadelig effect op de menselijke gezondheid uit te oefenen
- II. Chemische gelijkens met metabole transformatie resulterend in blootstelling aan dezelfde/soortgelijke proximale toxische stof
- III. Chemicaliën met een algemene lage of geen toxiciteit
- IV. Onderscheid maken tussen chemicaliën in een structureel vergelijkbare categorie met variabele toxiciteit op basis van de hypothese van het werkingsmechanisme

Er wordt hier gesproken van een analoge benadering: 1° identieke toxische stoffen door biotransformatie. Chemische of biologische transformatie resulteert in blootstelling aan dezelfde toxische stoffen en vervolgens dezelfde effecten; 2° verschillende ultieme toxische stoffen. Van bron- en doelwitstof is bekend dat ze behoren tot een groep stoffen die effecten veroorzaken door een identiek werkingsmechanisme met identieke toxiciteits-eindpunten. Identieke interacties of eindpunten impliceren voorspelbaarheid van effecten. Zo wordt in het ECHA registratiedossier van sommige additieven gebruik gemaakt van read-across data van de PFAS-verbinding waarop het additief gebaseerd is. Het zijn meestal zouten die snel dissociëren met vrijgave van de desbetreffende PFAS-verbinding. Er wordt case-by-case nagekeken of de beoordeling op basis van de meer uitgebreide toxiciteitsdata van een read-across PFAS-verbinding kan worden gemaakt.

Van verbindingen zoals PFPrA zijn geen ECHA-registratiedossier of robuuste databank van relevante publicaties met traditionele toxiciteitsdata beschikbaar. In het registratiedossier van de precursor zijn wel data beschikbaar. Er wordt bekeken of een beoordeling mogelijk is op basis van de toxiciteitsdata van de precursor (bron dossier). Daarnaast kunnen resultaten van peer-reviewed gepubliceerde studies in verband met nieuwe benaderingsmethoden worden beoordeeld. Deze nieuwe benaderingsmethoden screenen op mogelijke levertoxiciteit, ontwikkelingsneurotoxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit, immunotoxiciteit en mitochondriale toxiciteit, en helpen ook om de ophoping en uitscheiding van PFAS uit het lichaam beter te voorspellen. Deze data (van zowel bronstof / doelstof) kunnen ondersteuning bieden voor een hiatenvullende benaderingen zoals bij read-across. Die studies maken gebruik van een combinatie van innovatieve methoden en in-vitrotesten met een hoge doorvoer.

Belangrijk bij de extrapolatie: zelfde gevaren potentieel, zelfde werkingsmechanisme, zelfde doelorgaan op basis van toxiciteitsdata precursor of degradatie/metaboliet. Gebruik van nieuwe benaderingsmethoden kunnen de gelijkenis in actiemechanismen van de analogen (bron en doelstof) bevestigen.

Informatie over transformatieproducten en de vormingssnelheid van deze producten is een belangrijke factor bij het accepteren van read-across-voorspellingen. Informatie die is afgeleid van experimentele studies, evenals toxicokinetische informatie en ADME-informatie, zal dus bijdragen om de voorspelling te rechtvaardigen. Transformatie-overeenkomsten richten zich op de waarschijnlijkheid van het verkrijgen van gemeenschappelijke of vergelijkbare voorlopers en/of afbraakproducten, via fysische of biologische processen. Dit omvat belangrijke abiotische transformaties (bijv. hydrolyse, auto-oxidatie) en toxicokinetiek (ADME), dezelfde belangrijke metabole route(s) of remming van de route, activering tot dezelfde of vergelijkbare reactieve chemische soorten en afbraak tot dezelfde of vergelijkbare chemische soorten (Schultz et al., 2015).

3.1.4 Allocatie factor voor het lucht compartiment

De mens (zowel werknemers, consumenten, de algemene bevolking indirect blootgesteld via het milieu) wordt aan PFAS blootgesteld via verschillende blootstellingsroutes. Route specifieke blootstelling draagt bij aan de totale interne lichaamsbelasting. Er moet dus rekening worden gehouden met de gelijktijdige blootstelling via meerdere blootstellingsroutes bij het karakteriseren van algemene systemische gezondheidsrisico's.

Het is aanbevolen om een twee-stappen procedure te doorlopen bij blootstelling via meerdere blootstellingscompartimenten. In een eerste stap wordt de chronische blootstelling en de route specifieke toetsingswaarde (RfD, TDI, ADI, RfC, ...) uitgedrukt als externe waarde. Met andere woorden, er wordt geconcentreerd op de specifieke blootstellingsroute.

Als het totale risico vermoedelijk hoger zal zijn dan 1, als de blootstelling via alle routes worden opgeteld (uitgaande van een identiek toxicologisch profiel voor de verschillende blootstellingsroutes), dient er in een tweede stap te worden verfijnd.

Blootstellingsfactoren zoals de bron allocatiefactor (BAF) of relatieve bronbijdrage (RSC) worden hiervoor gebruikt. De keuze en het gebruik van geschikte BAF of RSC bij risicobeoordeling is van cruciaal belang om ervoor te zorgen dat de totale dosis van de verschillende blootstellingsmedia (bijv. lucht, water, bodem, voeding, consumentenproducten) de TDI niet overschrijdt, en om ervoor te zorgen dat een risicobeoordeling niet resulteert in onredelijk kleine richtwaarden, dat wil zeggen, strikte regulering van een chemische stof vanwege het verwaarloosbare of geringe voorkomen van een verontreiniging in een medium dat noodzakelijkerwijs slechts een kleine of onbelangrijke bron van blootstelling vertegenwoordigt. In dit opzicht is BAF gebruikt in Health Canada-beoordelingen om te voldoen aan de behoefte om de blootstelling via elk medium of elke bron (d.w.z. lucht, water, bodem, voeding en/of consumentenproducten) te beperken, zodat geen enkel medium de hele TDI uitput (CCME, 2006; Health Canada, 1995). Omdat de mens meer dan waarschijnlijk in contact komen met alle 5 primaire blootstellingsbronnen/media (d.w.z. lucht, water, bodem, voeding en consumentenproducten), wordt 20% van de TDI verdeeld over elk van de 5 media (CCME, 2006), met name wanneer media specifieke blootstellingsgegevens niet beschikbaar of onvolledig zijn. De standaard minimumwaarde van 0,2 wordt voorgesteld voor gebruik bij gebrek aan adequate gegevens (Krishnan & Carrier, 2013). Een standaard BAF van 20% wordt over het algemeen gebruikt voor het regelen van drinkwater contaminanten (DWC). US EPA (US EPA, 2000) en Health Canada hebben voor contaminanten in het drinkwater een default AF van 20% in het leven geroepen.

PFAS is wijdverspreid aanwezig in meerdere media. Het relatieve belang van verschillende PFAS-blootstellingsbronnen varieert sterk binnen de bevolking blootgesteld aan diverse PFAS-blootstellingsbronnen. Er bestaat algemene overeenstemming dat blootstelling via de voeding de grootste bijdrage levert aan de blootstelling van de bevolking aan PFOS en PFOA (EFSA, 2020).

DeLuca et al. (DeLuca et al., 2022) hebben een systematische review uitgevoerd van de humane blootstellingsroutes aan PFAS vanuit indoor media. Studies omtrent blootstelling aan media binnenshuis, zoals het inademen van vluchtige stoffen in de lucht, en stof, waren tot nu toe minder vertegenwoordigd in de literatuur. Deze minder bestudeerde routes zouden kunnen bijdragen aan kleinere, maar chronische PFAS-blootstelling in de algemene bevolking die een impact kunnen hebben op de resultaten op de lange termijn voor de humane gezondheid. Het is belangrijk om het belang en de relatieve bijdrage van deze indoor PFAS-blootstelling binnen de algemene bevolking te karakteriseren.

Cheng et al. (Cheng et al., 2022) voerden ook een systemische review uit en maakten een analyse van de humane blootstellingsroute voor PFAS. Er lijkt wetenschappelijke consensus te bestaan over de dominante blootstellingsroutes voor PFOS/PFOA. Uit de beoordeelde literatuurstudies is gebleken dat de inname via water, voedsel en stof groter is dan de blootstelling via de huid en via inademing.

De Silva et al. (De Silva et al., 2021) bespreken twee benaderingen voor een PFAS-blootstelling beoordeling. Blootstellingen worden doorgaans geschat op basis van twee complementaire benaderingen. De blootstellingsfactor ("bottom-up") benadering is gebaseerd op gemeten concentraties van bepaalde PFAS in blootstellingsmedia (bijvoorbeeld voedsel, water, lucht, stof) en maakt gebruik van schattingen van de blootstellingsfrequentie en -duur om de externe blootstelling te schatten (massa/kg lg/d).

Een alternatieve methode is de epidemiologische (“top-down”) benadering van een blootstellingsbeoordeling, waarbij doorgaans de serum-/bloedspiegels regressie geïmplementeerd wordt ten opzichte van gemeten concentraties in verschillende media (bijv. water, lucht, stof) en/of gedragsgegevens (bijv. consumptie) om de sterkte van de associatie met een of meer bronnen te schatten. Met voldoende gegevens over meerdere routes kunnen beide methoden het relatieve belang van verschillende blootstellingsroutes inschatten.

Verschillende studies hebben de blootstellingsfactorbenadering gebruikt om de bijdrage van PFAS in het binnenmilieu, zeevruchten, drinkwater, en verpakkingsmateriaal voor voeding, en aan de totale blootstelling bij de mens te kwantificeren (bijv. (Gebink et al., 2015; Vestergren et al., 2008)). De epidemiologische benadering integreert zowel blootstelling als toxicokinetiek, maar moet vaak rekening houden met mogelijke verstoringen tussen blootstellingsroutes en met meetfouten bij blootstelling. De lange halfwaardetijd van veel PFAS bij mensen betekent dat serumconcentraties de cumulatieve blootstelling over een relatief lange periode weerspiegelen, terwijl externe blootstellingsmetingen vaak een korte blootstellingsperiode weerspiegelen. Hybride modellen kunnen worden gebruikt om de twee benaderingen te integreren en te vergelijken. Men kan toxicokinetische modellen gebruiken om serumniveaus te schatten op basis van blootstellingsschattingen (of omgekeerd), waarbij de geschatte en gemeten serumniveaus worden vergeleken om te bepalen hoeveel van de totale blootstelling is gecapteerd (bijv. (Haug et al., 2011)). PFAS-concentraties in humaan bloed/serum zijn het resultaat van externe blootstelling aan een veel groter mengsel van verbindingen, waaronder veel PFAS-precursoren, maar slechts een kleine subset van PFAS wordt routinematig onderzocht (Gebink et al., 2015; Vestergren et al., 2008). Neutrale vluchtige atmosferische precursoren zoals FTOH en perfluoralkylsulfonamiden (FASA) kunnen bijvoorbeeld biotransformeren bij mens en dier, wat bijdraagt aan de algehele blootstelling aan de eindproducten zoals PFOS en PFOA. Zonder rekening te houden met precursoren worden de blootstellingen en risico's aan PFAS waarschijnlijk onderschat. Het direct kwantificeren van blootstelling aan precursoren is echter moeilijk vanwege in vivo biotransformatie en het grote aantal niet-geïdentificeerde verbindingen. Sommige PFAS zoals FTOH en FOSE zijn relatief vluchtig en worden binnenshuis in de dampfase aangetroffen. Andere PFAS zoals PFOA en PFOS worden in hoge concentraties in stof aangetroffen. In de binnenlucht kunnen de concentraties een orde van grootte hoger zijn (niveau ng/m^3) dan in de buitenlucht (Shoeib et al., 2011). PFAS-concentraties in stof kunnen zeer hoog zijn en zijn gerapporteerd op het niveau van $\mu\text{g/g}$ (Winkens et al., 2018). Een grote moeilijkheid is de verscheidenheid aan binnen-omgevingen (thuis, op de werkplek, kinderopvangfaciliteiten, voertuigen, enz.) en de moeilijkheid om representatieve steekproeven uit te voeren (Goosey & Harrad, 2012). Een extra bron van onzekerheid is de hoeveelheid omzetting van precursoren (bijv. FTOH, FASA) in eindproducten (bijv. PFCA, PFSA) die in serum/bloed wordt aangetroffen (Poothong et al., 2020). Dit is vooral belangrijk als men inhalatie probeert te vergelijken met de inname van stof, of blootstellingsroutes binnenshuis aan voeding en andere bronnen. Slechts weinig studies hebben epidemiologische technieken gebruikt om tegelijkertijd lucht en stof of andere routes te bestuderen (bijv. (Haug et al., 2011; Poothong et al., 2020)). Er is dus enig epidemiologisch bewijs dat blootstelling binnenshuis belangrijk genoeg is om empirisch in verband te worden gebracht met serum-/bloedspiegels, en zelfs voor sommige mensen de dominante blootstellingsroute zou kunnen zijn. Poothong et al. (Poothong et al., 2020) schatten dat voeding gemiddeld veel belangrijker was dan blootstelling binnenshuis, maar dat inademing en stofinname domineerden voor sommige studiedeelnemers, vooral de mensen met de hoogste bloedconcentraties. Op een mediaan niveau vertegenwoordigde de inname via de voeding 91% van de totale inname van PFAA's, maar het bereik lag tussen 4% en 98%. Ter vergelijking: de inname van huisstof en het inademen van binnenlucht droegen respectievelijk 3% (bereik: <1%–95%) en 2% (bereik: <1%–72%) bij aan de totale geschatte inname. Slechts 0,3% (<1%–7%) van de totale inname was afkomstig van absorptie via de huid.

Voor 7, 12, 14 en 18 van de 61 deelnemers werd ruim 20% van de blootstelling toegeschreven aan andere blootstellingsroutes dan voeding voor respectievelijk PFHxS, PFOS, PFOA en PFNA. In een studie onder 41 Noorse vrouwen, rapporteerden Haug et al. (Haug et al., 2011) dat het binnenmilieu (stof, lucht) tot wel ~50% van de totale PFAS-inname voor zijn rekening zou kunnen nemen.

De blootstelling aan PFOS en PFOA (scenario-gebaseerde risicobeoordeling) van de algemene bevolking werd geschat door Trudel et al. (Trudel et al., 2008), en in een verdere studie werd de rol van blootstelling aan precursoren geschat voor de algemene bevolking aan PFOS en PFOA (Vestergren et al., 2008). In het scenario met hoge blootstelling werd inademing een belangrijke blootstellingsroute. In het scenario met hoge blootstelling was inhalatie verantwoordelijk voor 15% van de blootstelling aan PFOA bij volwassenen (Trudel et al., 2008). In de studie van Vestergren et al. (Vestergren et al., 2008) leverde in het scenario met hoge blootstelling de blootstelling aan precursoren een substantiële bijdrage aan de totale blootstelling aan PFOS, goed voor 60-80% van de totale blootstelling. De directe blootstelling aan PFOS bedroeg in het scenario met hoge blootstelling slechts 18-46%. Voor PFOA was de op precursoren gebaseerde blootstelling verantwoordelijk voor 48-55% van de totale PFOA-blootstelling bij volwassenen en tieners. De directe blootstelling aan PFOA was iets minder significant (36-45%) voor volwassenen en tieners in de groep met hoge blootstelling.

DeSilva et al. (De Silva et al., 2021) vatten enkele eerdere schattingen uit de literatuur samen van bronbijdragen aan de totale PFAA-blootstelling voor volwassen populaties zonder beroepsmatige blootstelling en die niet in de buurt van puntbronnen van PFAS-besmetting wonen. De grote variabiliteit in het relatieve belang van verschillende blootstellingsbronnen in verschillende studies weerspiegelt variabele concentraties in milieumedia en verschillende aannames met betrekking tot blootstellingsbronnen, frequenties, duur en overweging van precursoren.

Ragnarsdottir et al. (Ragnarsdóttir et al., 2022) hebben een samenvatting gemaakt van de mediane bijdrage van verschillende blootstellingsroutes aan de totale blootstelling van volwassen mensen aan PFOS en PFOA uit enkele studies. Deze zijn verzameld in Tabel 4.

Tabel 4: Samenvatting van de mediane bijdragen van de verschillende blootstellingsroutes aan de totale blootstelling van volwassenen aan PFOS en PFA. Tabel overgenomen uit (Ragnarsdóttir et al., 2022)

Table 2

Summary of the median contributions (expressed as percentage of total exposure via all pathways considered^a) of various exposure pathways to overall adult human exposure to PFOS and PFOA.

PFAS	Diet	Drinking water	Indoor air and/or dust	Hand-to-mouth contact	Dermal exposure	Reference
PFOA ^b	84	11	5.3	NM ^c	NM	Haug et al. (2011)
PFOS ^b	99	0.7	0.5	NM	NM	
PFOA	92	NM	7	NM	<1 ^f	Poothong et al. (2020)
PFOS	95		3		<1	
PFOA	96	0.9	NM	2.6	NM	Kim et al. (2019)
PFOS	94	1.4	1	4	NM	
PFOA ^d	73 ^e		25	2	NM	Trudel et al. (2008)
PFOS ^d	80 ^e		15	5	NM	

Volgens Stahl et al. (Stahl et al., 2011) vindt de blootstelling aan PFAS plaats via de volgende blootstellingsroutes: oraal ca. 75-95%; inhalatie (dampen en stof) ca. 5-25%; dermaal < 5%.

Besluit: Er is consensus dat inname via de voeding de grootste bron van blootstelling aan PFAS is, en niet zozeer via inademing of contact met de huid. Het relatieve belang van de verschillende broncategorieën kan echter sterk variëren. De humane blootstelling aan PFAS (PFAS-concentraties in het bloed) wordt doorgaans geschat op basis van gegevens over gemeten concentraties in blootstellingsmedia, contactfrequentie en toxicokinetische parameters. De betrouwbaarheid van deze aanpak hangt af van de nauwkeurigheid van de data die nodig zijn om een externe dosis om te zetten in interne concentraties. Veel van deze parameters voor PFAS zijn nog onduidelijk of moeilijk te meten, wat resulteert in grote onzekerheden over de blootstellingsbronnen (Sunderland et al., 2019). Serummonsters worden routinematig verzameld tijdens epidemiologische onderzoeken, maar omgevingsmonsters die relevant zijn voor meerdere blootstellingsroutes, zoals drinkwater-, dieet-, lucht- en stofmonsters, zijn dat niet. Concentraties van PFAS in de binnenlucht kunnen het gevolg zijn van buitenlucht of bronnen binnenshuis en kunnen voor bepaalde PFAS hoger zijn dan de concentraties in de buitenlucht.

PFAS is wijdverspreid aanwezig in meerdere media. Via het gebruik van biomonitoring en milieu monitoring is het momenteel nog niet duidelijk wat de contributie van de 5 grote blootstellingscompartimenten (lucht, bodem, water, voedsel, consumentenartikelen) inhoudt, waardoor hiervan geen gebruik kan worden gemaakt voor enige verfijning.

We opteren voor het gebruik van een allocatiefactor van 20% om de volgende redenen:

- Meerdere blootstellingsroutes
- Onvolledigheid van de brontoewijzingsdatabase, inclusief de temporale en ruimtelijke variabiliteit
- Interindividuele variabiliteit in media-specifieke blootstellingen
- Bij hogere blootstelling wordt het lucht compartiment belangrijk. We houden rekening met de 95^{ste} percentielblootstelling via binnenlucht/stof uit de literatuur.

Het is belangrijk voor de algemene bevolking om rekening te houden met de 95^{ste} percentiel blootstelling via omgevings- en binnenlucht/stof.

3.2 PFBA - Rapportage selectie / afleiding toetsingswaarde

Soort screening	Wanneer wordt deze procedure toegepast?
Diepte selectie	Diepte evaluatie werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (o.a. bepalen gezondheidskundige toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie – ontwikkeling normenkader)

3.2.1 Algemene informatie

Naam van de stof	Perfluorobutanoic acid (PFBA) en gerelateerd zout ammonium perfluorobutanoic acid (NH ₄ ⁺ PFBA)
CAS nummer	375-22-4 en 10495-86-0
Datum van deze selectie van GAW ¹	22 maart 2023
Naam/dienst van de uitvoerder	Hadewych Vanhooren / ARCHE Consulting
Route en duur van de blootstelling	Inhalatie /Oraal, chronische blootstelling
Context van gebruik van de TW	<p>Opdracht: Ontwikkeling normenkader. “Bepalen van toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie”.</p> <p>De doelstelling van deze opdracht bestaat erin toetsingswaarden voor een select aantal PFAS-verbindingen in lucht en depositie te bepalen waarbij rekening wordt gehouden met verschillende aspecten zoals vb. haalbaarheid en gezondheidsaspect. De afgeleide toetsingswaarden kunnen gebruikt worden bij het evalueren van gemeten concentraties, bij de opmaak van vergunningsvoorwaarden, in MER richtlijnenboeken en/of de VLAREM milieuregeling.</p> <p>Voor PFBA: voor omgevingslucht en depositie.</p>

¹ Zo kan iemand die later jouw rapporteringssjabloon wenst te gebruiken, zien hoe lang het geleden is dat je de selectie maakte.

3.2.2 Classificatie van carcinogeniteit

Agentschap	Info opzoeken	Datum	Classificatie carcinogeniteit	Link met gevonden info
IARC	https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications te openen in Chrome	-	Laatste update 2022/09/07: 'no matching records found'. Komt niet voor in de lijst.	
US EPA	http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm https://iris.epa.gov/AdvancedSearch/	-	Geen classificatie: 'There is inadequate information to assess the carcinogenic potential of PFBA exposure' (12/2022)	https://www.epa.gov/chemical-research/iris-toxicological-review-perfluorobutanoic-acid-pfba-and-related-salts-final
EU GHS	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database ⁽²⁾	-	Geen classificatie voor carcinogeniteit	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/91853
NTP	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html ⁽³⁾		15th report on carcinogens (12/2021): komt niet voor in de lijst	

Conclusie: Geen classificatie voor carcinogeniteit.

Volgens US EPA (US EPA, 2022c): Er zijn geen humane studies en studies uitgevoerd met proefdieren beschikbaar die informatie opleveren in verband met het potentieel van PFBA om kanker te veroorzaken. In de enige beschikbare genotoxiciteitstudie zijn geen negatieve effecten waargenomen. Er is onvoldoende informatie om het kankerverwekkende potentieel van PFBA te beoordelen. PFBA komt niet voor in IARC monographs en de NTP-ROC (15^{de}) lijst. PFBA heeft geen geharmoniseerde classificatie en er is ook geen 'notified' classificatie aangeleverd door de industrie voor carcinogeniteit (EU-GSH, CLP-criteria).

² Onder « further information » : « registered substances » aanklikken. => Bij substance identity : stofnaam of CAS-nr ingeven en dan onderaan op search klikken => Je krijgt daaronder een lijst met documenten waarin info over de stof => In die lijst op de naam van de stof klikken die je zoekt (staat in vet) => Je krijgt « substance information » en onderaan kan je doorklikken op C&L inventory (of op oogje rechts klikken) => Geeft overzicht « summary of classification and labelling » => Indien carcinogene eigenschappen, staat dit in samengevatte gevaarsklassen onder « classification », anders niet.

³ dan rechts: report carcinogens => dan 15th report => dan onderaan Roc table of contents => dan substances listed => dan substances profiles

NIET CARCINOGEEN, dus TW selecteren voor non-carcinogene effecten

3.2.3 Toetsingswaarde selectie voor non-carcinogene effecten – standard selectieprocedure

NIET CARCINOGENE EFFECTEN PRIMAIRE BRONNEN				
Agentschap	WHO	US EPA IRIS	EFSA ⁴	ATSDR
Opzoeken info:	<p>Inhalatie: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health : NEE http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf : NEE http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants : NEE oraal: https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/water-safety-and-quality/drinking-water-quality-guidelines: 4th edition (2022): NEE https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/: NEE http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database : NEE inhalatie en oraal : https://www.who.int/publications/: NEE https://www.inchem.org/pages/jecfa.html: NEE https://www.inchem.org/pages/cicads.html: NEE</p>	<p>www.epa.gov/iris: JA</p> <p>drinkwater: https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-01/dwtable2018.pdf/ : NEE https://www.epa.gov/sdwa/drinking-water-health-advisories-has: NEE (06/2022 update) https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas : NEE (14/03/2023 proposal)</p> <p>https://www.epa.gov/pesticides/updated-list-human-health-benchmarks-pesticides-drinking-water-available (pesticiden): NEE (2021 update)</p>	<p>http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/contaminant_sfoodfeed (! EFSA is moeilijk raadpleegbaar want geen goede lijsten/overzichten. Vaak via google: stof + EFSA ingeven) : JA</p> <p>http://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/openfoodtox (wordt regelmatig aangevuld door EFSA, maar hier zit niet altijd de meest recente informatie in, dus best checken met zoekfunctie op website EFSA) : NEE</p>	<p>https://wwwn.cdc.gov/TSP/MRLS/mrlsListing.aspx : NEE</p> <p>https://atsdr.cdc.gov/pfas/resources/mrl-pfas.html: NEE</p> <p>https://wwwn.cdc.gov/TSP/index.aspx : JA</p> <p>https://atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html: JA</p>
<p>Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites): http://www.inchem.org/ http://www.iter.tera.org/ https://substances.ineris.fr/fr/</p>				

⁴ if oral route is the relevant route of exposure

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Datum TW		12/2022	2020	05/2021
Naam + datum sleutelstudie⁵		Butenhoff et al., 2012		
Speciatie⁶		PFBA / PFBA NH ₄ ⁺	PFBA	PFBA
Route en duur		Oraal, 90-d study, rat		
Naam TW⁷		Chronic oRfD	TWI	MRL
Kritisch eindpunt		Lever: increased liver hypertrophy Schildklier: decreased T4 in adult male rats		
Waarde TW⁸		1 x 10 ⁻³	Not determined for PFBA	Database considered not adequate for derivation of MRL (oral, inhalation)
Eenheid TW		mg/kg lg/d		
Bron of hyperlink.		https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0701tr.pdf	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6223	https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf
Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 1) <input type="checkbox"/> Niet van toepassing omdat recente primaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	Cal-EPA OEHHA	Anses	Health Canada	US EPA PPRTV
Opzoeken info:	http://oehha.ca.gov/air/allrels.html : NEE http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp : NEE drinkwater: https://oehha.ca.gov/water/chemicals : NEE	https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr : NEE https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses : NEE	http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php : JA https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living.html : NEE https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/contaminated-sites/federal-contaminated-site-risk-assessment-canada-part-health-canada-toxicological-reference-values-trvs-chemical-specific-factors-version-2-0.html (rapport elektronisch aan te vragen): NEE drinkwater: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/water-quality/guidelines-canadian-drinking-water-quality-summary-table.html : Sept. 2022, NEE (only PFOS, PFOA included)	(!Enkel indien geen definitieve TW) http://hhpprtv.ornl.gov/ : NEE
Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites): http://www.inchem.org/ http://www.iter.tera.org/ https://substances.ineris.fr/fr/				

⁵ date and name of key study to complete in case of absence of recent (< 10 years old) RV, while recent secondary sources are available

⁶ mention speciation if for various species, different RV are applicable (e.g. Cr³⁺ versus Cr⁶⁺)

⁷ name of the reference value in the original sources. (for example: RFC (reference concentration))

⁸ health-based Reference value (AQG, TDI, RfD, MRL,...)

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Datum TW			-	
Naam + datum sleutelstudie ⁵			-	
Speciatie ⁶			-	
Route en duur			-	
Naam TW ⁷			-	
Kritisch eindpunt			-	
Waarde TW ⁸			-	
Eenheid TW			-	
Bron of hyperlink.			https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-draft-objective-per-polyfluoroalkyl-substances-canadian-drinking-water/overview.html : gepubliceerd 2023-02-07. Consultatie periode eindigt April 12, 2023. PFBA is bevattend	
Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 2)				
Agentschap	TCEQ / NC DHHS	NHMRC Australia	Ministry of Health New Zealand	RIVM
Opzoeken info:	https://www.tceq.texas.gov/toxicology/dsd/final : NEE https://www.tceq.texas.gov : JA https://www.ncdhhs.gov : NEE	drinkwater: https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines#block-views-block-file-attachments-content-block-1 : updated Sept.2022, not included, NEE	drinkwater: http://www.health.govt.nz/publication/guidelines-drinking-water-quality-management-new-zealand : NEE	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf : NEE http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf : NEE https://www.rivm.nl/publicatieoverzicht : NEE
Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites): http://www.inchem.org/ http://www.iter.tera.org/ https://substances.ineris.fr/fr/				
Datum TW	14/02/2023			
Naam + datum sleutelstudie ⁵	Butenhoff et al., 2012			
Speciatie ⁶	PFBA			
Route en duur	Oraal, 90-d study, rat			
Naam TW ⁷	RfD en RfC			
Kritisch eindpunt	Lever, schildklier			
Waarde TW ⁸	RfD: 1 x 10 ⁻³ RfC: 3.5 x 10 ⁻³			
Eenheid TW	RfD: mg/kg b/d RfC: mg/m ³			
Bron of hyperlink.	https://www.tceq.texas.gov/downloads/toxicology/pfc/pfcs.pdf			

TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 1 niet limitatieve lijst)

Niet van toepassing omdat recente primaire/secundaire bronnen beschikbaar zijn

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Agentschap	RIVM (MTR en VR)	DEFRA (UK)	German Indoor Air Quality Guidelines	French Indoor Air Quality Guidelines (ANSES)
Opzoeken info:	http://www.rivm.nl/rvs/Normen	https://www.gov.uk/government/organisations/departement-for-environment-food-rural-affairs	http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values	https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqqs : JA
Datum TW				23-06-2017
Naam + datum sleutelstudie ⁵				Butenhoff et al., 2012
Speciatie ⁶				PFBA
Route en duur				Oraal, 90-d sub-chronisch
Naam TW ⁷				iTV (indicative toxicity value)
Kritisch eindpunt				Lever: verhoogd absoluut en relatief levergewicht, hepatocellulaire hypertrophy, verlagings in mRNA transcriptie merker AhR
Waarde TW ⁸				0.024
Eenheid TW				Mg/kg lg/d
Bron of hyperlink.				https://www.anses.fr/en/system/files/SUBSTANCES2015SA0129EN.pdf
TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 2 niet limitatieve lijst)				
Agentschap	INDEX project	New Zealand Ambient Air quality Guidelines	DWI (drinking water inspectorate)	EU LCI
Opzoeken info:	http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf	https://www.mfe.govt.nz/air/air-guidance-and-wood-burners/ambient-air-quality-guidelines	http://www.dwi.gov.uk/index.htm	https://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC83683/eca%20report%2029_final.pdf
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie ⁵				
Speciatie ⁶				
Route en duur				
Naam TW ⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW ⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

QUATERNAIRE BRONNEN : enkel indien in primaire, secundaire en tertiaire bronnen geen relevante info ⁹		
Opzoeken info:	https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances DNEL voor bevolking & relevante blootstellingsroute, laagste waarde (systemisch/ lokaal) selecteren. Indien afleiding beschikbaar en van goede kwaliteit (pivotal study, assessment factor): DNEL kan als proxy gebruikt worden. Indien niet kan overwogen worden om andere assessment factoren op het PoD toe te passen.	https://www.werk.belgie.be/nl/onderzoeksprojecten/2019-gegevensbank-met-beroepsmatige-blootstellingsgrenswaarden-belgie-en-de http://www.werk.belgie.be/defaultTab.aspx?id=616 Threshold Limit Values, voor de algemene bevolking: 1/10e van de TLV voor niet carcinogenen
	(eventuele) extra factor toepassen op basis van expertenoordeel om de DNEL te converteren naar een gezondheidskundige toetsingswaarde equivalent	

⁹ sources with 'building blocks' to derive health-based reference values

Resultaat:

NIET CARCINOGENE EFFECTEN:

Primaire bronnen

US EPA (US EPA, 2022c) heeft een toxicologische evaluatie gemaakt en heeft een chronische oRfD voor PFBA en gerelateerde zouten (inclusief alkali metaal zouten) afgeleid, oRfD = 1×10^{-3} mg/kg lg/d. Er zijn verder geen (inhalatoire, orale) toetsingswaarden gevonden in de primaire bronnen (WHO, EFSA, ATSDR) specifiek voor PFBA. ATSDR (ATSDR, 2021) heeft 'Minimal Risk Levels' (MRLs) afgeleid voor enkele PFAS, maar niet voor PFBA. EFSA (EFSA, 2020) heeft geen TWI afgeleid voor PFBA.

Secundaire bronnen

PFBA maakt deel uit van de doelstelling voor de Canadese drinkwaterkwaliteit van per-en polyfluoralkylstoffen. Er is nog geen data hierover beschikbaar.

De Commission on Environmental Quality of Texas (TCEQ, 2023) heeft een gezondheidsbeoordeling voor PFBA gemaakt en een RfD en RfC vastgesteld op basis van de data uit (US EPA, 2022c): RfD = 1×10^{-3} mg/kg lg/d, RfC = 3.5×10^{-3} mg/m³.

Tertiaire bronnen

ANSES (ANSES, 2017) heeft een toxicologisch evaluatie gemaakt en heeft een 'indicative toxicity value' (iTV) voor PFBA afgeleid: iTV = 0.024 mg/kg lg/d.

CARCINOGENE EFFECTEN:

Niet van toepassing, niet als carcinogeen geclassificeerd.

3.2.4 Bespreking gevonden informatie

PRIMAIRE BRONNEN

US EPA (2022) - IRIS

De gezondheidseffecten van PFBA (Cas# 375-22-4, C₄HF₇O₂) en zouten (o.a. het ammoniumzout NH₄⁺PFB, Cas# 10495-86-0, C₄H₄F₇NO₂), onder andere ook een afbraakproduct van andere PFAS verbindingen, werd grondig bestudeerd door de US-EPA (US EPA, 2022b). De toxiciteitsbeoordeling omvat toxiciteitswaarden die verband houden met mogelijke niet-kanker gezondheidseffecten na orale blootstelling (orale referentiedoses RfD's).

Humane epidemiologische studies hebben de mogelijke associaties tussen PFBA blootstelling en gezondheidseffecten op de schildklier, leverenzymen, geboorte parameters (bijv. geboortegewicht, zwangerschapsduur), spermaparameters, bloedlipiden en bloeddruk bestudeerd. Er zijn geen studies geïdentificeerd waarin het verband tussen de blootstelling aan PFBA en carcinogeniteit werd geëvalueerd. Wegens tekortkomingen in de methodologische uitvoering van de studies is het echter niet mogelijk om afdoende conclusies te trekken.

PFBA is aangetroffen in moedermelk. PFBA werd gedetecteerd in 17% (8 op 48) van de moedermelkmonsters genomen in een populatie van Franse moeders, met een gemiddelde concentratie van 0.081 µg/L (Antignac et al., 2013, in (US EPA, 2021c)) en in Valencia, Spanje (Lorenzo et al., 2016, in (US EPA, 2021c)). Er is ook transplacentaire overdracht (Li et al. 2020, in (US EPA, 2021c)).

Uit dierenproeven (enkel dierenproeven met toediening via de orale weg, enkel niet-kanker eindpunten bestudeerd) met zowel volwassen dieren in herhaalde toediening studies als in ontwikkelingstoxiciteit studies, in de rat en de muis, zijn effecten vastgesteld op de schildklier (afname van vrij en totaal thyroxine (T4) en verhoogde incidentie van folliculaire hypertrofie en hyperplasie van de schildklier), de lever (verhoogd levergewicht, verhoogde incidentie hepatocellulaire hypertrofie), als de ontwikkeling van het nageslacht (verminderde levensvatbare nakomelingen, vertragingen in ontwikkeling van oogopening, vaginale opening, preputiale scheiding).

Acht epidemiologische studies, negen proefdieren studies (inclusief 1 gepubliceerde studie (Butenhoff et al., 2012) die rapporteerde over 2 niet-gepubliceerde industriële studierapporten (van Otterdijk, 2007a en 2007b), en een in vivo genotoxiciteit studie die dosis-respons-informatie opleverden, werden geëvalueerd. Volgende gezondheid eindpunten werden onderzocht in proefdierendieren studies: schildkliereffecten (Butenhoff et al., 2012), levereffecten (Butenhoff et al., 2012; Das et al., 2008; Foreman et al., 2009), ontwikkelingseffecten (Das et al., 2008), en voortplantingseffecten (Butenhoff et al., 2012). In de epidemiologische studies werden volgende eindpunten onderzocht: schildkliereffecten, levereffecten, ontwikkelingseffecten, voortplantingseffecten, bloedlipiden, hypertensie/bloeddruk, and nierfunctie.

Er zijn farmacokinetische studies met PFBA uitgevoerd bij ratten, muizen, en apen, die informatie verschaffen over de absorptie, distributie, metabolisme en excretie (Chang et al., 2008). Na orale blootstelling geven de lage distributievolumewaarden aan dat PFBA slecht wordt gedistribueerd in de weefsels. Er is een snelle eliminatie, waarvan de urine de belangrijkste uitscheidingsroute blijkt. De serumhalfwaardetijden in de muis en rat zijn vergelijkbaar, waarbij mannetjes een veel langere halfwaardetijd hebben dan vrouwtjes. De urine-uitscheidingsnelheid is veel sneller bij vrouwelijke dan mannelijke knaagdieren (50 tot 90% sneller), mogelijk als gevolg van renale reabsorptie bij mannelijke dieren door organische aniontransporters (OAT's). Russell et al. (Russell et al., 2015) evalueerde het metabolisme van 6:2 FTOH in hepatocyten van de muis, rat, en mens. Hieruit bleek dat PFBA een metaboliet is van 6:2 FTOH. Russell et al. (Russell et al., 2015) evalueerde ook de farmacokinetiek van PFBA na inhalatie en orale toediening van 6:2 FTOH in de rat. De verspreiding van PFBA in humane weefsels is ook onderzocht. De absorptie van en distributie naar het serum en de lever is ook in meerder studies bestudeerd (Butenhoff et al., 2012; Das et al., 2008; Foreman et al., 2009; Gomis et al., 2018).

Tabel 5: Eindpunten die in overweging zijn genomen voor de dosis-responsmodellering en afleiding van de Points of Departure (PODs) van PFBA:

Endpoint	Exposure duration	Species, sex	POD derivation ^a	Reference ^b
Liver				
Increased relative liver weight	Subchronic	S-D rat, male	Yes	Butenhoff et al. (2012a)
	Gestational	CD-1 mouse, female	Yes	
Increased absolute liver weight	Subchronic	S-D rat, male	No	
	Gestational	CD-1 mouse, female	No	
Increased liver hypertrophy	Subchronic	S-D rat, male	Yes	
Thyroid				
Decreased total T4	Subchronic	S-D rat, male	Yes	Butenhoff et al. (2012a)
Decreased free T4	Subchronic	S-D rat, male	No	
Increased thyroid follicular hypertrophy	Subchronic	S-D rat, male	No	
Developmental				
Embryo/fetal mortality	Gestational	CD-1 mouse, male and female	Yes	Das et al. (2008)
Postnatal mortality	Gestational	CD-1 mouse, male and female	No	
Delayed eye opening	Gestational	CD-1 mouse, male and female	Yes	
Delayed vaginal opening	Gestational	CD-1 mouse, female	Yes	
Delayed preputial separation	Gestational	CD-1 mouse, male	Yes	

Tabel 6: Klaringswaarden rat, muis, mens, en op gegevens gebaseerde dosimetrische gebruikte aanpassingsfactoren voor PFBA (Chang et al., 2008):

Sex	Species	Animal CL (mL/kg-h)	Human CL (mL/kg-h)	DAF (CL _H :CL _A)	DAF (BW ^{0.75}) ^d
Male	Rat	21.61 ^a	4.95 ^c	0.229	0.236
	Mouse	10.10 ^b		0.490	0.139
Female	Rat	96.62 ^a		0.051	0.236
	Mouse	27.93 ^b		0.177	0.139

Er is geen PBPK-model beschikbaar voor PFBA. Maar aangezien er farmacokinetische gegevens voor PFBA beschikbaar zijn voor relevante dieren (ratten, muizen en apen) en de mens (Chang et al., 2008), kan een op gegevens gebaseerde extrapolatiebenadering worden gebruikt voor het schatten van de dosimetrische aanpassingsfactor (DAF). De gemiddelde en mediane T_{1/2}-waarden geschat op basis van de humane gegevens (8 proefpersonen in totaal, 20 observaties) waren respectievelijk 81,8 en 67,5 uur.

De klaring (CL) kan niet direct worden geschat bij de mens. Hoewel de PFBA-excretiehalfwaardetijden voor mannelijke en vrouwelijke ratten korter lijken dan voor respectievelijk mannelijke en vrouwelijke muizen, suggereren gegevens een sterk geslachts-specifiek farmaco-kinetisch verschil voor beide soorten (d.w.z. vrouwtjes lijken een veel snellere uitscheidingsnelheid te hebben dan mannetjes). Mensen hebben een langere serumexcretiehalfwaardetijd (~dag) dan knaagdieren (~uur). Hoewel gegevens bij mannetjesmuizen en ratten kunnen wijzen op een langere β-fase-eliminatie, zijn de gegevens met lagere doses bij mannetjesmuizen redelijk geschikt bij gebruik van een enkelvoudige halfwaardetijd (model met één compartiment) evenals de intraveneuze (i.v.) en orale gegevens bij de enkele dosis die aan ratten werd gegeven (30 mg/kg); de gegevens van de vrouwelijke muis en rat passen ook goed bij een model met één compartiment (Chang et al., 2008).

Daarom, hoewel een langere eliminatiefase duidelijk zou kunnen zijn als er aanvullende gegevens beschikbaar waren, is het onwaarschijnlijk dat de geschatte totale klaring substantieel zal verschillen van de hier gegeven schattingen. De α -fase halfwaardetijden bij apen (1,6–2,3 uur) zijn vergelijkbaar met de halfwaardetijd die wordt verkregen voor vrouwelijke muizen (2,8–3,1 uur) en vrouwelijke ratten (1–1,8 uur), maar zijn aanzienlijk korter dan de halfwaardetijd waargenomen bij mannelijke muizen (13-16 uur bij lagere doses) en mannelijke ratten (6-9 uur). De β -fase halfwaardetijd bij apen (1,7 dagen) is aanzienlijk langer dan bij elk van deze knaagdierwaarden, maar is vergelijkbaar met de onderkant van het bereik voor menselijke proefpersonen (1,8-2 dagen), hoewel ruwweg de helft van het gemiddelde bij mensen (3 dagen). Zoals hierboven opgemerkt, wordt verwacht dat deze menselijke halfwaardetijden de β -fase vertegenwoordigen, rekening houdend met de periode van observatie versus blootstelling.

Menselijke CL kan worden geschat met behulp van de PK-relatie, $CL = V \cdot \ln(2)/t$. Omdat humane $d_{0,5}$ data wel een waarde van $T_{1/2}$ geven, is enkel een waarde van Vd nodig om CL te bepalen. Door de beschikbare data lan aangenomen worden dat Vd bij de mens vergelijkbaar is met dat bij andere primaten, gebaseerd op de gelijkenis in fysiologie en aannames die gebruikelijk zijn bij PBPK-modellering. Deze overeenkomst wordt geïllustreerd aan de hand van PBPK-modellen voor PFOA en PFOS waaruit wordt voorspeld dat Vd bij mensen binnen 7% van de waarde voor apen ligt voor die twee PFAS. Deze keuze lijkt dus geschikt voor het schatten van de menselijke klaring van PFBA. Gebruikmakend van de gemiddelde menselijke halfwaardetijd van 67,9 uur (2,8 dagen) en het gemiddelde van mannelijke en vrouwelijke aap Vd van 0,485 l/kg van Chang et al. (Chang et al., 2008) is de resulterende menselijke klaring = 0,12 l/kg-dag.

Tabel 7: Points of departure (PODs) die in aanmerking zijn gekomen voor gebruik bij het afleidingen van de kandidaat-referentiewaarden voor PFBA

Endpoint/reference	Species/strain /sex	POD type/model	POD NH ₄ ⁺ PFB (mg/kg-d)	POD PFBA (mg/kg-d) ^a	POD _{HED} PFBA ^b (mg/kg-d)
Increased relative liver weight Butenhoff et al. (2012a)	S-D rat, male	BMDL _{10RD} Exp3 (LN-CV)	9.6	8.89	2.04
Increased relative liver weight Das et al. (2008)	CD-1 mouse, P ₀ female	BMDL _{10RD} Exp4 (CV)	15	13.9	2.46
Increased liver hypertrophy Butenhoff et al. (2012a)	S-D rat, male	NOAEL ^b (0% response)	6	5.56	1.27
Decreased total T4 Butenhoff et al. (2012a)	S-D rat, male	NOAEL ^c (15% decrease)	6	5.56	1.27
Embryo/fetal mortality ^d Das et al. (2008)	CD-1 mouse, F ₁ male/female	BMDL _{1ER} Nested-Logistic	5.7	5.28	0.93
Delayed eyes opening ^d Das et al. (2008)	CD-1 mouse, F ₁ male/female	BMDL _{5RD} Hill (CV)	4.9	4.54	0.80
Delayed vaginal opening ^d Das et al. (2008)	CD-1 mouse, F ₁ female	BMDL _{5RD} Hill (CV)	3.8	3.52	0.62
Delayed preputial separation ^d Das et al. (2008)	CD-1 mouse, F ₁ male	BMDL _{5RD} Exp3 (CV)	179.1	165.92	n/a ^e

Tabel 8: Orgaan/systeem-specifieke oRfD waarden voor PFBA

System	Basis	POD	UF _c	osRfD PFBA (mg/kg-d)	osRfD NH ₄ ⁺ PFB (mg/kg-d) ^b
Hepatic	Increased hepatocellular hypertrophy in adult male S-D rats	BMDL _{HED} from Butenhoff et al. (2012a)	1,000	1 × 10 ⁻³	1 × 10 ⁻³
Thyroid	Decreased total T4 in adult male S-D rats	NOAEL _{HED} from Butenhoff et al. (2012a)	1,000	1 × 10 ⁻³	1 × 10 ⁻³
Developmental	Developmental delays after gestational exposure in CD1 mice ^a	BMDL _{HED} from Das et al. (2008)	100	6 × 10 ⁻³	7 × 10 ⁻³

Voor de definitieve afleiding van de orale referentiedosis (oRfD) werd de volgende redenering gevolgd:

- Startpunt (POD): Effecten op de schildklier, de lever, de ontwikkeling van het nageslacht
- Meest kritische effect: verhoogde incidentie hepatocellulaire hypertrofie, verstoring van de schildklierhormoonspiegels (verlaagd serum totaal T4 in mannelijke ratten: Butenhoff et al., 2012)
- POD = NOAEL = 6 mg NH₄⁺PFB/kg lg/d, 5.56 mg PFBA/kg lg/d; verhoogde incidentie hepatocellulaire hypertrofie (0% respons), verlaagd serum totaal T4 (15% verlaging).
 - (rat, 90 dagen studie, Butenhoff et al., 2012, studie met ammonium zout NH₄⁺PFB)
 - MW PFBA= 214, MW NH₄⁺PFB = 231, te gebruiken in conversiefactor NH₄⁺PFB naar PFBA.
 - De andere beschikbare osRfD (ontwikkelingseffecten) werd geïnterpreteerd met een gemiddelde tot lage betrouwbaarheid en had een hogere osRfD-waarde; dus werd het niet geselecteerd.
- Humane equivalente dosis (HED): Omschalen dieren naar mensen: De BW0.75 schaalbenadering is niet gebaseerd op data voor deze klasse van chemische stoffen. Het is bekend dat serumbindings- en klaringmechanismen optreden voor PFAS. Het gebruik van de BW0.75 schaalbenadering zou leiden tot een veel te lage voorspelling van het menselijk gezondheidsrisico. Gebruikmakend van een BW0.75 schaalverdeling BW van 0,25 kg voor de rat en 80 kg voor de mens, is de halfwaardetijd bij mensen naar verwachting 4,2 keer groter dan bij ratten. Het gebruik van de BW0.75 schaalbenadering is niet toepasbaar voor PFAS verbindingen.

In het geval van PFBA zijn eveneens chemisch-specifieke toxicokinetische gegevens voorhanden. Chemisch-specifieke toxicokinetische gegevens, zoals serum halfwaardetijden en klaring, werden gebruikt om een toxicologisch equivalente dosis van oraal toegediende PFBA of ammonium en kalium zouten van dier naar mens te schalen (Chang et al., 2008).

Toxicokinetiek: de T1/2 in rat en muis, de aap, de mens is uren, 2 dagen, 3 dagen, respectievelijk. Een conceptueel model werd ontwikkeld. Dit resulteerde in een HED = 1.15 mg/kg lg/d (verhoogde leverhypertrofie), HED = 1.27 mg/kg lg/d (verlaagde T4).

- Onzekerheidsfactoren (UF):
 - UF = 3: extra interspecies, extrapolatie rat – humaan (Mode-of-action)
 - UF = 10: intraspecies humaan, interindividuale verschillen in menselijke gevoeligheid
 - UF = 10: extrapolatie subchronisch naar chronisch (onduidelijkheid ivm weefsel specifieke steady-state condities en langdurige blootstelling)
 - UF = 3: tekortkomingen in de toxiciteitsdatabase (neurotoxiciteit)
 - UF totaal = 900 ~ 1000

Dit resulteert in een chronische orale RfD = 0.001 mg PFBA/kg lg/d (schildklier, lever).

In deze review zijn geen inhalatoire referentie concentratie (RfC) afgeleid omdat er geen studies beschikbaar zijn waarin de toxiciteit door inademing bij de mens of bij proefdieren is onderzocht en er ook nog geen PBPK model voorhanden is om route-to route extrapolatie uit te voeren.

Kanker: US EPA (US EPA, 2022b) concludeerde dat er onvoldoende informatie is om het carcinogene potentieel van PFBA te beoordelen via orale of inhalatoire blootstellingsroutes.

ATSDR (2021)

ATSDR (ATSDR, 2021) heeft 'Minimal Risk Levels' (MRLs) afgeleid voor enkele PFAS, maar niet voor PFBA.

Inhalatie MRL (2020):

Er zijn onvoldoende gegevens voor het afleiden van een MRL voor inhalatie voor acute, sub-chronische, chronische duur voor PFBA. Er zijn geen inhalatiestudies bij laboratoriumdieren geïdentificeerd voor PFBA.

Orale MRL (2020):

Er zijn onvoldoende gegevens voor het afleiden van een orale MRL voor acute, sub-chronische, chronische duur voor PFBA.

Acuut: De database werd als ontoereikend beschouwd voor het identificeren van kritische eindpunten voor het evalueren van dosis-responsrelaties.

Sub-chronisch: De beschikbare database werd niet geschikt geacht voor het afleiden van een MRL. De beschikbare studies hebben potentieel gevoelige eindpunten en ontwikkelingstoxiciteit onderzocht, en serum-PFBA waarden gemeten. Een betrouwbare schatting van de eliminatiehalfwaardetijd bij de mens ontbreekt echter in de database. Chang et al. (Chang et al., 2008) rapporteerden serumhalfwaardetijden in kleine groepen proefpersonen (<10 proefpersonen); slechts 2 van de proefpersonen waren vrouwen. Omdat ontwikkelingstoxiciteit een van de meer gevoelige eindpunten is, zijn gegevens van vrouwen nodig om de HED te schatten.

De orale database van middellange duur voor PFBA bestaat uit een ontwikkelingsstudie bij muizen (Das et al., 2008) en 28- en 90-daagse sondevoedingsonderzoeken bij ratten ((Butenhoff et al., 2012); niet beschikbare rapporten van van Otterdijk 2007a, 2007b). In de ontwikkelingsstudie had PFBA toegediend aan zwangere muizen op GD's 1-17 geen invloed op de gewichtstoename of levensvatbaarheid van de pasgeborenen (Das et al., 2008).

De meest gevoelige reactie was een vertraging in het openen van de ogen bij de pups bij maternale doses PFBA van 35 mg/kg/dag. In de 28 en 90 dagen studies werden hyperplasie/hypertrofie van het folliculair epitheel van de schildklier en hepatocellulaire hypertrofie waargenomen bij ≥ 30 mg/kg/dag ((Butenhoff et al., 2012); van Otterdijk 2007a, 2007b). Bovendien rapporteerde de 90 dagen durende studie hematologische veranderingen bij mannelijke ratten die werden gedoseerd met 30 mg/kg/dag PFBA. De NOAEL voor deze effecten was 6 mg/kg/dag.

Chronisch: Er is geen orale chronische studie in proefdieren beschikbaar.

SECUNDAIRE BRONNEN

TCEQ Texas (14/02/2023)

De Texas Commission on Environmental Quality (TCEQ Texas) heeft in het begin van 2023 een update gepubliceerd van de afgeleide orale referentie dosissen (RfDs) en inhalatoire referentie concentraties (RfCs) voor 16 PFAS (TCEQ, 2023). Bij deze update heeft de TCEQ Texas voor de RfD van PFBA de RfD afgeleid door het IRIS-US EPA programma aangenomen. De wijziging van de RfD resulteert in een overeenkomstige wijziging van de RfC, berekend via route-to-route extrapolatie.

Chronische orale RfD:

Kritische eindpunten: lever, schildklier, ontwikkelingstoxiciteit. Hepatocellulaire hypertrofie en verhoogd relatief levergewicht (leverhypertrofie), verlaagd thyroxine (T4) bij volwassen mannelijke ratten na subchronische blootstelling (90-dagen studie (Butenhoff et al., 2012)) werden geselecteerd als basis voor de RfD.

POD: Een NOAEL = 6 mg/kg lg/d PFBA ammoniumzout werd geselecteerd voor leverhypertrofie, een NOAEL = 6 mg/kg lg/d PFBA ammoniumzout werd geselecteerd voor verlaagd T4.

Converteer POD naar PODHED: Rekeninghoudend met moleculaire gewichten PFBA en ammoniumzout, ratio serumklaringwaarden rat/humaan (toxicokinetische verschillen tussen species), werd een PODHED leverhypertrofie = 1.15 mg/kg lg/d en een PODHED verlaagd T4 = 1.27 mg/kg lg/d berekend.

Onzekerheidsfactoren (totaal): 1000

PFBA RfD = 1.15 and 1.27 mg/kg-day / (3 x 10 x 10 x 3) = 1 x 10⁻³ mg/kg-day

De RfC waarde werd afgeleid door route-naar-route extrapolatie vanuit de RfD waarde, omdat de effecten van PFAS bij proefdieren niet routespecifiek lijken te zijn. Route-naar route extrapolatie wordt ondersteund omdat de gezondheidseffecten van deze stoffen onafhankelijk lijken te zijn van de blootstellingsroute (ATSDR, 2009).

Uitgaande van een gelijke absorptie (afwezigheid van gegevens over inhalatieabsorptie) werd de volgende algemene vergelijking gebruikt waarbij het lichaamsgewicht van een volwassen persoon 70 kg is, en een dagelijks ventilatievolume van een volwassen mens 20 m³ is:

PFBA RfC = 1 x 10⁻³ mg/kg-day x 70 kg / 20 m³-day = 3.5 x 10⁻³ mg/m³

TERTIAIRE BRONNEN

ANSES, 06/2017

De 'French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety' heeft een opinie gepubliceerd in verband met de afleiden van een 'Toxicity Reference Value' (TRV) voor PFBA (ANSES, 2017).

Een TRV is een toxicologische indicator voor het kwalificeren of kwantifieren van een risico voor de menselijke gezondheid. Het legt het verband tussen blootstelling aan de stof en het optreden van nadelige gezondheidseffecten. TRVs zijn specifiek voor duur en route van blootstelling.

Een indicatieve toxiciteitswaarde (iTV) is een toxicologische maatstaf die gebruikt kan worden om een risico in te schatten. Het is een indicatieve waarde die minder robuust is dan de TRV en heeft een lager betrouwbaarheidsniveau. Wat PFBA betreft, werd er, gezien de twijfel over de keuze van de kritische effect en nadelige aard ervan, besloten om een iTV af te leiden. Er waren drie herhaalde toediening toxiciteitsstudies beschikbaar voor de beoordeling van PFBA: de 28-dagen en 90-dagen studie van Butenhoff et al. (Butenhoff et al., 2012) en een ontwikkelingsstudie. De kritische eindpunten waren effecten in de lever, schildklier en de ontwikkeling.

Schildklier:

Het werd niet opportuun geacht om een TRV vast te stellen op basis van de veranderingen in hormoonconcentraties (daling serum totaal T4 en vrije T4 waarden zonder verandering in TSH waarden), aangezien de auteurs zelf twijfelden aan de betrouwbaarheid.

Ontwikkeling:

De methodologie voor het beoordelen van de vertraging bij het openen van de ogen was niet gedetailleerd beschreven. Het werd ook niet bevestigd door andere criteria voor ontwikkelingsachterstand.

Lever:

Gezien de verschillen in werkingsmechanisme en in de gevolgen van PPAR α -activering tussen de mens en knaagdier, vastgesteld op basis van gehumaniseerde PPAR α -muizen, werd dit effect als niet relevant voor de mens beoordeeld (Hall et al., 2012).

Desalniettemin, hoewel wanneer ze onafhankelijk van elkaar worden genomen, geen enkele voldoende is om een TRV (omvang van respons) vast te stellen of volledig kan worden getransponeerd naar de mens, worden veel effecten (hypertrofie en functionele symptomen) waargenomen die verband houden met het lever- en vetmetabolisme na blootstelling aan PFBA. Bovendien werd minimale tot milde levernecrose waargenomen naast hypertrofie bij mannelijke (wt) muizen die 28 dagen werden blootgesteld aan PFBA in de studie van Foreman et al. (Foreman et al., 2009).

Er werd beslist om de lever effecten als kritisch eindpunt te selecteren voor het afleiden van de iTV.

Key studie: (Butenhoff et al., 2012), 90-dagen studie, oraal, rat

Kritische dosis: LOAEL = 30 mg/kg lg/d, NOAEL 6 mg/kg lg/d, statistisch significante stijging in absoluut en relatief levergewicht, hepatocellulaire hypertrofie, afname van het mRNA transcript merker van AhR

Aanpassingen voor HED (human equivalent dose): $Human\ equivalent\ Dose = Animal\ dose \times (Animal\ weight / Human\ weight)^{1/4}$

$$NOAEL_{HED} = 6\ mg/kg/d \times (0.523\ kg / 70\ kg)^{1/4} = 1.764\ mg/kg/d$$

Onzekerheidsfactoren: totaal = 75

- Inter-species (UF_A): 2.5
- Intra-species (UF_H): 10
- Subchronisch naar chronisch (UF_S): 3
- Gebruik van BMDL, LOAEL, NOAEL (UF_{B/L}): 1
- Inadequatheid database (UF_D): 1

Tabel 9: iTV afleiding PFBA (ANSES, 2017)

PFBA:

Critical effect (key study)	Critical concentration	UF	Reference value
Liver effects Butenhoff <i>et al.</i> , 2012	NOAEL = 6 mg/kg/d <u>Allometric adjustment</u> NOAEL _{HED} = 1.764 mg/kg/d	75 UF _A : 2.5 UF _D : 1 UF _H : 10 UF _L : 1 UF _S : 3	iTV = 0.024 mg/kg/d

3.2.5 Discussie

Er is duidelijk een verschil te zien hoe de experts van de verschillende agentschappen omgaan met de (zelfde) data ivm serumhalfwaardetijden, kritische eindpunten en Mode of Action (o.a. PPAR α). Je ziet hierbij ook een evolutie in de tijd door het ter beschikking komen van extra kennis (ook van andere PFAS). De orale 90-dagen studie uitgevoerd met ratten (Butenhoff *et al.*, 2012) wordt door alle agentschappen als sleutel-studie gebruikt.

Mode of Action: Levereffecten PPAR α

Volgens ANSES (ANSES, 2017) zijn de levereffecten waargenomen in knaagdieren niet relevant voor de mens omwille van het PPAR α werkingsmechanisme. Er werd daarom slechts een indicatieve toxiciteitswaarde afgeleid op basis van de de levereffecten als kritisch eindpunt. Dit wordt anders bekeken in de beoordeling van US EPA (US EPA, 2022b). In deze beoordeling worden de bevindingen uit knaagdierenstudies wel als relevant voor de mens beschouwd.

US EPA (US EPA, 2022b) geeft hiervoor de volgende motivatie:

De levereffecten die in de PFBA-database worden waargenomen, bestaan uit een verhoogd levergewicht, een verhoogde incidentie van hepatocellulaire hypertrofie en (in mindere mate) hepatocellulaire necrose. Voor PFBA bestaat de "aanvullende relevante informatie" uit meerdere in vitro mechanistische onderzoeken, een in vivo onderzoek naar PFBA-geïnduceerde levereffecten bij wildtype gehumaniseerde PPAR α -muizen en PPAR α -nullmuizen (Foreman *et al.*, 2009), evenals bewijs van andere PFAS die helpen bij het ophelderen van mogelijke MOA's van PFBA-levertoxiciteit.

Hoewel de database voor PFBA kleiner is dan voor sommige andere PFAS, tonen in vitro studies aan dat PFBA PPAR α activeert in zowel knaagdier- als menselijke cellijnen. PFBA blijkt een zwakke activator te zijn. Foreman et al. (Foreman et al., 2009) onderzocht PPAR α -activering in de lever van muizen na in vivo blootstelling aan PFBA. Deze studie leverde bewijs dat orale blootstelling aan PFBA apicale, toxicologische effecten teweegbrengt bij gehumaniseerde PPAR α -muizen. Deze studie toonde aan dat een verhoogd levergewicht en hepatocellulaire hypertrofie werden geïnduceerd na blootstelling aan ≥ 35 mg/kg-dag PFBA in wildtype- en hPPAR α -muizen. Hoewel de omvang van de levergewichtstoename groter was voor wildtype (wt) muizen, was het effect op hypertrofie hetzelfde voor wt en hPPAR α muizen bij hogere blootstellingen. Omgekeerd hadden hPPAR α -muizen ernstigere laesies bij lagere doses in vergelijking met wt muizen. Verhoogd levergewicht en hypertrofie kwamen ook voor bij positieve controles (geen hepatische focale necrose). Focale levernecrose was statistisch significant verhoogd na blootstelling van wt muizen aan ≥ 175 mg/kg-dag PFBA. Hoewel er geen stat. sign. toename van focale necrose werd waargenomen bij welke dosis dan ook bij PPAR α null of gehumaniseerde muizen, nam de necrose bij de hoogste dosis licht toe in vergelijking met controles (2/10 vs. 0/10) in beide stammen; dat blootstelling aan hogere doses PFBA verhoogde necrotische effecten zou veroorzaken bij hPPAR α - of PPAR α -nulmuizen, is mogelijk. Verder werd verhoogde vacuolatie alleen gerapporteerd in PPAR α -null- en hPPAR α -muizen. Dit geeft aan dat accumulatie van lipiden in de lever, althans gedeeltelijk, plaatsvindt via een PPAR α -onafhankelijk mechanisme, en dat het ontbreken of de verzwakte activiteit van door PPAR α geïnduceerd lipide katabolisme niet voldoende is om de verhoogde accumulatie te overwinnen. Dit suggereert sterk een complementaire of veelzijdige MOA voor de ontwikkeling van PFBA-geïnduceerde hepatische effecten. Volgens US EPA (US EPA, 2022b), gebaseerd op bewijs van andere PFAS-chemicaliën, zijn niet-PPAR α -mechanismen die relevant zijn voor hepatische effecten duidelijk. In vivo en in vitro studies van PFOA, PFOS, PFDA en PFNA tonen aan dat blootstelling aan PFAS PPAR γ , CAR en PXR kan activeren en dat activering van deze receptoren resulteert in de hepatische effecten die worden waargenomen bij PPAR α null-muizen. Volgens US EPA (US EPA, 2022b) zijn er meerdere bewijslijnen, als geheel genomen, die aangeven dat de levertoxiciteit die wordt waargenomen bij knaagdieren als gevolg van blootstelling aan PFBA waarschijnlijk ongunstig is, relevant is voor de mens en afhankelijk is van meerdere biologische routes (d.w.z. beide PPAR α -afhankelijke en onafhankelijke routes). Zelfs als een MOA met alleen PPAR α wordt overwogen, wordt waargenomen dat humaan PPAR α wordt geactiveerd door blootstelling aan PFBA in vitro, en bewijs bij gehumaniseerde PPAR α -muizen (verhoogd levergewicht en verhoogde hepatocellulaire hypertrofie, waarvan wordt waargenomen dat deze ernstiger is dan die bij wildtype muizen) geeft aan dat de PPAR α -gemedieerde componenten van de niet-gedefinieerde MOA('s) relevant lijken voor humane toxiciteit, aangezien de effecten worden waargenomen bij dieren met humane PPAR α -receptoren.

Conclusie door US EPA (US EPA, 2022b): de waargenomen effecten in de levers van blootgestelde proefdieren worden als relevant voor de gezondheid van de mens beschouwd, zoals blijkt uit de waarneming van toegenomen levergewichten en verhoogde hepatocellulaire hypertrofie bij muizen die humaan PPAR α tot expressie brengen en verhoogde vacuolatie in gehumaniseerde PPAR α en PPAR α nulmuizen. Dit suggereert sterk een veelzijdig werkingsmechanisme (MOA) voor levereffecten dat gedeeltelijk bestaat uit niet-PPAR α -mechanismen die werkzaam zijn bij mensen (waarbij wordt opgemerkt dat activering van humaan PPAR α door PFBA ook leidt tot veranderingen in de lever). Verder geeft de waarneming van vacuolatie specifiek aan dat de waargenomen effecten mogelijke voorlopers zijn van duidelijk nadelige stroomafwaarts effecten zoals steatohepatitis, fibrose en cirrose. Het waargenomen patroon van effecten op de lever bij aan PFBA blootgestelde dieren, wordt dus beoordeeld als ongunstig, relevant voor de gezondheid van de mens en geschikt om in overweging te nemen voor het afleiden van referentiewaarden.

Serum halfwaardetijd T_{1/2} humaan

US EPA (US EPA, 2022b) gebruikt wel de data van Chang et al. (Chang et al., 2008) in tegenstelling tot ATSDR (ATSDR, 2021).

US EPA (US EPA, 2022b) geeft hiervoor de volgende motivatie :

Er is geen PBPK-model beschikbaar voor PFBA. Maar aangezien er farmacokinetische gegevens voor PFBA beschikbaar zijn voor relevante dieren (ratten, muizen en apen) en de mens, kan een op gegevens gebaseerde extrapolatiebenadering worden gebruikt voor het schatten van de dosimetrische aanpassingsfactor (DAF). Chang et al. (Chang et al., 2008) rapporteerden waarden voor proefpersonen van twee 3M-faciliteiten: Cottage Grove, Minnesota en Cordova, Illinois. Cottage Grove had drie proefpersonen (geslacht niet gekend). Cordova had negen proefpersonen, waaronder 2 vrouwen. De halfwaardetijden voor die twee vrouwen vielen binnen de waarden van de andere proefpersonen (Cottage Grove en mannen uit Cordova). Gezien het minimale verschil in T_{1/2} dat werd waargenomen tussen mannelijke en vrouwelijke apen, werd aangenomen dat de beschikbare gegevens onvoldoende waren om bij de mens mannen en vrouwen te onderscheiden. De gebruikte analytische methode verving concentratiemetingen onder de ondergrens van kwantificering (LLOQ) door LLOQ/√2. Voor personen bij wie slechts twee metingen werden uitgevoerd, was de resulterende schatting van de halfwaardetijd zeer gevoelig voor deze aanname. De twee bekende vrouwelijke proefpersonen (Cordova), een mannelijke proefpersoon uit Cordova en een proefpersoon uit Cottage Grove vielen in deze categorie; halfwaardetijden voor deze vier proefpersonen werden niet gebruikt. Bovendien lag het laatste tijdstip voor proefpersoon 2 van Cottage Grove onder de LLOQ en werd ook uitgesloten van de T_{1/2} -schatting. De gemiddelde en mediane T_{1/2}-waarden geschat op basis van deze gegevens (8 proefpersonen in totaal, 20 observaties) waren respectievelijk 81,8 en 67,5 uur. Modellerings met gemengde effecten bevestigde deze halfwaardetijd en schatte een geschatte halfwaardetijd van 67,9 uur wanneer rekening werd gehouden met clustering.

Besluit

Tabel 10: Samenvatting besproken toetsingswaarden PFBA

Bron	jaar	Kritische effect / study	PoD	PODHED	UF	TW
Primair						
US EPA (IRIS)	2022	Lever, schildklier Butenhoff et al., 2012 Verhoogde leverhypertrofie Verlaagd T4	NOAEL = 6 mg/kg lg/d	NOELHED = 1.27 mg/kg lg/d Conceptueel model, Chang et al. (2008)	1000	RfD 0.001 mg/kg lg/d
ATSDR	2021	o.a. Lever Butenhoff et al., 2012	NOAEL = 6 mg/kg lg/d	Schaling naar mens niet mogelijk. Geen betrouwbare eliminatie T _{1/2} voor de mens. Chang et al. (2008) te beperkt.		MRL: niet mogelijk
Secundair						
TCEQ Texas	2023	US EPA, 2022 RfD overgenomen RfC: route-naar-route, volwassene 70 kg, 20 m ³ /d				RfD 0.001 mg/kg lg/d RfC 0.0035 mg/m ³

Bron	jaar	Kritische effect / study	PoD	PODHED	UF	TW
Tertiair						
ANSES	2017	Lever Butenhoff et al., 2012	NOAEL = 6 mg/kg lg/d	NOAELHED = 1.764 mg/kg lg/d Allometrische schaling	75	iTV 0.024 mg/kg lg/d

US EPA (US EPA, 2022b) heeft de meest recente afleiding en is bovendien een primaire bron die beschikte over meer gedetailleerde data, recentere data toevoegde en een doordachte motivatie aanbracht. US EPA gebruikt ook een combinatie van kritische eindpunten (lever / schildklier) die een gelijkwaardige POD opleveren.

TCEQ Texas (TCEQ, 2023) heeft op basis van de chronische oRfD vastgesteld door US EPA (US EPA, 2022b), ook nog een chronische RfC afgeleid. Motivatie: Route-naar route extrapolatie wordt ondersteund omdat de gezondheidseffecten van deze stoffen onafhankelijk lijken te zijn van de blootstellingsroute (ATSDR, 2009).

Voorstel GAW PFBA voor niet-carcinogene effecten (inhalatie / oraal): basis vertrekkend uit chronische orale RfD, US EPA (US EPA, 2022b).

3.2.6 Conclusie non-carcinogene GAW

Vertrekpunt: chronische orale RfD, US EPA (US EPA, 2022b) = 1×10^{-3} mg/kg lg/d = 1000 ng/kg lg/d.

US EPA (US EPA, 2022b) heeft de meest recente afleiding en is bovendien een primaire bron die beschikte over meer gedetailleerde data, recentere data toevoegde en een doordachte motivatie aanbracht. US EPA gebruikt ook een combinatie van kritische eindpunten (lever / schildklier) die een gelijkwaardige POD opleveren.

GAW oraal

De orale RfD kan overgenomen worden aangezien het hier gaat voor levenslange orale blootstelling van de algemene bevolking. Er is in de berekening van deze Referentie Dosis rekening gehouden met alle bevolkingsgroepen.

GAW oraal = 1000 ng/kg lg/d

GAW inhalatie

Aangezien er nog geen referentiedosis is afgeleid voor een chronische toelaatbare concentratie in de lucht door US EPA (US EPA, 2022b) wordt een omrekening naar een inhalatie equivalent voorgesteld. De RfC werd niet afgeleid door US EPA omwille van het feit dat er geen inhalatiestudies voorhanden zijn. TCEQ Texas (TCEQ, 2023) heeft dit wel gedaan. Motivatie: Route-naar route extrapolatie wordt ondersteund omdat de gezondheidseffecten van deze stoffen onafhankelijk lijken te zijn van de blootstellingsroute (ATSDR, 2009).

Zoals reeds aangehaald zijn de beschikbare herhaalde toediening toxiciteitsstudies via orale blootstelling gebeurd. Voor de omrekening naar een inhalatie equivalent werden hierbij de volgende veronderstellingen in overweging genomen:

- Vergelijkbare PFAS distributie percentages in dezelfde doelwitsystemen/organen.
- Absorptie-effiëntie oraal/inhalatie: geen aanpassing doorgevoerd.
- Geen contra-indicatie voor route-naar-route extrapolatie.

Omrekening naar inhalatie equivalent (volgens ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8, 2012 (ECHA, 2012)), Allocatiefactor lucht: 20%

- Volwassene: lichaamsgewicht = 70 kg, inhalatie volume = 20 m³/dag
- Kind (6-11j): lichaamsgewicht = 30 kg, inhalatie volume = 13 m³/dag

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20%, komen we tot een inhalatoire grenswaarde van 700 ng/m³ voor PFBA (Cas# 375-22-4) voor een volwassene.

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20%, komen we tot een inhalatoire grenswaarde van 460 ng/m³ voor PFBA (Cas# 375-22-4) voor een kind (6-11j).

CONCLUSIE

- ➔ GAW (oraal) PFBA, volwassene/kind = 1000 ng/kg lg/d
- ➔ GAW (lucht) PFBA, volwassene = 700 ng/m³
- ➔ GAW (lucht) PFBA, kind (6-11j) = 460 ng/m³

3.3 PFBS - Rapportage selectie / afleiding toetsingswaarde

Soort screening	Wanneer wordt deze procedure toegepast?
Diepte selectie	Diepte evaluatie werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (o.a. bepalen gezondheidkundige toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht – luchtbeleid – ontwikkeling normenkader)

3.3.1 Algemene informatie

Naam van de stof	Perfluorobutane Sulfonic Acid en gerelateerd zout potassium Perfluorobutane Sulfonate
CAS nummer	375-73-5 en 29420-49-3
Datum van deze selectie van GAW ¹⁰	27 April 2023
Naam/dienst van de uitvoerder	Hadewych Vanhooren / ARCHE Consulting
Route en duur van de blootstelling	Inhalatie, chronische blootstelling
Context van gebruik van de TW	Opdracht: Ontwikkeling normenkader. "Bepalen van toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie". De doelstelling van deze opdracht bestaat erin toetsingswaarden voor een select aantal PFAS verbindingen in lucht en depositie te bepalen waarbij rekening wordt gehouden met verschillende aspecten zoals vb. haalbaarheid en gezondheidsaspect. De afgeleide toetsingswaarden kunnen gebruikt worden bij het evalueren van gemeten concentraties, bij de opmaak van vergunningsvoorwaarden, in MER richtlijnenboeken en/of de VLAREM milieuregelgeving. Voor PFBS: enkel omgevingslucht.

¹⁰ Zo kan iemand die later jouw rapporteringssjabloon wenst te gebruiken, zien hoe lang het geleden is dat je de selectie maakte.

3.3.2 Classificatie van carcinogeniteit

Agentschap	Info opzoeken	Datum	Classificatie carcinogeniteit	Link met gevonden info
IARC	https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications te openen in Chrome	-	Laatste update 2023/03/24: 'no matching records found'. Komt niet voor in de lijst.	
US EPA	http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm https://iris.epa.gov/AdvancedSearch/	-	Geen classificatie: There is inadequate information to assess the carcinogenic potential of PFBS exposure (04/2021)	Final Report & Supporting Materials for the 2021 Human Health Toxicity Assessment for PFBS
EU GHS	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database ⁽¹¹⁾	-	Geen classificatie voor carcinogeniteit	https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/49527
NTP	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html ⁽¹²⁾	-	15th report on carcinogens (12/2021): komt niet voor in de lijst	

Conclusie: Geen classificatie voor carcinogeniteit

Volgens US EPA (US EPA, 2021b): Er zijn geen humane studies en studies uitgevoerd met proefdieren beschikbaar voor zowel de orale als inhalatieve blootstellingswegen die informatie opleveren in verband met het potentieel van PFBS en K⁺PFBS om kanker te veroorzaken. In de beschikbare genotoxiciteitstudies zijn geen negatieve effecten waargenomen. Er is onvoldoende informatie om het kankerverwekkende potentieel van PFBS en K⁺PFBS te beoordelen. PFBA komt niet voor in IARC monographs en de NTP-ROC (15^{de}) lijst. PFBS heeft geen geharmoniseerde classificatie en er is ook geen 'notified' classificatie aangeleverd door de industrie voor carcinogeniteit (EU-GSH, CLP criteria).

NIET CARCINOGEEN, dus TW selecteren voor non-carcinogene effecten

¹¹ Onder « further information » : « registered substances » aanklikken. => Bij substance identity : stofnaam of CAS-nr ingeven en dan onderaan op search klikken => Je krijgt daaronder een lijst met documenten waarin info over de stof => In die lijst op de naam van de stof klikken die je zoekt (staat in vet) => Je krijgt « substance information » en onderaan kan je doorklikken op C&L inventory (of op oogje rechts klikken) => Geeft overzicht « summary of classification and labelling » => Indien carcinogene eigenschappen, staat dit in samengevatte gevaarsklassen onder « classification », anders niet.

¹² dan rechts: report carcinogens => dan 14th report => dan onderaan Roc table of contents => dan substances listed => dan substances profiles

3.3.3 Toetsingswaarde selectie voor non-carcinogene effecten – standard selectieprocedure

NIET CARCINOGENE EFFECTEN PRIMAIRE BRONNEN				
Agentschap	WHO	US EPA IRIS	EFSA¹³	ATSDR
Opzeken info:	<p>Inhalatie: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health : NEE http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf : NEE http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants : NEE oraal: https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/water-safety-and-quality/drinking-water-quality-guidelines: 4th edition (2022): NEE https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/ : NEE (included all updates up to the 95th JEFCA meeting , June 2022)</p>	<p>www.epa.gov/iris: JA drinkwater: https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-01/dwtable2018.pdf : NEE https://www.epa.gov/sdwa/drinking-water-health-advisories-has: JA (06/2022 update) https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas : JA (14/03/2023 proposal) https://www.epa.gov/pesticides/updated-list-human-health-benchmarks-pesticides-drinking-water-available (pesticiden): NEE (2021 update)</p>	<p>http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/contaminantsfoodfeed (! EFSA is moeilijk raadpleegbaar want geen goede lijsten/overzichten. Vaak via google: stof + EFSA ingeven): JA http://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/openfoodtox (wordt regelmatig aangevuld door EFSA, maar hier zit niet altijd de meest recente informatie in, dus best checken met zoekfunctie op website EFSA)</p>	<p>https://wwwn.cdc.gov/TSP/MRLS/mrlsListing.aspx : NEE https://atsdr.cdc.gov/pfas/resources/mrl-pfas.html: NEE https://wwwn.cdc.gov/TSP/index.aspx : JA https://atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html: JA</p>

¹³ if oral route is the relevant route of exposure

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

	http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database : NEE inhalatie en oraal : https://www.who.int/publications/ : NEE https://www.inchem.org/pages/jecfa.html : NEE https://www.inchem.org/pages/cicads.html : NEE			
Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites):				
	http://www.iter.tera.org/	https://substances.ineris.fr/fr/	http://www.inchem.org/	
Datum TW		oRfD:04/2021 Lifetime HA: 06-2022	2020	05/2021
Naam + datum sleutelstudie¹⁴		Feng et al., 2017		
Speciatie¹⁵		PFBS / K ⁺ PFBS	PFBS	PFBS
Route en duur		Oraal, ontwikkelingstoxiciteitsstudie, muis		
Naam TW¹⁶		Chronic oRfD Drinking water health advisories (Lifetime HAs): Chronic RfD 2021	TWI	MRL
Kritisch eindpunt		Schildklier effecten: verlaagd serum totaal T4 pasgeboren pups (PND1), muis		

¹⁴ date and name of key study to complete in case of absence of recent (< 10 years old) RV, while recent secondary sources are available

¹⁵ mention speciation if for various species, different RV are applicable (e.g. Cr3+ versus Cr6+)

¹⁶ name of the reference value in the original sources. (for example: RfC (reference concentration))

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Waar de TW ¹⁷		Chronic oRfD: 3 x 10 ⁻⁴ mg/kg lg/d levenslange HA: 0.002 mg/L of 2000 ppt	Not determined for PFBS	Database considered not adequate for derivation of MRL (oral, inhalation)
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.		Final Report & Supporting Materials for the 2021 Human Health Toxicity Assessment for PFBS https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/technical-factsheet-four-PFAS.pdf	https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6223	https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf
////////////////////////////////////				
Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 1)				
<input type="checkbox"/> Niet van toepassing omdat recente primaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	Cal-EPA OEHHA	Anses	Health Canada	US EPA PPRTV
Opzoeken info:	http://oehha.ca.gov/air/allrels.html : NEE http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp : JA drinkwater: https://oehha.ca.gov/water/chemicals) : JA	https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-référence-vtr : JA https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses : JA	http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php : JA https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living.html : JA https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-	(! Enkel indien geen definitieve TW) http://hhpprtv.ornl.gov/ : NEE

¹⁷ health-based Reference value (AQG, TDI, RfD, MRL,...)

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Speci atie⁶	PFBS	PFBS	PFBS	
Rout e en duur	Oraal, ontwikkelingstoxiciteitstudie, muis	2-generatie reproductie studie, oraal, rat	-	
Naam TW⁷	Acceptable daily intake (ADD) Drinking water notification level (NL)	Chronic toxic reference value oral: TRV	Drinking water screening value	
Kritis ch eindp unt	Schildklier effecten: verlaagd serum totaal T4 pasgeboren pups (PND1), muis	Nier: tubulaire hyperplasie	-	
Waar de TW⁸	ADD:0.0006 NL: 0.5	0.08	0.015	
Eenh eid TW	ADD: mg/kg lg/d NL: µg/L of ppb	Mg/kg lg/d	Mg/L	
Bron of hyper link.	https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/chemicals/nl/pfbsnl011321.pdf	https://www.anses.fr/en/system/files/SUBSTANCES2015SA0130EN.pdf	https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living/water-talk-drinking-water-screening-values-perfluoroalkylated-substances.html https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-draft-objective-per-polyfluoroalkyl-substances-canadian-drinking-water/overview.html : published 2023-02-07. Consultation period ends April 12, 2023. PFBS is included	

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

<i>Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 2)</i>				
Agentschap	TCEQ	NHMRC Australia / MDH	Ministry of Health New Zealand	RIVM
Opzeken info:	https://www.tceq.texas.gov/toxicology/dsd/final : no new revision (14/02/2023) https://www.tceq.texas.gov : JA https://www.ncdhhs.gov : NEE	drinkwater: https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines#block-views-block-file-attachments-content-block-1 : updated Sept.2022, not included, NEE lucht: https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/guidance/air/table.html : JA	drinkwater: http://www.health.govt.nz/publication/guidelines-drinking-water-quality-management-new-zealand : NEE	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf : NEE http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf : NEE https://www.rivm.nl/publicatieoverzicht : NEE
Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites):				http://www.inchem.org/
	http://www.iter.tera.org/	https://substances.ineris.fr/fr/		
Datum TW	3/4/2016	08/2022		
Naam + datum sleutelstudie⁵	Lieder et al., 2009 York, 2003	NTP, 2019		
Speciatie⁶	PFBS	PFBS		
Routen en duur	90-dagen studie, oral, rat	Ontwikkelingsstudie, oral, rat		
Naam TW⁷	RfD / RfC	Non-cancer Chronic RAA		
Kritisch	verlaagd hemoglobine en hematocriet en histologische veranderingen in de nier	Schildklier, tT4		

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

eindpunt				
Waarde TW ⁸	RfD: 1.4×10^{-3} RfC: 4.9×10^{-3}	RAA chronic: 0.3		
Eenheid TW	RfD: mg/kg lg/d RfC: mg/m ³	µg/m ³		
Bron of hyperlink.	https://www.tceq.texas.gov/downloads/toxicology/pfc/pfcs.pdf	https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/air/pfbs.pdf		
////////////////////////////////////// TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 1 – niet limitatieve lijst) <input type="checkbox"/> Niet van toepassing omdat recente primaire/secundaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	RIVM (MTR en VR)	DEFRA (UK)	German Indoor Air Quality Guidelines	French Indoor Air Quality Guidelines (ANSES)
Opzoeken info:	http://www.rivm.nl/rvs/Normen	https://www.gov.uk/government/organisations/department-for-environment-food-rural-affairs	http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values	https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie ⁵				
Specificatie ⁶				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Rout e en duur				
Naam TW ⁷				
Kritis ch eindp unt				
Waar de TW ⁸				
Eenh eid TW				
Bron of hyper link.				
<i>TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 2 – niet limitatieve lijst)</i>				
Agen tscha p	INDEX project	New Zealand Ambient Air quality Guidelines	DWI (drinking water inspectorate)	EU LCI
Opzo eken info:	http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf	https://www.mfe.govt.nz/air/air-guidance-and-wood-burners/ambient-air-quality-guidelines	http://www.dwi.gov.uk/index.htm	https://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC83683/eca%20report%2029_final.pdf
Datu m TW				
Naam + datu m sleut				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

elstudie ⁵				
Specificatie ⁶				
Routen en duur				
Naam TW ⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW ⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				
////////////////////////////////////				
////////////////////////////////////				
QUATERNAIRE BRONNEN : enkel indien in primaire, secundaire en tertiaire bronnen geen relevante info ¹⁸				
Opzeken info:	https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances DNEL voor bevolking & relevante blootstellingsroute, laagste waarde (systemisch/ lokaal) selecteren. Indien afleiding beschikbaar en van goede kwaliteit (pivotal study, assessment factor): DNEL kan als proxy gebruikt worden. Indien niet kan overwogen worden om andere assessment factoren op het PoD toe te passen.	https://www.werk.belgie.be/nl/onderzoeksprojecten/2019-gegevensbank-met-beroepsmatige-blootstellingsgrenswaarden-belgie-en-de http://www.werk.belgie.be/defaultTab.aspx?id=616 Threshold Limit Values, voor de algemene bevolking: 1/10e van de TLV voor niet carcinogenen		

¹⁸ sources with 'building blocks' to derive health-based reference values

	(eventuele) extra factor toepassen op basis van expertenoordeel om de DNEL te converteren naar een gezondheidskundige toetsingswaarde equivalent	
--	--	--

Resultaat:

NIET CARCINOGENE EFFECTEN:

Primaire bronnen

US EPA (US EPA, 2021b) heeft een toxicologische evaluatie gemaakt en heeft een chronische oRfD voor PFBS en gerelateerd zout K^+ PFBS afgeleid, oRfD = 3×10^{-4} mg/kg lg/d. Daarnaast heeft US EPA op basis van deze chronische oRfD ook een finaal gezondheidsadvies voor drinkwater uitgegeven voor PFBS. Er zijn verder geen (inhalatoire, orale) toetsingswaarden gevonden in de primaire bronnen (WHO, EFSA, ATSDR) specifiek voor PFBS. ATSDR (ATSDR, 2021) heeft 'Minimal Risk Levels' (MRLs) afgeleid voor enkele PFAS, maar niet voor PFBS. EFSA (EFSA, 2020) heeft geen TWI afgeleid voor PFBS.

Secundaire bronnen

ANSES (ANSES, 2017) heeft een toxicologisch evaluatie gemaakt en heeft een orale 'toxic reference value value' (TRV) voor PFBS afgeleid: TRV = 0.08 mg/kg lg/d. OEHHA (OEHHA, 2021) ontwikkelde een gezondheidsbeschermende concentratie in drinkwater van 0,5 µg/L, gelijk aan 0,5 ppb voor niet-kankereffecten van PFBS, gebaseerd op een ADD = aanvaardbare dagelijkse dosis van 0,0006 mg/kg-dag. De Commission on Environmental Quality of Texas (TCEQ) heeft een gezondheidsbeoordeling voor PFBS gemaakt die sedert 2015 nog geen update heeft gehad (14/02/2023) (TCEQ, 2023). Er werd een RfD en RfC vastgesteld: RfD = 1.4×10^{-3} mg/kg lg/d, RfC = 4.9×10^{-3} mg/m³. Het Minnesota Department of Health (MDH) heeft een chronische (niet-kanker) risicobeoordeling advieswaarde (RAA_{chronic}) van 0,3 µg/m³ vastgesteld voor PFBS (MDH, 2022).

Verder: PFBS staat op de REACH kandidaatlijst SVHC omwille van Art. 57f (equivalente bezorgdheid omwille van effecten op mens en milieu).

CARCINOGENE EFFECTEN:

Niet van toepassing, niet als carcinogeen geclassificeerd.

3.3.4 Bespreking gevonden informatie

PRIMAIRE BRONNEN

US EPA (2021) - IRIS

De gezondheidseffecten van PFBS (Cas# 375-73-5) en het kaliumzout K^+ PFBS (Cas# 29420-49-3) werden grondig bestudeerd door de US EPA (US EPA, 2021b). De toxiciteitsbeoordeling omvat toxiciteitswaarden die verband houden met mogelijke niet-kanker gezondheidseffecten na orale blootstelling (orale referentiedoses RfD's).

Uit humane studies is gebleken dat astma en cholesterolwaarden in het serum een statistisch significant positief verband vertonen met blootstelling aan PFBS. Door het beperkte aantal humane studies in verband met de eindpunten zoals nierfunctie, verandering in menstruatie, reproductive hormonen, spermaparameters, kon nog geen betrouwbare conclusies worden getrokken. PFBS is gedetecteerd in bloedserum van zogende vrouwen. Blootstelling door lactatie is mogelijk geacht (Glynn et al., 2012). Er is echter geen data i.v.m. de kinetiek van verdracht via lactatie naar de baby toe.

Twaalf epidemiologische studies (15 publicaties) en tien in vivo dierstudies (15 publicaties) met onder meer een range-finding studie uitgevoerd met ratten door 3M (2000, niet gepubliceerd), twee 28-dagen studies met ratten (o.a. (NTP, 2019a), één sub-chronische studie met ratten (Lieder, Chang, et al., 2009), één sub-chronische studie naar lipoproteïenmetabolisme met muizen, drie ontwikkelingstoxiciteitsstudies met muizen en ratten (o.a. (Feng et al., 2017), en een twee-generatie reproductietoxiciteitsstudie met ratten (o.a. (Lieder, York, et al., 2009)) werden verder geëvalueerd. Volgende gezondheidseindpunten werden onderzocht in proefdierenstudies: schildkliereffecten, effecten op nier, lever en lipiden/lipoproteïnen, effecten op de voortplantingsorganen en weefsels,

ontwikkelingseffecten. De beschikbare epidemiologische onderzoeken zijn niet gebruikt in de besluitvorming omdat hun vermogen om conclusies over associaties te trekken beperkt was vanwege het kleine aantal onderzoeken (meestal één) per uitkomst en de zwakke gevoeligheid als gevolg van lage blootstellingsniveaus.

Uit dierenproeven (enkel dierenproeven met toediening via de orale weg zijn beschikbaar met het kaliumzout K⁺PFBS) met zowel volwassen dieren in herhaalde toediening studies als in ontwikkelingstoxiciteit studies, in zowel de rat als de muis, zijn effecten vastgesteld op de schildklier, de nieren, als op de ontwikkeling van het nageslacht.

Tabel 11: Eindpunten die in overweging zijn genomen voor de dosis-responsmodellering en afleiding van de Points of Departure (PODs) van PFBS (Tabel 9 uit (US EPA, 2021b))

Table 9. PODs Considered for Deriving the Subchronic RfD for K ⁺ PFBS (CASRN 29420-49-3)			
Endpoint/Reference	Species/Life Stage—Sex	POD (HED) ^a (mg/kg-d)	Comments ^b
Thyroid effects			
Total T ₄ —Feng et al. (2017)	Mouse/P ₀ —female	BMDL _{1SD} = 0.093	Adequate model fit
Free T ₄ —Feng et al. (2017)	Mouse/P ₀ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
TSH—Feng et al. (2017)	Mouse/P ₀ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
Total T ₄ PND 1 (fetal n) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate fit to the data, specifically variance
Total T ₄ PND 1 (litter n) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	BMDL _{0.5SD} = 0.095 (BMDL _{1SD} = 0.25)	Adequate model fit
Total T ₄ PND 30—Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
Total T ₄ PND 60—Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate fit to the data, specifically variance
TSH PND 30—Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
Total T ₄ —NTP (2019)	Rat—male	LOAEL = 0.29	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
	Rat—female	BMDL _{1SD} = 0.037	Adequate model fit
Free T ₄ —NTP (2019)	Rat—male	LOAEL = 0.34	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
	Rat—female	BMDL _{1SD} = 0.027	Adequate model fit
Developmental effects			
Eyes opening (fetal n) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate fit to the data, specifically variance
Eyes opening (litter n) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	BMDL _{0.5SD} = 0.073 (BMDL _{1SD} = 0.16)	Adequate model fit
Vaginal opening (fetal n) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	BMDL _{0.5SD} = 0.15 (BMDL _{1SD} = 0.35)	Adequate model fit
Vaginal opening (litter n) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	BMDL _{0.5SD} = 0.094 (BMDL _{1SD} = 0.22)	Adequate model fit
First estrous (fetal n) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
First estrous (litter n) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
Kidney effects			
Kidney histopathology—papillary epithelial tubular/ductal hyperplasia—Lieder et al. (2009a)	Rat—male	BMDL ₁₀ = 0.49	Adequate model fit
	Rat—female	BMDL ₁₀ = 0.30	Adequate model fit
Kidney histopathology—papillary epithelial tubular/ductal hyperplasia—Lieder et al. (2009b)	Rat/P ₀ —male	BMDL ₁₀ = 0.35	Adequate model fit
	Rat/P ₀ —female	BMDL ₁₀ = 0.27	Adequate model fit
Kidney histopathology—papillary epithelial tubular/ductal hyperplasia—Lieder et al. (2009b)	Rat/F ₁ —male	BMDL ₁₀ = 0.78	Adequate model fit
	Rat/F ₁ —female	BMDL ₁₀ = 0.48	Adequate model fit

De door PFBS geïnduceerde verstoring van de schildklier werd consequent waargenomen bij twee soorten, geslachten, levensfasen en blootstellingsduur in twee onafhankelijke, betrouwbare studies. Deze verstoringen betroffen een samenhangend patroon van hormonale veranderingen met een vergelijkbare gevoeligheid in het POD-bereik in alle levensfasen (bijv. maternale en PND 1/pasgeboren BMDL05s van 0,093 en 0,095 mg/kg-dag, respectievelijk). Ontwikkelingseffecten (bijv. vertraagde opening van de ogen, vaginale opening of eerste oestrus) werden waargenomen in muizennesten waarin afnames in schildklierhormoon optraden en met vergelijkbare gevoeligheid in het bereik van POD-schattingen (d.w.z. 0,073-0,21 mg/kg-dag) (Feng et al., 2017). Deze effecten op de ontwikkeling zijn echter gemeld in een enkele studie en soort (muis). Niereffecten bij volwassen dieren (Lieder, Chang, et al., 2009; Lieder, York, et al., 2009) werden waargenomen bij volwassen dieren of ratten in ontwikkeling in studies met hoge of gemiddelde betrouwbaarheid van verschillende duur; en waren minder gevoelig bij 0,27 mg/kg-dag en hoger.

Voor het afleiden van de chronische oRfD werden de Feng et al. (Feng et al., 2017) en de NTP (NTP, 2019a) studies beschouwd als de potentieel belangrijkste studies vanwege van de waargenomen gevoeligheid van schildklierhormoonverlagingen. Feng et al. (Feng et al., 2017) werd als belangrijkste studie aangeduid. Kritisch effect: verlaagd serum totaal thyroxine (T4) bij pasgeboren (PND 1) muizen.

Dier-mens extrapolatie dosimetrie:

Er zijn farmacokinetische studies met PFBS uitgevoerd bij ratten, muizen, en apen, en de mens die informatie verschaffen over de absorptie, distributie, metabolisme en excretie. Dierproeven hebben aangetoond dat PFBS goed wordt opgenomen na orale toediening. PFBS verspreidt zich naar alle weefsels van het lichaam (Bogdanska et al., 2014) maar een studie naar het distributievolume (Vd) concludeerde dat de distributie voornamelijk extracellulair is (Olsen et al., 2009). PFBS wordt voornamelijk onveranderd uitgescheiden in urine en ontlasting. Er zijn 3 toxicokinetische studies uitgevoerd bij ratten en apen (Chengelis et al., 2009; Huang et al., 2019; Olsen et al., 2009). Olsen et al. (Olsen et al., 2009) en Xu et al. (Xu et al., 2020) hebben de halfwaardetijd van PFBS bij de mens gemeten. Bogdanska et al. (Bogdanska et al., 2014) en Lau et al. (Lau et al., 2020) hebben beperkte toxicokinetische informatie bij muizen gerapporteerd. Eén studie ontwikkelde een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch (PBPK) model dat parameterisatie voor PFBS omvat (Fàbrega et al., 2015). De eliminatiehalfwaardetijden lijken vergelijkbaar te zijn voor muizen en ratten, waarbij potentiële geslachtsspecifieke toxicokinetische verschillen worden gerapporteerd (d.w.z. vrouwtjes lijken een snellere eliminatiesnelheid te hebben). De mens heeft een langere serumeliminatiehalfwaardetijd (~ weken) dan beide knaagdieren (~uren) en apen (~dagen). Verder, hoewel Vd-informatie niet beschikbaar is voor de mens, duiden waarnemingen bij mannelijke en vrouwelijke muizen, ratten en apen die aan vergelijkbare doses werden blootgesteld, op vergelijkbaarheid tussen soorten.

Volgens US EPA (US EPA, 2021b) zijn de data voor PFBS voldoende om de afleiding van een 'op gegevens gebaseerde' dosimetrische aanpassing te ondersteunen. In het kort, de ratio van de klaring (CL) in de mens tot dieren kan worden gebruikt om een orale dose-rate bij proefdieren om te rekenen naar een humane equivalente dose-rate.

Tabel 12: Klaringswaarden rat, muis, mens, en op gegevens gebaseerde dosimetrische gebruikte aanpassingsfactoren (DAF) van PFBS - Tabel 8 uit (US EPA, 2021b)

Table 8. Mouse, Rat, and Human Half-Lives and Data-Informed DAFs				
Species	Sex	Animal $t_{1/2}$ (hr)	Human $t_{1/2}$ (hr)	DAF ($t_{1/2,A}/t_{1/2,H}$)
Mouse	Male	5.8 ^a	1,050 ^b	0.0055
	Female	4.5 ^c		0.0043
Rat	Male	4.8 ^d		0.0046
	Female	5.7 ^e		0.0054

^aTerminal serum half-life of combined doses for male mice from [Lau et al. \(2020\)](#).

^bMean serum elimination half-life for humans (combined sexes) from [Xu et al. \(2020\)](#).

^cTerminal serum half-life of combined doses for female mice from [Lau et al. \(2020\)](#).

^dGeometric mean of terminal serum half-lives ($t_{1/2,\beta}$) measured after all oral and i.v. doses for male rats from [Olsen et al. \(2009\)](#) and [Huang et al. \(2019a\)](#).

^eMean of terminal serum half-lives ($t_{1/2,\beta}$) measured after oral and i.v. doses for female rats from [Olsen et al. \(2009\)](#).

DAF = dosimetric adjustment factor; i.v. = intravenous; $t_{1/2}$ = half-life.

Voor de definitieve afleiding van de orale referentiedosis (oRfD) werd de volgende redenering gevolgd:

- Startpunt (POD): effecten op de schildklier, de nieren, de ontwikkeling van het nageslacht
- Meest kritische effect: verstoring van de schildklierhormoonspiegels (verlaagd serum totaal T4 in pasgeboren muizen: (Feng et al., 2017)
- POD (HED)= BMDL0.5 SD = 0.095 mg/kg lg/d, muis, ontwikkelingsstudie (Feng et al., 2017)
 - In het geval van PFBS zijn verder chemisch-specifieke toxicokinetische gegevens voorhanden. Chemisch-specifieke toxicokinetische gegevens, zoals serum halfwaardetijden en klaring, werden gebruikt om een toxicologisch equivalente dosis van oraal toegediende PFBS van dier naar mens om te schalen (Olsen et al., 2009). Toxicokinetiek: de T1/2 in rat en muis, de aap, de mens is uren, dagen, weken, respectievelijk. Een conceptueel model werd ontwikkeld. Dit resulteerde in een HED = 0.095 mg/kg lg/d.
- Onzekerheidsfactoren (UF):
 - UF = 3: interspecies, extrapolatie muis – humaan, resterende onzekerheid in de relatieve gevoeligheid tussen soorten in toxicodynamiek (bijv. schildkliersignalisering)
 - UF = 10: intraspecies humaan, interindividuale verschillen in menselijke gevoeligheid
 - UF = 10: tekortkomingen in de toxiciteitsdatabase: ontwikkelingsneurotoxiciteitsstudie, chronische toxiciteit studie, immunotoxiciteit, studie ivm borstkleirontwikkeling
 - UF totaal = 300

Dit resulteert in een chronische orale RfD = 0.0003 mg PFBS/kg lg/d.

In deze review zijn geen inhalatoire referentie concentratie (RfC) afgeleid omdat er geen studies beschikbaar zijn waarin de toxiciteit door inademing bij de mens of bij proefdieren is onderzocht.

Kanker: US EPA concludeerde dat er onvoldoende informatie is om het carcinogene potentieel van PFBS te beoordelen via orale of inhalatoire blootstellingsroutes.

ATSDR (2021)

ATSDR (ATSDR, 2021) heeft 'Minimal Risk Levels' (MRLs) afgeleid voor enkele PFAS, maar niet voor PFBS (Appendix A, A-87-92).

Inhalatie MRL (2020):

Er zijn onvoldoende gegevens voor het afleiden van een MRL voor inhalatie voor acute, sub-chronische, chronische duur voor PFBS. Er zijn geen inhalatiestudies bij laboratoriumdieren geïdentificeerd voor PFBS.

Orale MRL (2020):

Er zijn onvoldoende gegevens voor het afleiden van een orale MRL voor acute, sub-chronische, chronische duur voor PFBS.

Acuut: Er zijn geen orale acute toxiciteitsstudies bij laboratoriumdieren geïdentificeerd voor PFBS.

Sub-chronisch: De beschikbare database werd niet geschikt geacht voor het afleiden van een MRL. De beschikbare studies hebben potentieel gevoelige eindpunten geïdentificeerd maar geen enkele van deze studies hebben serum-PFBS waarden gemeten die nodig zijn om de HED en MRL te kunnen afleiden. De beperkte beschikbare data over de toxiciteit van PFBS bij proefdieren hebben de lever, nieren, maag en hematologische systemen en de ontwikkeling geïdentificeerd als doelwit. Daling in hemoglobine- en hematocrietwaarden werden waargenomen bij mannelijke ratten die gedurende 90 dagen 200 mg/kg/dag PFBS kregen toegediend (Lieder, Chang, et al., 2009); dalingen van de erythrocytenspiegels werden waargenomen bij 600 mg/kg/dag. Toediening van 600 mg/kg/dag gedurende 90 dagen resulteerde ook in tubulaire en ductale papillaire epitheliale hyperplasie in de nieren en necrose en hyperplasie/hyperkeratose in de voormaag (Lieder, Chang, et al., 2009). De effecten op de lever bestonden uit verlagingen van de plasmatriglyceridenspiegels bij muizen die werden blootgesteld aan 30 mg/kg/dag gedurende 4-6 weken (Bijland et al., 2011), toename van absoluut en relatief levergewicht bij mannelijke ratten toegediend 300 mg/kg/dag gedurende ten minste 70 dagen (Lieder, York, et al., 2009) of 900 mg/kg/dag gedurende 28 dagen (niet gepubliceerd rapport 3M, 2001), en hepatocellulaire hypertrofie bij ratten die 1000 mg/kg/dag toegediend kregen in een 2-generatiestudie (Lieder, York, et al., 2009). Over het algemeen werden er geen biologisch relevante veranderingen in de prestatie op FOB-tests of motorische activiteitstests waargenomen bij ratten die 900 mg/kg/dag PFBS kregen toegediend gedurende 28 dagen (3M, 2001) of 600 mg/kg/dag gedurende 90 dagen (Lieder, Chang, et al., 2009).

Afnames in het lichaamsgewicht van de foetus werden waargenomen in twee studies waarbij PFBS werd toegediend aan ratten op GD's 6-20 (niet gepubliceerde rapporten: York 2002, 2003); de ene studie rapporteerde een LOAEL van 1000 mg/kg/dag (York, 2002) en de andere een LOAEL van 2000 mg/kg/dag met een NOAEL van 1000 mg/kg/dag (York, 2003). In een studie naar ontwikkelingstoxiciteit bij muizen, afname van het lichaamsgewicht van de pup, ontwikkelingsachterstand (opening van de ogen en opening van de vagina), verminderde ontwikkeling van het voortplantingssysteem (vertraging van de eerste oestrus, afname van ovariële follikels, afname van de dikte van het endometrium en myometrium van de baarmoeder), en dalingen in totaal T4 en T3 en stijgingen in TSH werden waargenomen bij de nakomelingen van muizen die 200 mg/kg/dag PFBS toegediend kregen (Feng et al., 2017). Afnames van maternale totaal T4, vrij T4 en totaal T3 en stijgingen van TSH werden waargenomen bij 200 mg/kg/dag.

Chronisch: Er is geen orale chronische studies in proefdieren beschikbaar voor PFBS.

US EPA, 2022 (Office of water)

US EPA (US EPA, 2022e) heeft ook een (definitieve) gezondheidsadvieswaarde voor drinkwater uitgebracht voor PFBS. De EPA's HA's zijn niet afdwingbaar en niet regulerend, maar verstrekken technische informatie aan drinkwatersysteembeheerders, evenals federale, staats-, tribale en lokale functionarissen over o.a. gezondheidseffecten.

De volgende vergelijking wordt gebruikt om een levenslange gezondheidsadvieswaarde (niet-carcinogene effecten) af te leiden:

$$\text{Lifetime HA} = (\text{RfD} / \text{DWI-BW}) * \text{RSC}$$

Met RfD: Chronische referentie doses

DWI-BW: drinkwaterinname, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht; de 90^e percentiel DWI voor de geselecteerde populatie of levensfase, aangepast aan lichaamsgewicht, in eenheden van L/kg bw=d. Er werd rekening gehouden met zowel direct als indirect verbruik van leidingwater

RSC: relatieve bronbijdrage, het percent van de totale orale blootstelling toegeschreven aan drinkwaterbronnen (US EPA, 2000)

Voor PFBS is de orale RfD = 0.0003 mg PFBS/kg lg/d of 0.3 µg/kg lg/d of 300 ng/kg lg/d, schildklier (US EPA, 2021b) genomen. US EPA identificeerde zogende vrouwen als de volwassen levensfase met de grootse potentiële blootstelling via drinkwater, op basis van de kritische studie (US EPA, 2021b): muis, ontwikkelingstoxiciteits-studie: (Feng et al., 2017), en selecteerde de overeenkomstige DWI-BW. Er werd een RSC van 0.2 gebruikt, wat betekent dat 20% van de blootstelling wordt toegewezen aan drinkwater.

Resultaat: Levenslange gezondheidsadvieswaarde drinkwater (PFBS) = 0.002 mg/L of 2000 ppt.

Tabel 13: Afleiding PFBS gezondheidsadvieswaarde drinkwater - Tabel 9 uit (US EPA, 2022e)

PFBS Final Health Advisory – Input Parameters and HA Value			
Parameter	Value	Units	Source
Chronic RfD	3E-04	mg/kg/day	U.S. EPA, 2021d: Final RfD based on critical effect of decreased serum total thyroxine (T4) in newborn (postnatal day (PND) 1) mice after gestational exposure to the mother.
DWI-BW	0.0354	L/kg-day	U.S. EPA, 2019. 90 th percentile two-day average, consumer only estimate of combined direct and indirect community water ingestion for women of childbearing age (13 to <50 years) based on 2005–2010 NHANES.
RSC	0.2	N/A	U.S. EPA, 2021d. Based on a review of the current scientific literature.
PFBS Final Lifetime Health Advisory = 0.002 mg/L or 2,000 ppt (EPA 2022d)			

US EPA (14/03/2023): aankondiging van voorstel

USEPA stelt een 'National Primary Drinking Water Regulation' (NPDWR) voor om wettelijk afdwingbare niveaus vast te stellen, namelijk Maximum Contaminant Levels (MCL's), voor zes PFAS in drinkwater. PFOA en PFOS als afzonderlijke verontreinigingen, en PFHxS, PFNA, PFBS en HFPO-DA als PFAS-mengsel. US EPA stelt ook gezondheid-gebaseerde, niet afdwingbare Maximum Contaminant Level Goals (MCLG's) voor voor deze zes PFAS. US EPA verwacht de verordening eind 2023 af te ronden.

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Compound	Proposed MCLG	Proposed MCL (enforceable levels)
PFOA	Zero	4.0 parts per trillion (also expressed as ng/L)
PFOS	Zero	4.0 ppt
PFNA		
PFHxS	1.0 (unitless)	1.0 (unitless)
PFBS	Hazard Index	Hazard Index
HFPO-DA (commonly referred to as GenX Chemicals)		

<https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas>: De verordening is nog niet afgerond (17/01/2024)

SECUNDAIRE BRONNEN

ANSES, 06/2017

De 'French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety' heeft een opinie gepubliceerd in verband met de afleiden van een 'Toxicity Reference Value' (TRV) voor PFBS (ANSES, 2017).

Een TRV is een toxicologische indicator voor het kwalificeren of kwantificeren van een risico voor de menselijke gezondheid. Het legt het verband tussen blootstelling aan de stof en het optreden van nadelige gezondheidseffecten. TRVs zijn specifiek voor duur en route van blootstelling.

Een indicatieve toxiciteitswaarde (iT_V) is een toxicologische maatstaf die gebruikt kan worden om een risico in te schatten. Het is een indicatieve waarde die minder robuust is dan de TRV en heeft een lager betrouwbaarheidsniveau. Wat PFBS betreft, werd er besloten om een TRV af te leiden.

Er waren twee herhaalde toediening toxiciteitsstudies bruikbaar geacht voor de beoordeling van PFBS: een 90-dagen studie en een reproductie studie (2 generaties). De kritische eindpunten waren effecten in de lever en nieren. De niereffecten waren het meest reproduceerbaar in deze studies: tubulaire hyperplasie werd waargenomen in de 90 dagen studie en in de studie met twee generaties, bij zowel de ouders (F₀-generatie) als de nakomelingen van de F₁-generatie (Lieder, Chang, et al., 2009; Lieder, York, et al., 2009).

Sleutel studie: 2-generaties reproductie studie , oraal, rat (Lieder, York, et al., 2009)

Kritisch effect: nier effecten, tubulaire hyperplasie

Kritische dosis: BMC_{10%}: 40.6 mg/kg/d BMD_{10%}L_{95%}: 24 mg/kg/d, tubulaire hyperplasie in vrouwelijke dieren (meest gevoelig), ook protectief tegen lever effecten

Aanpassingen voor HED (human equivalent dose): $Human\ equivalent\ Dose = Animal\ dose \times (Animal\ weight / Human\ weight)^{1/4}$

$$BMD_{10\%L95\%HED} = 24\ mg/kg/d \times (0.285\ kg / 70\ kg)^{1/4} = 6.06\ mg/kg/d$$

Onzekerheidsfactoren: totaal = 75

- Inter-species (UF_A): 2.5
- Intra-species (UF_H): 10
- Subchronisch naar chronisch (UF_S): 3
- Gebruik van BMDL, LOAEL, NOAEL (UF_{B/L}): 1
- Inadequaathed database (UF_D): 1

Tabel 14: TRV afleiding PFBS (ANSES, 2017)

PFBS:

Critical effect (key study)	Critical concentration	UF	Reference value
Kidney effects (tubular hyperplasia) Lieder <i>et al.</i> , 2009b	BMD _{10%L95%} = 24 mg/kg/d	75 UF _A : 2.5 UF _D : 1 UF _H : 10 UF _L : 1 UF _S : 3	TRV = 0.08 mg/kg/d
	<u>Allometric adjustment:</u> BMD _{10%L95% HED} = 6.06 mg/kg/d		Confidence level: Moderate

Health Canada, 2019

PFBS maakt deel uit van de doelstelling voor de Canadese drinkwaterkwaliteit van per- en polyfluoralkylstoffen(2023). Er is nog geen data hierover beschikbaar.

De drinkwaterrichtlijnen van Health Canada heeft technische richtlijnen ontwikkeld en dus maximaal aanvaardbare concentraties (MAC's) voor levenslange blootstelling voor PFOS en PFOA vastgelegd. Voor andere PFAS verbindingen is volgens Health Canada nog niet genoeg wetenschappelijke data om MAC's vast te leggen. Daarom heeft Health Canada drinkwater screening waarden (DWSV) ontwikkeld die als leidraad kunnen worden gebruikt. Deze DWSV zijn ontwikkeld met PFOS en PFOA als surrogaten, terwijl deze PFAS naar verwachting minder toxisch zijn vanwege hun chemische structuur. De DWSV voor PFBS is 0.015 mg/L. Er werd geen verder uitleg gegeven bij de afleiding.

OEHHA, 2021

De Californian Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), heeft voor PFBS een 'Notification Level (NL) Recommendation' in drinkwater afgeleid (OEHHA, 2021). NL's zijn op gezondheid gebaseerde adviesniveaus die zijn vastgesteld door de afdeling Drinkwater van de State Water Resources Control Board (SWRCB) voor chemicaliën in drinkwater die geen wettelijke of maximale verontreinigingsniveaus (MCL's) hebben. OEHHA ontwikkelt een risicobeoordeling en leidt een gezondheidsbeschermende concentratie af die kan worden gebruikt om een NL vast te stellen.

De gezondheidsbeschermende concentraties zijn gebaseerd op de meest gevoelige, goed uitgevoerde en wetenschappelijk geldige toxicologische onderzoeken. OEHHA ontwikkelde een gezondheidsbeschermende concentratie in drinkwater van 0,5 µg/L, gelijk aan 0,5 ppb voor niet-kankereffecten van PFBS, gebaseerd op reductie van het schildklierhormoon, thyroxine (T4), bij zwangere muizen op dag 20 van de dracht (GD20) (Feng et al., 2017). Er waren onvoldoende gegevens om de potentiële carcinogeniteit van PFBS te evalueren.

OEHHA evalueerde de epidemiologische literatuur. Bij deze studies (zowel volwassenen als kinderen) werden aanwijzingen gevonden voor reproductieve, ontwikkelings-, immunologische en cardiovasculaire effecten bij de mens, maar de gegevens waren niet voldoende om een kwantitatieve dosis-responsbeoordeling uit te voeren voor het afleiden van een gezondheidsbeschermende concentratie voor PFBS. OEHHA voerde een beoordeling uit van de toxiciteitsdatabase (dierenstudies) op basis van de ontwerpbeoordeling van PFBS uit 2018 door US EPA en de ondersteunende documentatie die beschikbaar is in HAWC. Daarnaast voerde OEHHA ook een systematische literatuurstudie uit. OEHHA identificeerde vier kritische kandidaat studies en voerde een diepgaande beoordeling uit van deze studies voor het afleiden van kandidaat-uitgangspunten (POD's): twee subchronische orale studies, een studie uitgevoerd met ratten naar reproductietoxiciteit met twee generaties en een studie naar ontwikkelingstoxiciteit met vrouwelijke muizen (Feng et al., 2017; Lieder, Chang, et al., 2009; Lieder, York, et al., 2009; NTP, 2019a).

Tabel 15: PFBS, samenvatting kandidaat kritische studies en eindpunten in dierenmodellen - Tabel 1 uit (OEHHA, 2021)

Table 1. Summary of candidate critical studies and endpoints in animals

Species/Sex	Exposure	Endpoints	NOAEL/LOAEL/BMDL (mg/kg-day)	Reference
Sprague Dawley rats (10/sex/dose)	0, 62.6, 125, 250, 500, or 1,000 mg/kg-day by gavage (½ dose twice daily) for 28 days	↑ absolute and relative liver and kidney weights; changes in clinical chemistry; ↓ thyroid hormone levels; treatment related mortality at the highest dose	LOAEL: 62.6 for ↓ thyroid hormone levels in both sexes; ↑ liver weight in males; ↑ kidney weight in females BMDL _{1SD} : 6.9 for ↓ tT4 in females	NTP, 2019
Cri:CD rats (10/sex/dose)	0, 60, 200, or 600 mg/kg-day by gavage for 90 days	↑ incidence of hyperplasia in the kidney	NOAEL: 200 BMDL ₀₅ : 38.5 for kidney hyperplasia in females	Lieder et al., 2009a
Cri:CD rats (30/sex/dose)	0, 30, 100, 300, or 1,000 mg/kg-day by gavage ¹	<u>Non-reproductive endpoints</u> P and F1 (both sexes): kidney papillary epithelial hyperplasia; P and F1 (males): hepatocellular hypertrophy <u>Reproductive endpoints (males)</u> P: ↓ sperm count at highest dose; F1: abnormal sperm morphology at highest dose; ↑ days to preputial separation at lowest and highest dose	LOAEL: 300 for kidney hyperplasia and hepatocellular hypertrophy ² BMDL ₀₅ : 37.4 for kidney hyperplasia in P generation males	Lieder et al., 2009b
IRC mice 30 dams/dose; see Table 5 for numbers of animals examined for each endpoint	0, 50, 200 or 500 mg/kg-day from GD1 to GD20 by gavage	Dams: ↓ thyroid hormone levels Pups: ↓ thyroid hormone levels at PND1, PND30, and PND60; delays in eye opening, vaginal opening, and time to first estrus	NOAEL: 50 for ↓ thyroid hormone levels in dams and pups BMDL _{1SD} : 22.1 for ↓ tT4 in GD20 dams	Feng et al., 2017

Abbreviations: NOAEL, no-observed-adverse-effect level; LOAEL, lowest-observed-adverse-effect level; GD, gestation day; PND, postnatal day. All BMD results modeled by OEHHA.

¹ Both sexes were exposed from 10 weeks prior to mating; females were exposed during gestation and

De nier en de schildklier bleken het meest gevoelig te zijn voor PFBS-geïnduceerde toxiciteit. OEHHA identificeerde de schildklier als de meest gevoelige voor de afleiding van de gezondheidsbeschermende concentratie. Schildklierhormoonverstoring van de Feng et al. (Feng et al., 2017) en NTP (NTP, 2019a) studies waren de meest gevoelige eindpunten in de PFBS-toxiciteitsdatabase, en beide kwamen in aanmerking voor het afleiden van gezondheidsbeschermende concentraties. Vanwege de onzekerheden in de PND1-dataset heeft OEHHA in plaats daarvan de serum-schildklierhormoonspiegels van GD20-moederdieren gemodelleerd. Modelleren van tT4 in het serum van GD20-moederdieren, met een BMR van 1 SD, leverde een BMDL1SD op van 22 mg/kg-dag. Hoewel dit hoger is dan de kandidaat-POD van 6,9 mg/kg-dag, afgeleid van de volwassen vrouwelijke ratten in de (NTP, 2019a), selecteert OEHHA (OEHHA, 2021) 22 mg/kg-dag, afgeleid van de (Feng et al., 2017) muisstudie, als de POD. Terwijl de zwangere muis iets minder gevoelig was voor de verstoring van het schildklierhormoon veroorzaakt door PFBS dan de volwassen rat, ondersteunen de nadelige effecten bij muizen nakomelingen waargenomen in (Feng et al., 2017) het gevaar bij mensen, namelijk dat ongunstige foetale uitkomsten kunnen worden veroorzaakt door zelfs kleine veranderingen in het schildklierhormoon van de moeder. Het ontbreken van ongunstige ontwikkelingsresultaten bij de nakomelingen van tijdens de zwangerschap blootgestelde ratten in zowel reproductieve (Lieder, York, et al., 2009) als ontwikkelingstoxiciteitsstudies (niet gepubliceerde studie York, 2002) suggereert dat, in ieder geval voor PFBS, de muis gevoeliger is en/of een meer representatief model is voor de in utero-effecten van het schildklierhormoon verstoring bij de mens.

Berekening Gezondheidsbeschermende Concentratie

Human Equivalent Dose (HED): Om een humane equivalente dosis (HED) af te leiden uit de POD van dieren, gebruikte OEHHA farmacokinetische gegevens van (Olsen et al., 2009) om een humane klaringsfactor (CL) te berekenen en paste de menselijke CL toe op de gemiddelde serumconcentratie voor muizen afgeleid uit (Lau et al., 2020). Ze gebruikten een Dose Adjustment Factor (DAF) van 345. $POD\ mens = 22\ mg/kg\ lg/d / 345 = 0,06\ mg/kg\ lg/d$. Een samengestelde UF van 100 werd gebruikt om de ADD te berekenen. Acceptable Daily Dose (ADD) = de geschatte maximale dagelijkse dosis van een chemische stof (in mg/kg-dag) die een mens een leven lang kan consumeren zonder nadelige effecten. $ADD = 0,0006\ mg/kg\ lichaamsgewicht/dag$.

Gezondheidsbeschermende concentratie (C): $C = ADD \times RSC \div DWI$, waarbij:

ADD = aanvaardbare dagelijkse dosis van 0,0006 mg/kg-dag, RSC = relatieve bronbijdrage van 0,2 en DWI = dagelijkse waterinname van 0,237 l/kg-dag

$C = (0,0006\ mg/kg-dag \times 0,2) \div 0,237\ l/kg-dag = 0,5\ \mu g/l$ (of 0,5 ppb).

OEHHA (OEHHA, 2021) adviseerde SWRCB om de NL voor PFBS in drinkwater in te stellen op 0,5 ppb.

TCEQ (2015)

De Commission on Environmental Quality of Texas (TCEQ) heeft een gezondheidsbeoordeling voor PFBS gemaakt die sedert 2015 (TCEQ, 2023) nog geen update heeft gehad (14/02/2023). Er werd een RfD en RfC vastgesteld op basis van de data gepubliceerd door het Minnesota Department of Health die een subchronische RfD had afgeleid op basis van een 90-dagen studie uitgevoerd in de rat: NOAEL = 60 mg/kg lg/d, verlaagd hemoglobine en hematocriet en histologische veranderingen in de nier ((Lieder, York, et al., 2009); niet gepubliceerd: York, 2003).

De humane equivalente dosis van 0,42 mg/kg-dag werd verkregen door het Minnesota Department of Health met behulp van een TK interspecies factor van 142 (voor extrapolatie van mannelijke ratten naar mensen; gedetailleerde berekening niet geleverd door Minnesota Department of Health). Geschikte UF's zijn als volgt: 1 voor TD-verschillen tussen soorten, 10 voor intramenselijke variabiliteit, 3 voor subchronisch tot chronisch en 10 voor significante database-insufficiëntie (d.w.z. slechts één studie beschikbaar). RfD = 1.4×10^{-3} mg/kg lg/d, RfC = 4.9×10^{-3} mg/m³.

MDH (2022)

Het Minnesota Department of Health (MDH) heeft een chronische (niet-kanker) risicobeoordeling advieswaarde (RAA_{chronic}) van 0,3 µg/m³ vastgesteld voor PFBS (MDH, 2022). De berekende MDH chronische RfD (0,00018 mg/kg-d) resulteerde in een RAA (0,6 µg/m³) die hoger is dan de RAA op korte termijn (0,3 µg/m³). Deze is gebaseerd op schildkliereffecten. De chronische RAA moet bescherming bieden tegen kortere blootstellingen die plaatsvinden binnen de chronische periode en daarom werd de chronische RAA gelijk gesteld aan de korte termijn RAA van 0,3 µg/m³.

Niet-kanker korte termijn RAA ($RAA_{\text{Short-term}}$) = 0.3 µg/m³.

$$\begin{aligned} &= \text{Referentiedosis (mg/kg-d)} \times \text{Route-naar-route schaalfactor (kg/m}^3\text{-d)} \times (1000 \text{ µg/mg}) = \\ &0.000084 \text{ (mg/kg-d)} \times (70 \text{ kg/20 m}^3\text{-d)} \times (1000 \text{ µg/mg}) \\ &= 0.29 \text{ µg/m}^3, \text{ afgerond } 0.3 \text{ µg/m}^3 \end{aligned}$$

Referentiedosis/Concentratie: $HED/\text{Totale UF} = 0.0084/100 = 0.000084$ mg/kg-d (rat)
Vertretpunt (POD): 6.97 mg/kg-d (BMDL_{1SD}, 28 dagen studie, (NTP, 2019a))

Dosisaanpassingsfactor (DAF): chemische en studiespecifieke toxicokinetische aanpassing
 $\text{Halfwaardetijd}_{\text{vrouwelijke Rat}}/\text{Halfwaardetijd}_{\text{Humaan}} = 1.3 \text{ hr}/1050 \text{ hr} = 0.0012$, gebaseerd op MDH analyse van (Huang et al., 2019) voor vrouwelijke ratten en (Xu et al., 2020) voor de mens.

Humane Equivalente Dosis (HED): $\text{POD} \times \text{DAF} = 6.97 \text{ mg/kg-d} \times 0.0012 = 0.0084 \text{ mg/kg-d}$

Totale onzekerheidsfactor (UF): 100 (3 voor interspecies (toxicodynamica), 10 voor intraspecies, 3 voor database onzekerheden)

Kritisch effect: verlaagd totaal T4, schildklier

TERTIAIRE BRONNEN

Niet verder nagekeken: voldoende betrouwbare primaire en secundaire bronnen beschikbaar.

3.3.5 Discussie

MDH (MDH, 2022) secundaire bron, heeft een inhalatoire advieswaarde (RAA_{chronic}) van 0,3 µg/m³ vastgesteld voor PFBS. Vertretpunt (POD): 6.97 mg/kg lg/d (totale T4 vrouwelijke dieren, BMDL_{1SD}), rat, orale 28-dagen studie (NTP, 2019a), $\text{POD}_{\text{HED}} 0.0084$ mg/kg lg/d, dosisaanpassingsfactor gebaseerd op MDH analyse van (Huang et al., 2019) voor vrouwelijke ratten en (Xu et al., 2020) voor de mens, totale UF = 100, lichaamsgewicht volwassene 70 kg, inhalatievolume volwassene 20 m³/dag.

OEHHA (OEHHA, 2021), secundaire bron, heeft een aanvaardbare dagelijkse dosis, oraal (ADD) van 0.6 µg/kg lg/d vastgesteld. Vertrekpunt (POD): 22.1 mg/kg lg/d (totale T4 GD20 moederdieren, BMDL_{1SD}), muis, orale ontwikkelingsstudie (Feng et al., 2017), POD_{HED} 0,06 mg/kg lg/d, dosisaanpassingsfactor = 345, OEHHA gebruikt farmacokinetische gegevens van (Olsen et al., 2009) om een humane klaringsfactor (CL) te berekenen en paste de menselijke CL toe op de gemiddelde serumconcentratie voor muizen afgeleid uit (Lau et al., 2020). ADD = 0,0006 mg/kg lg/d.

US EPA (US EPA, 2021b) is de meest recente primaire bron en heeft een chronische orale RfD = 0.3 µg/kg lg/d = 300 ng/kg lg/d vastgesteld, waaruit een RfC kan worden berekend. Vertrekpunt POD_{HED} = 0.095 mg/kg lg/d (totale T4 PND 1 (litter), female F1, BMDL_{0.5 SD}), muis, orale ontwikkelingsstudie (Feng et al., 2017), dosisaanpassingsfactor gebaseerd op (Olsen et al., 2009), totale UF = 300.

De drie agentschappen nemen als meest kritische vertrekpunt: effect op de schildklier. Maar vertrekken uit een verschillende studie. US EPA en OEHHA hebben ook de 28-dagen studie, rat (NTP, 2019a) bestudeerd als mogelijke POD studie en de (Huang et al., 2019; Xu et al., 2020) studies voor de dosisaanpassingsfactor. De door PFBS geïnduceerde verstoring van de schildklier werd consequent waargenomen bij de twee soorten, geslachten, levensfasen en blootstellingsduur in twee onafhankelijke, betrouwbare studies. Deze verstoringen omvatten een samenhangend patroon van hormonale veranderingen. Significante veranderingen in weefselgewicht of histopathologie werden niet waargenomen.

De reden waarom OEHHA en US EPA toch voor de muizenstudie opteren is de volgende: de muis blijkt het gevoeliger species.

- OEHHA (OEHHA, 2021): Schildklierhormoonverstoring van de Feng et al., 2017) en (NTP, 2019a) studies waren de meest gevoelige eindpunten in de PFBS-toxiciteitsdatabase, en beide kwamen in aanmerking voor het afleiden van gezondheidsbeschermende concentraties. Vanwege de onzekerheden in de PND1-dataset heeft OEHHA in plaats daarvan de serum-schildklierhormoonspiegels van GD20-moederdieren gemodelleerd. Modelleren van tT4 in het serum van GD20-moederdieren, met een BMR van 1 SD, leverde een BMDL_{1SD} op van 22 mg/kg-dag. Hoewel dit hoger is dan de kandidaat-POD van 6,9 mg/kg-dag, afgeleid van de volwassen vrouwelijke ratten in de (NTP, 2019a) -studie selecteert OEHHA 22.1 mg/kg-dag, afgeleid van de Feng et al., 2017) muisstudie, als de POD. Terwijl de zwangere muis iets minder gevoelig was voor de verstoring van het schildklierhormoon veroorzaakt door PFBS dan de volwassen rat, ondersteunen de nadelige effecten bij muizennakomelingen waargenomen in Feng et al., 2017) het gevaar bij de mens, namelijk dat ongunstige foetale uitkomsten kunnen worden veroorzaakt door zelfs kleine veranderingen in het schildklierhormoon van de moeder. Het ontbreken van ongunstige ontwikkelingsresultaten bij de nakomelingen van tijdens de zwangerschap blootgestelde ratten in zowel reproductieve (Lieder, York, et al., 2009) als ontwikkelingstoxiciteitsstudies (York, 2002: niet gepubliceerd) suggereert dat, in ieder geval voor PFBS, de muis gevoeliger is en/of een meer representatief model is voor de in utero-effecten van het schildklierhormoon verstoring bij de mens.

- US EPA (US EPA, 2021b): De biologische betekenis van hypothyroxinemie (d.w.z. verlaagd T4) bij volwassen euthyroïde dieren, zonder aanvullende tekenen van openlijke schildkliertoxiciteit (bijv. Reflextoename in TSH en/of veranderingen in weefselgewicht of histologie), is echter onduidelijk; daarom werden de schildkliereffecten uit de (NTP, 2019a) rattenstudie niet geselecteerd als een kritisch effect.

De dalingen in totaal T3, totaal T4, en vrij T4 waren statistisch significant (~20% bij moederdieren en ~50% bij nakomelingen) en bleken aan te houden tot ten minste 60 dagen na blootstelling tijdens de zwangerschap bij nakomelingen en vertoonden dosisafhankelijkheid in beide studies.

Tabel 16: PFBS eindpunt schildklier: gevaren karakterisering en bewijsintegratie (tabel 7 uit (US EPA, 2021b))

Table 7. Summary of Hazard Characterization and Evidence Integration Judgments				
Studies and Confidence	Factors That Increase Support for Hazard	Factors That Decrease Support for Hazard	Summary of Findings	Overall Evidence Integration Judgment and Basis
Thyroid effects				
<i>Human studies</i>				
<ul style="list-style-type: none"> Low-confidence case-control study (Zhang et al., 2018) 	<ul style="list-style-type: none"> No factors noted. 	<ul style="list-style-type: none"> Single study of low confidence and poor sensitivity. 	No association of PFBS with free T ₃ , free T ₄ , or thyroid stimulating hormone, but the study had poor sensitivity and other methodological limitations that hinder interpretability.	<p><i>Supports a hazard (animal evidence supports a hazard; human evidence is equivocal).</i></p> <p>The primary basis for this judgment is thyroid hormone decreases in mice and rats at ≥62.6 mg/kg-d.</p>
<i>Animal studies (all gavage)</i>				
<p>Mouse Studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> High-confidence gestational (GDs 1–20) exposure study (Feng et al., 2017) <p>Rat Studies:</p> <ul style="list-style-type: none"> High-confidence short-term (28-d) toxicity study (NTP, 2019) 	<ul style="list-style-type: none"> Consistent thyroid hormone decreases (i.e., for total T₃, total T₄, and free T₄) across two high-confidence studies of varied design. The findings were consistent across two species, sexes, life stages, and exposure durations. Dose-response gradients were observed for those thyroid hormones. Large magnitudes of effect (e.g., up to ~50% reductions in offspring serum hormones) were reported for those thyroid hormones. 	<ul style="list-style-type: none"> No factors noted. 	<p>Similar patterns of decreases in thyroid hormones (i.e., for total T₃, total T₄, and free T₄) were observed in PFBS-exposed pregnant mice and gestationally exposed female mouse offspring at ≥200 mg/kg-d (Feng et al., 2017) and in adult female and male rats at ≥62.6 mg/kg-d (NTP, 2019).</p> <p>Increased TSH was reported in mouse dams and in pubertal (PND 30) offspring following gestational exposure (Feng et al., 2017), but no changes were noted in rats exposed as adults (NTP, 2019).</p> <p>Thyroid weight and histopathology were not changed after short-term exposure in adult male or female rats (NTP, 2019).</p>	

Reflexverhogingen in TSH als reactie op verlaagde T4 of T3 werden niet waargenomen bij mannelijke of vrouwelijke ratten na 28 dagen blootstelling (NTP, 2019a). Een dergelijke toename in TSH werd waargenomen bij zwangere muizen (gemeten bij GD 20) en hun corresponderende vrouwelijke nakomelingen, alleen bij PND 30, met een onregelmatige dosis-respons of tijdsverloop (Feng et al., 2017). Significant verlaagd schildklierhormoon (T4 en T3) werd waargenomen bij volwassen ratten die gedurende 28 dagen tweemaal daags werden blootgesteld aan orale K+PFBS (NTP, 2019a), evenals bij de P₀-muizen (moeder) van de (Feng et al., 2017) studie. Er werden geen duidelijke tekenen van traditionele hypothyreoïdie, zoals verhoogd TSH en verhoogd gewicht van het schildklierweefsel of histopathologie, waargenomen bij beide volwassen populaties. Volwassen knaagdieren hebben een aanzienlijke reserve schildklierhormooncapaciteit in vergelijking met de zich ontwikkelende nakomelingen, die afhankelijk zijn van hun aanvoer door maternale T4. Hoewel er bezorgdheid bestaat over afnames van het schildklierhormoon (d.w.z. hypothyroxinemie) in ontwikkelingsstadia als gevolg van kritieke endocriene afhankelijkheid van de ontwikkeling in de baarmoeder en bij pasgeborenen, is het onduidelijk op welke niveaus er bezorgdheid bestaat over hypothyroxinemie bij volwassenen met euthyreoïdie.

Daarom werd voor euthyroïde volwassen ratten en muizen geen biologisch significant niveau van verandering bepaald voor de BMR, omdat het onduidelijk is welke mate van hormoonverstoring als ongunstig zou worden beschouwd. Daarom werd voor schildklierhormooneffecten bij volwassen knaagdieren een standaard BMR van 1 SD van het controlegemiddelde toegepast. De kritische verschillen tussen verstoringen in de schildklierhormoonhuishouding bij volwassenen versus zich ontwikkelende foetussen/pasgeborenen, resulteert in het gebruik van verschillende BMR's in levensfasen (1 SD voor volwassenen, 0.5 SD voor pasgeborenen).

Tabel 17: : Points of departure (PODs) die in aanmerking zijn gekomen voor gebruik bij het afleiden van de kandidaat-referentiewaarden voor PFBS (tabel 9 uit (US EPA, 2021b))

Table 9. PODs Considered for Deriving the Subchronic RfD for K ⁺ PFBS (CASRN 29420-49-3)			
Endpoint/Reference	Species/Life Stage—Sex	POD (HED) ^a (mg/kg-d)	Comments ^b
Thyroid effects			
Total T ₄ —Feng et al. (2017)	Mouse/P ₀ —female	BMDL _{1SD} = 0.093	Adequate model fit
Free T ₄ —Feng et al. (2017)	Mouse/P ₀ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
TSH—Feng et al. (2017)	Mouse/P ₀ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
Total T ₄ PND 1 (fetal <i>n</i>) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate fit to the data, specifically variance
Total T ₄ PND 1 (litter <i>n</i>) ^b —Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	BMDL _{0.5SD} = 0.095 (BMDL _{1SD} = 0.25)	Adequate model fit
Total T ₄ PND 30—Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
Total T ₄ PND 60—Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate fit to the data, specifically variance
TSH PND 30—Feng et al. (2017)	Mouse/F ₁ —female	NOAEL = 0.21	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
Total T ₄ —NTP (2019)	Rat—male	LOAEL = 0.29	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
	Rat—female	BMDL _{1SD} = 0.037	Adequate model fit
Free T ₄ —NTP (2019)	Rat—male	LOAEL = 0.34	No models provided adequate statistical or visual fit to mean responses
	Rat—female	BMDL _{1SD} = 0.027	Adequate model fit

Dosisaanpassingsfactor: De gemiddelde halfwaardetijd gerapporteerd door (Xu et al., 2020) (gemiddeld: 43,8 dagen of 1.050 uur) werd toegewezen voor T_{1/2} humaan. Twee studies werden gebruikt om schattingen van de serumhalfwaardetijd voor dosimetrische aanpassing bij ratten te berekenen (Huang et al., 2019; Olsen et al., 2009). De terminale halfwaardetijd gerapporteerd door (Huang et al., 2019) bij vrouwtjesratten na een 4 mg/kg i.v. dosis PFBS was 0,95 uur. (Huang et al., 2019) was niet in staat om de gegevens aan te passen aan een model met twee compartimenten, dus rapporteerden ze geen T_{1/2,β} voor ratten na orale blootstelling. Om deze reden is de gemiddelde vrouwelijke T_{1/2,β}-waarde van (Olsen et al., 2009) gebruikt voor dosimetrische aanpassing.

Besluit

Tabel 18: Samenvatting besproken toetsingswaarden PFBS

Bron	jaar	Kritische effect / studie	PoD	PODHED	UF	TW
Primair						
US EPA (IRIS)	2021	Schildklier Feng et al., 2017 Verlaagd serum totaal T4 pasgeboren muizen (PND1)		BMDL0.5SD HED= 0.095 mg/kg lg/d Conceptueel model, Olsen et al., 2009	300	RfD 0.0003 mg/kg lg/d
Secundair						
OEHHA	2021	Schildklier Feng et al., 2017 Verlaagd serum totaal T4 zwangere muizen (GD20) ontwikkelingsstudie	BMDL1SD = 22 mg/kg lg/d	BMDL1SD HED = 0.06 mg/kg lg/d DAF = 345 Olsen et al., 2009 Lau et al., 2020	100	ADD 0.0006 mg/kg lg/d
MDH	2022	Schildklier NTP, 2019 Verlaagd serum totaal T4 vrouwelijke rat, 28d-studie	BMDL1SD = 6.97 mg/kg lg/d	BMDL1SD HED = 0.0084 mg/kg lg/d DAF = 0.0012 Huang et al., 2019; Xu et al., 2020	100	RfD 0.00018 mg/kg lg/d RAA 0.0003 mg/m ³
TCEQ Texas	2015	Nier Hemoglobine, hematocriet Lieder et al., 2009; York, 2003	NOAEL = 60 mg/kg lg/d	NOAEL HED = 0.42 mg/kg lg/d TK interspecies: 142	300	RfD 0.0014 mg/kg lg/d RfC 0.0049 mg/m ³
ANSES	2017	Nier (tubulaire hyperplasie) Lieder et al., 2009b	BMD _{10%} L _{95%} = 24 mg/kg lg/d	BMD _{10%} L _{95%} HED = 6.06 mg/kg lg/d Allometrische schaling	75	TRV 0.08 mg/kg lg/d

US EPA (US EPA, 2021b) is een primaire bron die beschikte over meer gedetailleerde data, recentere data toevoegde, en een doordachte motivatie aanbracht. US EPA gebruikt ook een combinatie van kritische eindpunten (schildklier, de nier, ontwikkeling van het nageslacht), waarbij de verstoring van de schildklierhormoonspiegels (verlaagd serum total T4 in pasgeboren muizen (Feng et al., 2017) het meest kritische effect bleek te zijn.

Voorstel GAW PFBS voor niet-carcinogene effecten (inhalatie): vertrekpunt uit chronische orale RfD, (US EPA, 2021b) = 3×10^{-4} mg/kg lg/d = 300 ng/kg lg/d.

3.3.6 Conclusie non-carcinogene GAW

Vertrekpunt: chronische orale RfD, (US EPA, 2021b) = 3×10^{-4} mg/kg lg/d = 300 ng/kg lg/d

US EPA (US EPA, 2021b) is een primaire bron die beschikte over meer gedetailleerde data, recentere data toevoegde, en een doordachte motivatie aanbracht. US EPA gebruikt ook een combinatie van kritische eindpunten (schildklier, de nier, ontwikkeling van het nageslacht), waarbij de verstoring van de schildklierhormoonspiegels (verlaagd serum total T4 in pasgeboren muizen (Feng et al., 2017) het meest kritische effect bleek te zijn.

GAW oraal

De orale RfD kan overgenomen worden aangezien het hier gaat voor levenslange orale blootstelling van de algemene bevolking. Er is in de berekening van deze Referentie Dosis rekening gehouden met alle bevolkingsgroepen.

GAW oraal = 300 ng/kg lg/d

GAW inhalatie

Aangezien er nog geen referentiedosis is afgeleid voor een chronische toelaatbare concentratie in de lucht door US EPA (US EPA, 2021b) wordt een omrekening naar een inhalatie equivalent voorgesteld. De RfC werd niet afgeleid door US EPA omwille van het feit dat er geen inhalatiestudies voorhanden zijn. MDH (MDH, 2022) heeft dit wel gedaan. Motivatie: Route-naar route extrapolatie wordt ondersteund omdat de gezondheidseffecten van deze stoffen onafhankelijk lijken te zijn van de blootstellingsroute (ATSDR, 2009).

Zoals reeds aangehaald zijn de beschikbare herhaalde toediening toxiciteitsstudies via orale blootstelling gebeurd. Voor de omrekening naar een inhalatie equivalent werden hierbij de volgende veronderstellingen in overweging genomen:

- Vergelijkbare PFAS distributie percentages in dezelfde doelwitsystemen/organen.
- Absorptie-effiëntie oraal/inhalatie: geen aanpassing doorgevoerd.
- Geen contra-indicatie voor route-naar-route extrapolatie.

Omrekening naar inhalatie equivalent: volgens ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8, 2012 (ECHA, 2012), Allocatiefactor lucht: 20%

- Volwassene: lichaamsgewicht = 70 kg, inhalatie volume = 20 m³/dag
- Kind (6-11j): lichaamsgewicht = 30 kg, inhalatie volume = 13 m³/dag

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20% komen we tot een inhalatoire grenswaarde van 200 ng/m³ voor PFBS (Cas# 375-73-5) voor een volwassene.

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20% komen we tot een inhalatoire grenswaarde van 140 ng/m³ voor PFBS (Cas# 375-73-5) voor een kind (6-11j).

CONCLUSIE

- ➔ **GAW (lucht) PFBS, volwassene = 200 ng/m³**
- ➔ **GAW (lucht) PFBS, kind (6-11j) = 140 ng/m³**

3.4 HFPO-DA - Rapportage selectie / afleiding toetsingswaarde

Soort screening	
Diepte selectie	Diepte evaluatie werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (o.a. bepalen gezondheidskundige toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht – luchtbeleid – ontwikkeling normenkader)

3.4.1 Algemene informatie

Naam van de stof	2,3,3,3-tetrafluoro-2- (heptafluoropropoxy)propanoic acid = HPFO-DA en het ammoniumzout GenX
CAS nummer	13252-13-6 en 62037-80-3
Datum van deze selectie van GAW ¹⁹	16 maart 2023
Naam/dienst van de uitvoerder	Hadewych Van Hooren/ARCHE Consulting
Route en duur van de blootstelling	Inhalatie, chronische blootstelling
Context van gebruik van de TW	Opdracht: Ontwikkeling normenkader. "Bepalen van toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie". De doelstelling van deze opdracht bestaat erin toetsingswaarden voor een select aantal PFAS verbindingen in lucht en depositie te bepalen waarbij rekening wordt gehouden met verschillende aspecten zoals vb. haalbaarheid en gezondheidsaspect. De afgeleide toetsingswaarden kunnen gebruikt worden bij het evalueren van gemeten concentraties, bij de opmaak van vergunningsvoorwaarden, in MER richtlijnenboeken en/of de VLAREM milieuregeling. Voor HFPO-DA: enkel omgevingslucht.

3.4.2 Classificatie van carcinogeniteit

Agentschap	Info opzoeken	Datum	Classificatie carcinogeniteit	Link met gevonden info
IARC	https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications te openen in Chrome	-	Laatste update 2022/09/07: 'no matching records found'. Komt niet voor in de lijst.	https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications
US EPA	http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm https://iris.epa.gov/AdvancedSearch/	Oktober 2021	'Suggestive evidence in rodents of carcinogenic potential of oral exposure in humans.' Werd niet verder besproken.	https://www.epa.gov/system/files/documents/2021-10/genx-chemicals-toxicity-assessment_tech-edited_oct-21-508.pdf
EU GHS	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database ⁽²⁰⁾	-	CLP: Geen resultaten (08/03/2023) Er is nog geen geharmoniseerde CLP beschikbaar voor deze stof.	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database
NTP	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html ⁽²¹⁾	-	15th ROC (21/12/2021): Komt niet voor in de lijst	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html

¹⁹ Zo kan iemand die later jouw rapporteringssjabloon wenst te gebruiken, zien hoe lang het geleden is dat je de selectie maakte.

²⁰ Onder « further information » : « registered substances » aanklikken. => Bij substance identity : stofnaam of CAS-nr ingeven en dan onderaan op search klikken => Je krijgt daaronder een lijst met documenten waarin info over de stof => In die lijst op de naam van de stof klikken die je zoekt (staat in vet) => Je krijgt « substance information » en onderaan kan je doorklikken op C&L inventory (of op oogje rechts klikken) => Geeft overzicht « summary of classification and labelling » => Indien carcinogene eigenschappen, staat dit in samengevatte gevaarsklassen onder « classification », anders niet.

²¹ dan rechts: report carcinogens => dan 15th report => dan onderaan Roc table of contents => dan substances listed => dan substances profiles

Conclusie: Geen classificatie voor carcinogeniciteit

Volgens US EPA zijn er geen humane epidemiologische data beschikbaar. US EPA concludeerde dat er 'suggestief bewijs is van carcinogen potentieel door orale blootstelling aan HFPO-DA en het ammoniumzout GenX bij de mens (bijv. lever en pancreas acinaire celltumoren), gebaseerd op de vrouwelijke hepatocellulaire adenomen en hepatocellulaire carcinomen en mannelijke gecombineerde pancreas acinaire adenomen en carcinomen waargenomen in de chronische 2-jaar studie uitgevoerd in ratten. Gezien de onzekerheden en het grote aantal vroegtijdige sterfgevallen in deze studie, wordt het bewijs uit deze enige chronische studie als ontoereikend beschouwd om een kwantitatieve beoordeling te rechtvaardigen. Er werd dus niet verder op gefocust in de US EPA beoordeling. HFPO-DA/GenX komt niet voor in IARC, de stoffenlijst van EU-GHS (bijlage VI van CLP) en de NTP-ROC (15^{de}) lijst.

Bijgevolg wordt in de volgende diepte-analyse enkel rekening gehouden met niet-carcinogene effecten.

NIET CARCINOGEEN, dus TW selecteren voor non-carcinogene effecten

3.4.3 Toetsingswaarde selectie voor non-carcinogene effecten – standard selectieprocedure

NIET CARCINOGENE EFFECTEN				
PRIMAIRE BRONNEN				
Agentschap	WHO	US EPA IRIS	EFSA²²	ATSDR
Opzoeken info:	Inhalatie: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/ : NEE https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health : NEE http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf : NEE http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-	www.epa.gov/iris : JA drinkwater: https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-01/dwtable2018.pdf : NEE https://www.epa.gov/sdwa/drinking-water-health-advisories-has/ : JA , https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/technical-factsheet-four-PFAS.pdf	http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/contaminantsfoodfeed (! EFSA is moeilijk raadpleegbaar want geen goede lijsten/overzichten. Vaak via google: stof + EFSA ingeven). : NEE http://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/openfoodtox (wordt regelmatig aangevuld door EFSA, maar hier zit niet altijd de meest recente informatie in, dus best checken met zoekfunctie op website EFSA) : NEE	https://wwwn.cdc.gov/TSP/MRLS/mrlsListing.aspx : NEE https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html : NEE https://atsdr.cdc.gov/pfas/resources/mrl-pfas.html : NEE

²² if oral route is the relevant route of exposure

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

	<p>quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants: NEE oraal: https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water: NEE https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/water-safety-and-quality/drinking-water-quality-guidelines: NEE (Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first and second addenda. 21 March 2022) https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water/per-and-polyfluoroalkyl-substances: NEE</p> <p>https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/: NEE (included all updates up to the 95th JEFCA meeting , June 2022) http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/: NEE inhalatie en oraal : https://www.inchem.org/pages/cicads.html: NEE https://www.inchem.org/#/: NEE</p>	<p>https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas : JA</p> <p>https://www.epa.gov/pesticides/updated-list-human-health-benchmarks-pesticides-drinking-water-available (pesticiden): NEE(2021 update)</p>		
	<p>Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites): NEE https://tera.org/iter/: NEE https://substances.ineris.fr/fr/: NEE</p>			<p>http://www.inchem.org/:</p>
<p>Datum TW</p>	<p>oRfD: 10-2021</p>			

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

		Lifetime HA: 06-2022		
Naam + datum sleutelstudie²³		Reproductie/ontwikkelingstoxiciteits-studie, muis (Dupont-18405-1037, 2010), herevaluatie door NTP Pathology Working Group (NTP, 2019)		
Speciatie²⁴		GenX Chemicals		
Route en duur		Oraal, 53-64 dagen ('parental' vrouwelijke muizen)		
Naam TW²⁵		oRfD (oral chronic reference dose) Drinking water health advisories (Lifetime HAs): Chronic RfD 2021		
Kritisch eindpunt		Lever: constillatie van leverleasies		
Waarde TW²⁶		Chronische RfD: 0.000003 (3 x 10 ⁻⁶) mg/kg lg/d levenslange HA: 0.00001 mg/L of 10 ppt		
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.		https://www.epa.gov/chemical-research/human-health-toxicity-assessments-genx-chemicals : https://www.epa.gov/system/files/documents/2021-10/genx-chemicals-toxicity-assessment_tech-edited_oct-21-508.pdf https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/technical-factsheet-four-PFAS.pdf		https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf : not included
////////////////////////////////////				
Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 1)				

²³ date and name of key study to complete in case of absence of recent (< 10 years old) RV, while recent secondary sources are available

²⁴ mention speciation if for various species, different RV are applicable (e.g. Cr3+ versus Cr6+)

²⁵ name of the reference value in the original sources. (for example: RfC (reference concentration))

²⁶ health-based Reference value (AQG, TDI, RfD, MRL,...)

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

☐ Niet van toepassing omdat recente primaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	Cal-EPA OEHHA	Anses	Health Canada	US EPA PPRTV
Opzoeken info:	http://oehha.ca.gov/air/allrels.html : NEE http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp : NEE drinkwater: https://oehha.ca.gov/water/chemicals): NEE	https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-reference-vtr : NEE https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses : NEE	http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php/ NEE https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living.html : NEE https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/contaminated-sites/federal-contaminated-site-risk-assessment-canada-part-health-canada-toxicological-reference-values-trvs-chemical-specific-factors-version-2-0.html (rapport elektronisch aan te vragen): NEE drinkwater: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/water-quality/guidelines-canadian-drinking-water-quality-summary-table.html	(! Enkel indien geen definitieve TW) http://hhpprtv.ornl.gov/ : NEE
Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites):				http://www.inchem.org/
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie⁵				
Speciatie⁶				
Route en duur				
Naam TW⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW⁸				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Eenheid TW				
Bron of hyperlink.			https://www.canada.ca/en/health-canada/programs/consultation-draft-objective-per-polyfluoroalkyl-substances-canadian-drinking-water/overview.html : published 2023-02-07. Consultation period ends April 12, 2023. HFPO-DA/GenX not included	
Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 2)				
Agentschap	TCEQ / NC DHHS	NHMRC Australia	Ministry of Health New Zealand	RIVM
Opzoeken info:	https://www.tceq.texas.gov/toxicology/dsd/final : NEE https://www.tceq.texas.gov : NEE https://www.ncdhhs.gov : Ja	drinkwater: https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines#block-views-block-file-attachments-content-block-1 : NEE , not included	drinkwater: http://www.health.govt.nz/publication/guidelines-drinking-water-quality-management-new-zealand : NEE	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf : NEE http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf : NEE https://www.rivm.nl/publicatieoverzicht : JA
Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites):				http://www.inchem.org/ http://www.iter.tera.org/ https://substances.ineris.fr/fr/
Datum TW	2018			2016, 2019
Naam + datum sleutelstudie⁵	Reproductie/ontwikkelingstoxiciteitsstudie, muis (Dupont-24459, 2008; Dupont-18405-1037, 2010)			2-jaar orale chronische toxiciteitsstudie, rat (DuPont-18405-1238 studie 2013, gepubliceerd als: Caverly Rae et al., 2015)
Speciatie⁶	GenX Chemicals			HFPO-DA, GenX
Route en duur	Oraal, 28-dagen, Oraal, 53-64 dagen (reproductie/ontwikkeling)			Oraal, rat, 2 jaar
Naam TW⁷	Provisional health goal in drinking water Based on oRfD			Tentative TDI

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Kritisch eindpunt	Lever effecten: single-cell necrose			Immunotoxiciteit: verhoogde albumine en de albumine-naar-globuline (A/G) ratio waargenomen na 12 maanden bij mannelijke ratten
Waarde TW⁸	Provisional health goal in drinking water: 0.140 µg/L Based on oRfD = 100 ng/kg lg/d			Inhalatie: 73 ng/m ³ Oraal: 21 ng/kg lg/d
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.	https://files.nc.gov/ncdeq/GenX/SAB/SAB-GenX-Report-draft-08-29-2018.pdf			https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2019-0027.pdf , DOI: 10.21945/RIVM-2019-0027, http://hdl.handle.net/10029/623017 : risicogrenzen GenX (HFPO-DA) voor grond en grondwater. https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/2016-0174.pdf , grenswaarde lucht.
////////////////////////////////////				
TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 1 – niet limitatieve lijst) <input type="checkbox"/> Niet van toepassing omdat recente primaire/secundaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	RIVM (MTR en VR)	DEFRA (UK)	German Indoor Air Quality Guidelines	French Indoor Air Quality Guidelines (ANSES)
Opzoeken info:	http://www.rivm.nl/rvs/Normen	https://www.gov.uk/government/organisations/department-for-environment-food-rural-affairs	http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values	https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs
Datum TW				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Naam + datum sleutelstudie⁵				
Speciatie⁶				
Route en duur				
Naam TW⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				
TERTIAIRE BRONNEN : enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 2 – niet limitatieve lijst)				
Agentschap	INDEX project	New Zealand Ambient Air quality Guidelines	DWI (drinking water inspectorate)	EU LCI
Opzoeken info:	http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf	https://www.mfe.govt.nz/air/air-guidance-and-wood-burners/ambient-air-quality-guidelines	http://www.dwi.gov.uk/index.htm	https://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC83683/eca%20report%2029_final.pdf
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie⁵				
Speciatie⁶				
Route en duur				
Naam TW⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				
////////////////////////////////////				
////////////////////////////////////				
QUATERNAIRE BRONNEN : enkel indien in primaire, secundaire en tertiaire bronnen geen relevante info ²⁷				

²⁷ sources with 'building blocks' to derive health-based reference values

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

<p>Opzoeken info:</p>	<p>https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances DNEL voor bevolking & relevante blootstellingsroute, laagste waarde (systemisch/ lokaal) selecteren. Indien afleiding beschikbaar en van goede kwaliteit (pivotal study, assessment factor): DNEL kan als proxy gebruikt worden. Indien niet kan overwogen worden om andere assessment factoren op het PoD toe te passen.</p>	<p>https://www.werk.belgie.be/nl/onderzoeksprojecten/2019-gegevensbank-met-beroepsmatige-blootstellingsgrenswaarden-belgie-en-de http://www.werk.belgie.be/defaultTab.aspx?id=616 Threshold Limit Values, voor de algemene bevolking: 1/10e van de TLV voor niet carcinogenen</p>
	<p>(eventuele) extra factor toepassen op basis van expertenoordeel om de DNEL te converteren naar een gezondheidskundige toetsingswaarde equivalent</p>	

Resultaat:

NIET CARCINOGENE EFFECTEN:

Primaire bronnen

US EPA (US EPA, 2021a, 2022a) heeft een toxicologische evaluatie gemaakt en heeft een chronische oRfD voor 'GenX chemicals' afgeleid. Daarnaast heeft US EPA op basis van deze chronische oRfD ook een finale drinkwater gezondheidsadvies uitgegeven voor 'GenX chemicals'. Er zijn verder geen (inhalatoire, orale) toetsingswaarden gevonden in de primaire bronnen (WHO, EFSA, ATSDR) specifiek voor de GenX chemicals. ATSDR heeft MRLs afgeleid voor enkele PFAS, maar niet voor GenX chemicals.

Secundaire bronnen

RIVM (Beekman et al., 2016; Rutgers & et al., 2019) heeft een toxicologische evaluatie gemaakt en heeft een chronische inhalatoire grenswaarde voor de GenX chemicals afgeleid. Op basis van dezelfde (en ook verdere aftoetsing met recentere) data zijn ook risicogrenzen voor grond en grondwater afgeleid. HFPO-DA/GenX maakt geen deel uit van de doelstelling voor de Canadese drinkwaterkwaliteit van per-en polyfluoralkylstoffen.

De North Carolina Department of health and Human Services (NC DHHS) heeft een gezondheidsbeoordeling en een voorlopig gezondheidsdoelstelling voor drinkwater uitgebracht voor GenX chemicals in 2018 (NCDEQ, 2018).

CARCINOGENE EFFECTEN:

Niet van toepassing, niet als carcinogeen geclassificeerd.

3.4.4 Bespreking gevonden informatie

PRIMAIRE BRONNEN

US EPA (2021) - IRIS

De toxiciteitsbeoordeling (US EPA, 2021a) omvat toxiciteitswaarden die verband houden met mogelijke niet-kanker gezondheidseffecten na orale blootstelling (orale referentiedoses RfD's). HPFO-DA / GenX wordt snel geabsorbeerd na orale en dermale blootstelling, wordt niet gemetaboliseerd, en wordt vrijwel volledig binnen de 24 uur uitgescheiden via de urine (rat, muis, aap). De foetus wordt blootgesteld aan de stof, alsook de zuigeling door lactatie.

Uit dierenproeven (enkel dierenproeven met toediening via de orale weg) met zowel volwassen dieren in herhaalde toediening studies als in ontwikkelingstoxiciteit studies, in de rat en de muis, zijn de volgende effecten vastgesteld: levertoxiciteit (verhoogd relatief levergewicht, hepatocellulaire hypertrofie, apoptose en eencellige/focale necrose), niertoxiciteit (verhoogd relatief niergewicht), immuneeffecten (onderdrukking van antilichamen), hematologische effecten (verlaagd aantal rode bloedcellen, hemoglobine en hematocriet), effecten op de voortplanting/ontwikkeling (verhoogde vroege bevallingen, placenta-laesies, veranderingen in gewichtstoename tijdens de zwangerschap van de moeder en vertragingen in de genitale ontwikkeling bij het nageslacht), en kanker (lever- en pancreastumoren).

Werkingsmechanisme (MoA): De beschikbare data geven aan dat een PPAR α MoA in de lever plausibel is als reactie op de blootstelling aan de GenX chemicals, vooral bij dosis hoger dan 0.5 mg/kg/dag. Er zijn echter nog geen genoeg data om te concluderen dat PPAR α activatie het enige mechanisme is dat ten grondslag ligt aan de levereffecten die samenhangen met de blootstelling aan de GenX chemicals. Ook andere MoAs (bijv. PPAR γ , mitochondriale disfunctie, and cytotoxiciteit) zijn aannemelijk volgens de bestudeerde beschikbare studies.

US EPA concludeerde dat sommige van de waargenomen levereffecten, zoals single-cell en focale necrose, verhoogde apoptose en verhogingen van de serumleverenzymen, wijzen op toxiciteit die relevant is voor de mens, in tegenstelling tot PPAR α -geïnduceerde celproliferatie die uniek is voor knaagdieren.

Er is geen data die de identificatie ondersteunen van een mogelijk kankerverwekkende MoA voor tumoren in de pancreas of testes, als zijnde gerelateerd aan PPAR α of een van de voorgestelde alternatieve MoA's voor de ontwikkeling van tumoren in een van beide organen.

Hoewel een chronische studie doorgaans de beste keuze is voor de afleiding van een levenslange RfD, geeft de orale reproductie/ontwikkelingstoxiciteit studie, volgens de US EPA, in dit geval aan dat de nadelige effecten in de lever worden waargenomen in de 'ouder' muizen bij een lagere doses dan die gerapporteerd in de chronische studie uitgevoerd met ratten. Om deze reden werden de nadelige levereffecten waargenomen in de DuPont-18405-1238 studie, gepubliceerd als (Caverly Rae et al., 2015), niet geselecteerd voor de bepaling van de POD's ter ondersteuning van de afleiding van de RfD.

Tabel 19: Samenvatting gebruikte NOAELs/LOAELs voor HFPO-DA (US EPA, 2021a)

Study	Overall study quality	Doses (mg/kg/day)	NOAEL or LOAEL (mg/kg/day)	Effects at the LOAEL
28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats (OECD, 2008a) DuPont-24447 (2008)	Medium	Males: 0, 0.3, 3, and 30 Females: 0, 3, 30, and 300	NOAEL = 0.3 LOAEL = 3	Hematological effects (↓ RBC count, hemoglobin, and hematocrit in males) Immune effects (↓ globulin, and ↑ A/G ratio in males)
28 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Mice (OECD, 2008a) DuPont-24459 (2008)	Medium/Low	Males and Females: 0, 0.1, 3, and 30	NOAEL = 0.1 LOAEL = 3	Liver effects (single-cell necrosis in males, ↑ relative liver weight in males, and ↑ hepatocellular hypertrophy in males) Hematological effects (↓ hemoglobin and hematocrit in males) Immune effects (↓ globulin in females, and ↑ A/G ratio in both sexes)
28 Day Oral (Gavage) Immunotoxicity Study in Mice Rushing et al. (2017)	Medium	Males and Females: 0, 1, 10, and 100 Note: HFPO dimer acid	NOAEL = 10 LOAEL = 100	Immune effects (TDAR suppression in females, and ↑ lymphocytes in males)
90 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Rats (OECD, 1998) DuPont-17751-1026 (2009)	High	Males: 0, 0.1, 10, and 100 Females: 0, 10, 100, and 1,000	NOAEL = 0.1 LOAEL = 10	Hematological effects (↓ RBC count, hemoglobin, and hematocrit in males)
Study	Overall study quality	Doses (mg/kg/day)	NOAEL or LOAEL (mg/kg/day)	Effects at the LOAEL
90 Day Oral (Gavage) Toxicity Study in Mice (OECD, 1998) DuPont-18405-1307 (2010); Reevaluation by NTP PWG Pathology (NTP, 2019)	High	Males and Females: 0, 0.1, 0.5, and 5	NOAEL = 0.5 LOAEL = 5	Liver effects (↑AST, ALT, and ALP in males; ↑ relative liver weight in males and females; and ↑ in constellation of liver lesions: cytoplasmic alteration, single-cell necrosis, focal necrosis, and hepatocellular apoptosis in males and females)
Combined Chronic Toxicity/ Oncogenicity Study in Rats (OECD, 2009) DuPont-18405-1238 (2013)	Medium	Males: 0, 0.1, 1, and 50 Females: 0, 1, 50, and 500	NOAEL = 1 LOAEL = 50	Liver effects (centrilobular necrosis in both sexes; ↑ ALP, ALT, and SDH in males; and ↑ centrilobular hepatocellular hypertrophy and cystic focal degeneration in males)
Oral (Gavage) Reproduction/ Developmental Toxicity Study in Mice (OECD, 2016a; modified according to the Consent Order) DuPont-18405-1037 (2010); Reevaluation by NTP PWG Pathology (NTP, 2019)	High	Males and Females: 0, 0.1, 0.5, and 5	NOAEL (F ₀) = 0.1 LOAEL (F ₀) = 0.5 NOAEL (F ₁) = 0.5 LOAEL (F ₁) = 5	Liver effects ((single-cell necrosis, focal necrosis, and cytoplasmic alteration), and ↑ relative liver weight in males and females); reproductive/developmental effects (↑ maternal GWG from GD0 through GD18) Developmental effects (↓ pup weights, and delays in the attainment of balanopreputial separation and vaginal patency)

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Study	Overall study quality	Doses (mg/kg/day)	NOAEL or LOAEL (mg/kg/day)	Effects at the LOAEL
Prenatal and Developmental Toxicity Study in Rats (OECD, 2001b) DuPont-18405-841 (2010)	Medium	Females: 0, 10, 100, and 1,000	NOAEL (F ₀ and F ₁) = 10 LOAEL (F ₀ and F ₁) = 100	Developmental effects (↑ early deliveries, ↓ fetal weights in both sexes, ↓ gravid uterine weight, and focal liver necrosis)
Reproductive and Developmental Toxicity in Rats Conley et al. (2019)	Medium	Females: 0, 1, 3, 10, 30, 62.5, 125, 250, and 500	NOAEL (F ₀ and F ₁) = 62.5 LOAEL (F ₀ and F ₁) = 125	Reproduction/developmental effects (↓ maternal GWG, , and indications of reduced body (females) and reproductive and non-reproductive organ weights in F ₁ animals) Thyroid effects (↓maternal serum total T3 and T4 levels)
Reproductive and Developmental Toxicity in Mice Blake et al. (2020)	Medium	Females: 0, 2, and 10	NOAEL = NA LOAEL = 2	Reproductive/developmental effects (↑ mean abnormal placental lesions (including labyrinth atrophy, labyrinth congestion, labyrinth necrosis, early fibrin clot, and placental nodule), and ↑ maternal GWG)
Reproductive and Developmental Toxicity in Rats Conley et al. (2021)	High	Females: 0, 10, 30, 62.5, 125, or 250	NOAEL (F ₀) = 30 LOAEL (F ₀) = 62.5 NOAEL (F ₁) = 10 LOAEL (F ₁) = 30	Thyroid effects (↓maternal serum total T3 and T4 levels) Reproductive/developmental effects (↓ BW in F ₁ pups at PND0 and PND2)

De 12 studies (DuPont-24447, 2008; DuPont-24459, 2008; DuPont-17751-1026, 2009; DuPont-18405-1307, 2010; DuPont-18405-1037, 2010; DuPont-18405-841, 2010; DuPont-18405-1238, 2013; (Rushing et al., 2017); Conley et al., 2019, 2021; Thompson et al., 2019; Blake et al., 2020; EPA, 2020) die dosis-respons-informatie opleverden, werden door US EPA geëvalueerd op kwaliteit met behulp van de draft ORD Handbook for developing IRIS assessments.

De beschikbare gegevens geven aan dat HFPO-DA snel geabsorbeerd wordt door zoogdieren na orale blootstelling (geen data voorhanden voor inhalatie) en zich voornamelijk verspreidt naar het plasma en de lever. Mannelijke ratten en muizen vertonen over het algemeen hogere HFPO-DA weefsel- en plasmaconcentraties in vergelijking met vrouwelijke dieren na equipotente blootstelling (effectievere eliminatie bij vrouwtjes). Verder wijzen de data er op dat HFPO-DA wordt verspreid naar de foetus en dat er (beperkte) overdracht is via lactatie.

Voor HPFO-DA en het ammoniumzout GenX zijn nog geen chemisch-specifieke toxicokinetische gegevens, zoals serum halfwaardetijden en klaring, voorhanden voor de mens. Er zijn geen betrouwbare epidemiologische studies over gezondheidseffecten bij de mens beschikbaar. Door het gebrek aan PBPK modellen, werd door US EPA uit noodzaak gebruik gemaakt van BMDL en BW3/4 allometrische schalingsbenadering om een toxicologisch equivalente dosis van oraal toegediende HPFO-DA en het ammoniumzout GenX van dier naar mens te schalen. Volgens US EPA kan BW3/4 allometrische schaling worden toegepast omdat HPFO-DA en het ammoniumzout GenX niet worden gemetaboliseerd en een relatief korte klaringstijd hebben (in vergelijking met andere PFAS-verbindingen zoals ondermeer PFOS en PFOA).

Voor de afleiding van de orale referentiedosis oRfD worden de volgende gegevens gebruikt:

- Startpunt (POD): Lever effecten
- Meest kritische effect: een constellatie van laesies, waaronder cytoplasmatische verandering, hepatocellulaire eencellige en focale necrose, en hepatocellulaire apoptose bij de vrouwelijke muizen. Volgens EPA is de constellatie van leverlaesies waargenomen in knaagdieren relevant voor de mens en niet het resultaat van de PPARα geïnduceerde celproliferatie. MoA: cytotoxiciteit ligt aan de basis van de leverschade.
- POD = BMDL₁₀ = 0.09 mg/kg lg/d (muis, reproductie/ontwikkelingstoxiciteits-studie: Dupont-18405-1037 (2010), herevaluatie door NTP PWG Pathology (NTP, 2019b), NOAEL 0.1 mg/kg lg/d)

- Humane equivalente dosis (POD_{HED}): Er zijn geen fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK) modellen beschikbaar. Door gebrek aan humane data is de POD_{HED} berekend op basis van de $BMDL_{10}$ met behulp van een BW^{3/4} allometrische schalingsbenadering in overeenstemming met de EPA-richtlijnen. Dosimetrische aanpassingsfactor (DAF) = 0.14. $POD_{HED} = 0.01 \text{ mg/kg lg/d}$
 - Onzekerheidsfactoren (UF):
 - UF = 3: interspecies, extrapolatie muis – humaan
 - UF = 10: intraspecies humaan, interindividuale verschillen in menselijke gevoeligheid
 - UF = 10: extrapolatie subacute naar chronisch
 - UF = 10: tekortkomingen in de toxiciteitsdatabase (effecten op het immuunsysteem, aanvullende ontwikkelingsstudies)
 - UF totaal = 3000

Dit resulteert in een chronische orale RfD = 0.000003 mg HPFO-DA/ammoniumzout GenX/kg lg/d of 0.003 µg/kg lg/d of 3 ng/kg lg/d (lever).

Er is geen chronische toelaatbare concentratie in de lucht afgeleid door US EPA. Er werd hiervoor geen reden gegeven. Er zijn echter geen inhalatiestudies beschikbaar.

US EPA, 2022 (Office of water)

US EPA heeft ook (definitieve) gezondheidsadvieswaarde voor drinkwater uitgebracht voor HFPO-DA/ammoniumzout GenX (US EPA, 2022a). De EPA's HA's zijn niet afdwingbaar en niet regulerend, maar verstrekken technische informatie aan drinkwatersysteembeheerders, evenals federale, staats-, tribale en lokale functionarissen over o.a. gezondheidseffecten.

De volgende vergelijking wordt gebruikt om een levenslange gezondheidsadvieswaarde (niet-carcinogene effecten) af te leiden:

$$\text{Lifetime HA} = (\text{RfD} / \text{DWI-BW}) * \text{RSC}$$

Met RfD: Chronische referentie doses

DWI-BW: drinkwaterinname, gecorrigeerd voor lichaamsgewicht; de 90^e percentiel DWI vppr de geselecteerde populatie of levensfase, aangepast aan lichaamsgewicht, in eenheden van L/kg bw=d. Er werd rekening gehouden met zowel direct als indirect verbruik van leidingwater

RSC: relatieve bronbijdrage, het percent van de totale orale blootstelling toegeschreven aan drinkwaterbronnen (US EPA, 2000)

Voor de GenX chemicals is de orale RfD = 0.000003 mg HPFO-DA/ammoniumzout GenX/kg lg/d of 0.003 µg/kg lg/d of 3 ng/kg lg/d (lever) (US EPA, 2021a) genomen. US EPA identificeerde zogende vrouwen als de volwassen levensfase met de grootste potentiële blootstelling via drinkwater, op basis van de kritische studie ((US EPA, 2021a): muis, reproductie/ontwikkelingstoxiciteits-studie: Dupont-18405-1037 (2010), herevaluatie door NTP PWG Pathology (NTP, 2019b), NOAEL 0.1 mg/kg lg/d), en selecteerde de overeenkomstige DWI-BW. Er werd een RSC vzn 0.2 gebruikt, wat betekent dat 20% van de blootstelling wordt toegewezen aan drinkwater.

Resultaat: Levenslange gezondheidsadvieswaarde drinkwater (HFPO-DA/ammoniumzout GenX) = 0.00001 mg/L of 10 ppt.

Tabel 20: Afleiding HFPO-DA gezondheidsadvieswaarde drinkwater (US EPA, 2022a)

GenX Chemicals Final Health Advisory – Input Parameters and HA Value			
Parameter	Value	Units	Source
Chronic RfD	3E-06	mg/kg/day	U.S. EPA, 2021c. Final RfD based on critical liver effects (constellation of liver lesions as defined by the National Toxicology Program Pathology Working Group) in parental female mice exposed to HFPO dimer acid ammonium salt by gavage for 53–64 days.
DWI-BW	0.0469	L/kg-day	U.S. EPA, 2019. 90 th percentile two-day average, consumer only estimate of combined direct and indirect community water ingestion for lactating women (13 to <50 years) based on 2005–2010 NHANES.
RSC	0.2	N/A	U.S. EPA, 2021c. Based on a review of the current scientific literature.
GenX Chemicals Final Lifetime Health Advisory = 0.00001 mg/L or 10 ppt (EPA 2022c)			

US EPA (14/03/2023): aankondiging van voorstel

US EPA stelt een ‘National Primary Drinking Water Regulation’ (NPDWR) voor om wettelijk afdwingbare niveaus vast te stellen, namelijk Maximum Contaminant Levels (MCL’s), voor zes PFAS in drinkwater. PFOA en PFOS als afzonderlijke verontreinigingen, en PFHxS, PFNA, PFBS en HFPO-DA als PFAS-mengsel. US EPA stelt ook gezondheid gebaseerde, niet afdwingbare Maximum Contaminant Level Goals (MCLG’s) voor voor deze zes PFAS. US EPA verwacht de verordening eind 2023 af te ronden.

Tabel 21: Voorgestelde MCL’s voor 6 PFAS in drinkwater door US EPA (US EPA, 2023c)

Compound	Proposed MCLG	Proposed MCL (enforceable levels)	
PFOA	Zero	4.0 parts per trillion (also expressed as ng/L)	
PFOS	Zero	4.0 ppt	
PFNA	1.0 (unitless)	1.0 (unitless)	
PFHxS			
PFBS			Hazard Index
HFPO-DA (commonly referred to as GenX Chemicals)			Hazard Index

<https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas>: De verordening is nog niet afgerond (17/01/2024)

SECUNDAIRE BRONNEN

RIVM Letter report 2016-0174 (Beekman et al., 2016)

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in Nederland evalueerde de data van GenX-stoffen eveneens om een veilige limiet voor het compartiment 'lucht' vast te stellen (Beekman et al., 2016). De toxicologische informatie zoals gebruikt bij deze evaluatie is voornamelijk gebaseerd op data zoals samengevat door de registrant in het REACH-registratiedossier. Daarnaast heeft Chemours op verzoek van RIVM een deel van de studierapporten beschikbaar gesteld (90-dagen studie muis, 90-dagen studie rat, chronische 2-jaar studie rat). RIVM gebruikte de orale carcinogeniteitsstudie bij ratten als kritische studie en concludeerde dat de NOAEL voor deze studie 0,1 mg/kg/dag was, op basis van verhoogde albumine en de albumine-naar-globuline (A/G) ratio waargenomen na 12 maanden bij mannelijke ratten die 1 mg/kg/dag kregen toegediend, een effect dat wijst op het potentieel voor immunotoxiciteit. De veranderingen in albumine en de albumine-naar-globuline (A/G) ratio zijn indicatief voor effecten op de acute fase respons van het immuunsysteem. Deze effecten werden ook waargenomen bij andere PPAR- α -inductoren, komen voor bij de mens, en zijn secundair aan de binding aan de PPAR- α -receptor (Gervois et al., 2004). Volgens RIVM kunnen deze effecten ook bij de mens als 'adverse' worden beschouwd.

Conclusies over ADME: De beschikbare data (Gannon et al., 2016) geven aan dat de GenX chemicals snel worden geabsorbeerd na orale blootstelling, niet wordt gemetaboliseerd, en bijna volledig wordt geëlimineerd via de urine binnen de 24 uur bij de rat, muis en aap. De eliminatie is hoger bij vrouwelijke dan mannelijke ratten, maar dit verschil is niet waargenomen bij de muis of cynomolgusapen. De GenX chemicals bereiken de foetus.

Tabel 22: De door RIVM geselecteerde studies/NOAELs voor de selectie van de POD voor HFPO-DA (Beekman et al., 2016)

Species	Duration	NOAEL mg/kg bw/day	LOAEL mg/kg bw/day	Effects	Reference
Rat	28 days	0.3	30	Reduction in cholesterol	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.001
	90 days	0.1	10	A/G ratio increased Reduction in cholesterol Increased liver weight Increased kidney weight	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.002
	Chronic	0.1	1	A/G ratio increased	Rae et al, 2015
Mouse	28 days	0.1	3	A/G ratio increased Reduced Hb Liver single cell necrosis	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.003
	90 days	0.1	1	Increased liver weight Liver hypertrophy	Exp supporting repeated dose toxicity: oral.007
Rat	Carcinogenicity	1	50	Increase in testis and pancreatic tumours	Rae et al, 2015
	Developmental study	10	100	Early delivery Reduced fetal weights	Developmental toxicity/teratogenicity
Mouse	1-generation study	0.1	0.5	Single cell necrosis in the liver	Exp Supporting Toxicity to reproduction.002

Met behulp van route-naar-route-extrapolatie heeft RIVM deze NOAEL omgezet naar een luchtconcentratie die als POD kan worden gebruikt.

- Startpunt (POD): sleutelstudie: orale carcinogeniteitsstudie, rat, DuPont-18405-1238 studie 2013, gepubliceerd als (Caverly Rae et al., 2015)
- Kritische effecten: verhoogde albumine en de albumine-naar-globuline (A/G) ratio waargenomen na 12 maanden bij mannelijke ratten (immunotoxiciteit).
- POD: NOAEL = 0.1 mg/kg lg/d

RIVM gebruikt het ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8 (ECHA, 2012). Bij de route-naar-route-extrapolatie is een extra factor voor het verschil van absorptie tussen oraal/inhalatie vereist. Het is aangetoond dat de orale absorptie 100% is, maar de absorptie via ademhaling is niet gekend. Beschikbare informatie van vergelijkbare verbindingen (o.a. PFOA) toont de absorptie via inhalatie aan, maar er wordt nergens een absorptiepercentage vermeld. Er wordt, overeenkomstig het REACH-richtsnoer, een default waarde van 100% toegepast. Dit wordt verder gerechtvaardigd door de afwezigheid van metabolisme, waaruit blijkt dat first-pass-effecten niet relevant zijn. Om de orale NOAEL om te zetten in NOAEC voor inhalatie, werd een standaard ademhalingsvolume van de rat gebruikt dat overeenkomt met de dagelijkse duur van de blootstelling van de mens (sRVrat: 1,15 m³/kg bw/24 uur). Deze sRVrat geldt voor een volwassene van 70 kg, met een ademhalingsvolume van 20m³/24 uur en bevat een allometrische schalingsfactor 4 (algemene bevolking: 20 x 4 / 70 = 1.15). De gecorrigeerde dosis descriptor voor inhalatie wordt bepaald met behulp van de volgende vergelijking:

Gecorrigeerde inhalatie NOAEC = 1/sRVrat x ABSoraal-rat/ABSinh-rat x ABSinh-rat/ABSinh-humaan = [0.1 mg/kg lg/dag] x [1/1,15 m³/kg lg/dag] = 0.087 mg/m³.

- Onzekerheidsfactoren (UF):
 - UF = 66: interspecies, extra factor voor potentieel kinetisch verschil. De eliminatie werd getest in 3 soorten. De halfwaardetijden waren duidelijk korter dan die van PFOA, wat suggereert dat de reabsorptie door OAT's lager of afwezig is. Er zijn geen gegevens beschikbaar om de snelle eliminatie te bevestigen en de afwezigheid van accumulatie zoals waargenomen bij dieren ook geldt voor mensen. Er wordt een extra factor 66 genomen omwille van de onzekerheid i.v.m. het accumulatie potentieel via proteïne binding. Het is aannemelijk dat HFPO-DA, evenals PFOA, bioaccumuleert via eiwitbinding in bloed en lever, en niet via vetweefsel. Verwijzend naar PFOA: Gebruik van een halfwaardetijd van 1378 dagen bij de mens (man) en van 20,9 dagen bij de mannelijke cynomolgus-aap, leidt tot een extra toxicokinetische factor van 66.
 - UF = 1.8: interspecies, extrapolatie 'andere onzekerheden i.p.v. default 2.5
 - UF = 10: intraspecies humaan, interindividuale verschillen in menselijke gevoeligheid
 - UF totaal = 1188

Dit resulteert in een voorlopige toelaatbare dagelijkse inname grenswaarde (tentative TDI) systemisch, inhalation, algemene populatie: 0.073 µg/m³= 73 ng/m³.

RIVM heeft op basis van dezelfde POD (0.1 mg/kg lg/d, rat, 2-jaar study, kritisch effect A/G ratio) ook een orale TDI afgeleid (Janssen, 2016). In overeenstemming met de REACH-richtlijnen werden de volgende onzekerheidsfactoren toegepast op de orale NOAEL:

- UF = 4: default interspecies, kinetische verschillen
- UF = 66: interspecies, extra factor voor potentieel kinetisch verschil.
- UF = 1.8: interspecies, extrapolatie 'andere onzekerheden i.p.v. default 2.5
- UF = 10: intraspecies humaan, interindividuale verschillen in menselijke gevoeligheid
- UF totaal = 4752

Dit resulteert in een voorlopige toelaatbare dagelijkse inname grenswaarde (tentative TDI) systemisch, oraal, algemene populatie: 21 ng/kg lg/d.

Deze werd verder verwerkt in het recentere RIVM briefrapport 2019-0027 (Rutgers & et al., 2019).

RIVM Briefrapport 2019-0027 (Rutgers & et al., 2019)

RIVM heeft 'voorlopige' risicogrenzen bepaald voor HFPO-DA in grond en grondwater gebaseerd op de wetenschappelijke inzichten en beschikbare informatie in 2018 (zoektermen in SCOPUS en PubMed: GenX; FRD-902; FRD-903; 62037-80-3; 13252-13-6, HFPO) en volgens de methodiek die wordt gebruikt om de normen van de Wet Bodembescherming en het Besluit Bodemkwaliteit af te leiden. Dit werd gedaan in opdracht van het ministerie van Infrastructuur en Waterstaat.

Bij de nieuwste literatuurinventarisatie zijn geen nieuwe gegevens gevonden over de toxiciteit voor dieren die tot een bijstelling van de TDI leiden. De studies die in extra in beschouwing werden genomen door RIVM: Rushing et al. (2017), Hartig et al. (2018), Wang et al. (2017), Richards et al. (2018), Sheng et al. (2018 a, b), Pan et al. (2017). De studie van Rushing et al. (Rushing et al., 2017) bevestigt de conclusie dat HFPO-DA / ammoniumzout GenX een kortere serumhalfwaardetijd en snellere uitscheiding heeft dan PFOA bij proefdieren. Er is nog steeds geen epidemiologische data beschikbaar. Gezien het feit dat er nog steeds geen data is over de bioaccumulatie bij de mens, blijft de TDI gehandhaafd op 21 ng/kg lg/dag gebaseerd op de conclusies van (Beekman et al., 2016). De status 'voorlopig' blijft ook gehandhaafd, vanwege het feit dat door het gebrek aan bioaccumulatiegegevens er een extra beoordelingsfactor is toegepast (gebaseerd op bioaccumulatie van PFOA in mens en dier).

NC DHHC (2018)

Het North Carolina Department of Health and Human Services (NC DHHS) heeft een gezondheidsbeoordeling en een voorlopig gezondheidsdoel voor drinkwater voor (de GenX chemicals uitgebracht in 2018 (NCDEQ, 2018). Dit is niet-regelgevend, niet-afdwingbaar. Het voorlopige gezondheidsdoel is vastgesteld op 0.140 µg/L, wat bedoeld is om de meest gevoelige populatie, namelijk flesgevoede zuigelingen, te beschermen.

North Carolina's 'provisional health goal' is gebaseerd op de orale referentiedosis (RfD) afgeleid van de POD NOAEL of 0.1 mg/kg lg/day voor levereffecten (single-cell necrose) bij muizen (niet gepubliceerde studies: 28-dagen studie DuPont-24459, 2008; reproductie/ontwikkelingsstudie DuPont-18405-1037, 2010). Er waren 7 orale herhaalde toediening toxiciteitsstudies in beschouwing genomen die door Chemours/DuPont tijdens het beoordelingsproces van de US Toxic Substances Control Act (TSCA) werden aangeleverd. DHHS heeft tijdens de beoordeling overlegd met toxicologen van de US EPA, NIEHS en ATSDR. De BMD approach werd ook in beschouwing genomen. De totale toegepaste onzekerheidsfactor (UF) was 1000, inclusief factoren in rekening genomen voor interspecies variabiliteit (10), intraspecies variabiliteit (10), and extrapolatie van subchronische naar chronische blootstellingsduur (10). Deze RfD of 0.0001 mg/kg lg/d werd gebruikt om een drinkwaterequivalent (DWEL) af te leiden. De DWEL werd berekend op basis van de inname van het lichaamsgewicht (7.8 kg) en drinkwaterinname (1.1L/dag) van een flesgevoede baby en een relatieve bronbijdrage van 20% om rekening te houden met mogelijke blootstelling uit andere media en routes. Het is opmerkelijk dat bij de afleiding van de oRfD geen humane equivalente dosis is afgeleid: nergens is allometrische schaling in beschouwing genomen.

3.4.5 Discussie

NC DHHC (NCDEQ, 2018) wordt niet verder besproken omwille van het feit dat dezelfde studies ook werden besproken en veel verder werden uitgediept door US EPA (US EPA, 2021a).

US EPA (US EPA, 2021a) en RIVM (Beekman et al., 2016; Rutgers & et al., 2019) vertrekken vanuit een verschillende POD studie, met ander kritisch eindpunt, weliswaar beiden met een NOAEL = 0.1 mg/kg lg/d, en het gebruik van verschillende aanvullende veiligheidsfactoren (conform Amerikaanse US EPA methodes versus Europese REACH richtsnoer). Zowel RIVM als US-EPA constateren tekortkomingen in de huidige database van HFPO-DA database waardoor een grote onzekerheid bestaat bij de afleiding van de grenswaarde. Deze identificatie van de kennislacune geeft aanleiding tot bezorgdheid over de effecten op de menselijke gezondheid. De resulterende grenswaarden liggen wel in dezelfde grootte orde. RIVM start vanaf het eindpunt immuuneffecten uit een chronische studie uitgevoerd met ratten (DuPont-18405-1238, 2013, gepubliceerd als (Caverly Rae et al., 2015)). US EPA start vanuit het eindpunt levereffecten uit een reproductie/ontwikkelingstoxiciteitsstudie uitgevoerd met muizen (DuPont-18405-1037, 2010; (NTP, 2019b)).

Lever effecten

De 2-jaar chronische studie (DuPont-18405-1238, 2013, gepubliceerd als (Caverly Rae et al., 2015)) werd om meerdere redenen niet geselecteerd voor het afleiden van de RfD door US EPA:

Over alle doseringsgroepen genomen, overleefde slechts 25.4% van de proefdieren (zowel mannelijke als vrouwelijke dieren) de geplande terminale necropsie. Effecten waargenomen bij lage doses omvatten veranderingen in serumalbuminespiegels en de A/G-ratio bij mannelijke dieren. Bij de mannelijke dieren werd een toename van de A/G ratio bij 1 mg/kg lg/d bij het 3-maanden tijdstip en een toename van zowel de albumine- als de A/G-ratio op het 12 maanden tijdstip waargenomen, maar deze werden niet waargenomen op het 6-maanden tijdstip. Alhoewel deze veranderingen indicatief zijn voor een effect op het immuunsysteem, werden ze door US EPA van onduidelijke biologische betekenis geacht, vooral omwille van de inconsistenties in de tijd. Om deze redenen werden de veranderingen in albumine en A/G-ratio waargenomen in deze studie niet in aanmerking genomen voor de bepaling van POD's ter ondersteuning van de afleiding van de RfD. In deze 2-jaar studie uitgevoerd met ratten, werden ook levereffecten waargenomen, maar deze effecten traden niet op bij vergelijkbare doses als bij de orale reproductie / ontwikkelingstoxiciteitsstudie uitgevoerd met muizen. Alle studieresultaten bij elkaar genomen, tonen aan dat de muis gevoeliger blijkt dan de rat. Bij de muis (DuPont-18405-1037, 2010; pathologie herlezen in (NTP, 2019b)) is reeds single-cell necrosis vastgesteld in de lever bij 0.5 mg/kg lg/d, met een grote toename in respons bij 5 mg/kg lg/d. Vrouwelijke muizen hadden ook een grote toename in incidentie voor zowel focale/multifocale als single-cell necrose vergeleken met de controle bij 5 mg/kg lg/d. In ratten studies is geen subchronische hepatocellulaire necrose gerapporteerd in zowel vrouwelijke als mannelijke dieren in de 90-dagen studie (niet gepubliceerde DuPont-17751-1026, 2009). In de chronische 2-jaar studie werd slechts bij hogere doses hepatocellulaire necrose waargenomen (50 mg/kg lg/d voor mannetjes, 500 mg/kg lg/d voor vrouwtjes). Hoewel een chronische studie doorgaans de beste duur is voor de ontwikkeling van de levenslange RfD, blijkt uit de reproductie / ontwikkelingsstudie dat in de muis de levereffecten optreden bij een lagere doses en dat de muis het meest gevoelige species is voor dit eindpunt.

RIVM beschikte bij het beoordelen van de orale reproductie / ontwikkelingstoxiciteitsstudie uitgevoerd met muizen (DuPont-18405-1037, 2010) nog niet over de NTP studie (NTP, 2019b) zoals beoordeeld door US EPA in 2021 (beoordelingen RIVM in 2016 en 2019).

Aanvullende wetenschappelijke data over de bioaccumulatie bij de mens van HFPO-DA en het ammoniumzout GenX zou het mogelijk maken om een meer onderbouwde en accurate grenswaarde (oraal/inhalatie) af te leiden.

Immuun- en hematologische effecten:

Immuun- en hematologische effecten werden ook waargenomen bij lage doses. Volgens US EPA (US EPA, 2021a) deze eindpunten niet zo consistent waargenomen als de effecten op de lever. Volgens US EPA bestaat er ook onzekerheid over de biologische betekenis van zowel de hematologische als de immuniteits-eindpunten. De waargenomen veranderingen in albumine en A/G-ratio bij een dosering van 3 mg/kg lg/d (niet gepubliceerd: DuPont- 24447, 2008; DuPont-24459, 2008) werden beschouwd als vroege merkers van mogelijke immunotoxische effecten. Evaluatie van aanvullende immuunfunctietesten, histopathologie en immuueindpunten zoals antilichaamlevels zijn niet beschikbaar. Momenteel zijn er weinig of geen gegevens over het potentieel van GenX-chemicaliën om aspecten van de immuunfunctie te beïnvloeden die verder gaan dan de immunosuppressie (bijv. allergische reacties en auto-immuniteit).

De nadelige hematologische effecten werden inconsistent waargenomen, vooral naarmate de duur van de studie toenam. De hematologische effecten die werden waargenomen bij 3 mg/kg/dag in de 28-dagen studie (muis) werden niet waargenomen in de 90-dagen studie (muis), behalve een afname van 3% in de hemoglobine concentratie bij 5 mg/kg/dag. Er werden geen hematologische veranderingen waargenomen bij 0.1 of 0.5 mg/kg/dag in de reproductie / ontwikkelingstoxiciteitsstudie in de muis (DuPont-18405-1307, 2010).

De hematologische effecten waargenomen in de sub-chronische rattenstudie (DuPont-17751-1026, 2009) bij lage doses, werden niet waargenomen in de chronische rattenstudie (DuPont-18405-1238, 2013, gepubliceerd als (Caverly Rae et al., 2015)). Met name, dalingen in hemoglobine, hematocriet en RBC-telling die werden waargenomen bij 10 mg/kg lg/d in de sub-chronische studie, werden niet waargenomen na 12 maanden dosering in de chronische studie. De hematologische en immuun-eindpunten werden door de vele onzekerheden niet verder meegenomen voor bepaling van de POD ter ondersteuning van de afleiding van de RfD.

Serumhalfwaardetijd in de mens:

US EPA (US EPA, 2021a) bespreekt 1 studie naar de halfwaardetijd in het serum bij de mens (Clark et al., 2021). In deze studie werd van 25 werknemers van de Chemours-faciliteit in Nederland bloedmonsters genomen voor een 'off-work' weekend en van 22 werknemers werd opnieuw een bloedmonster genomen aan het begin van de volgende werkshift (72-96 uur tussen de bloednames). De bloedmonsters werden naar 2 onafhankelijke laboratorie gestuurd. HFPO-DA concentraties varieerden van onder het detectieniveau (< 0.5 µg/L) tot 25 µg/L. Monsters die op beide tijdstippen meetbare hoeveelheden HFPO-DA bevatten, werden gebruikt om een gemiddelde geschatte halfwaardetijd van 81 ± 55 uur te berekenen, uitgaande van een exponentiële vervalsnelheid (Clark et al., 2021). Het bereik was 42 tot 333 uur met een mediaan van 66 uur. Serum van achttien van de tweeëntwintig werknemers bevatte HFPO-DA op detecteerbare niveaus (d.w.z. op of boven de detectiegrens) op beide tijdstippen. Volgens US EPA is deze informatie niet betrouwbaar genoeg, en heeft US EPA de gegevens over de menselijke halfwaardetijd niet gebruikt om een op gegevens gebaseerde DAF te schatten.

De studies die bestudeerd zijn door RIVM (Beekman et al., 2016; Rutgers & et al., 2019) zijn ook allemaal bestudeerd door US EPA (US EPA, 2021a). Daarbij had US EPA ook inzage in een herevaluatie door NTP PWG Pathology (NTP, 2019b) van de Dupont-18405-1037 (2010) studie. US EPA heeft ook nog gebruik gemaakt van de wetenschappelijke literatuur (tot en met 2021) om hun standpunt te staven, waar RIVM slechts beschikte over de wetenschappelijke literatuur tot en met 2018.

Besluit

Tabel 23: Samenvatting besproken toetsingswaarden HFPO-DA

Bron	jaar	Kritische effect / studie	PoD	PODHED	UF	TW
Primair						
US EPA (IRIS)	2021	Lever DuPont-18405-1037 (2010), herevaluatie door NTP (2019) Constellatie van leverleisis in muis Reprod/ontw studie	BMDL10 = 0.09 mg/kg lg/d (NOAEL = 0.1 mg/kg lg/d)	BMDL10 HED = 0.01mg/kg lg/d Geen chemisch-specifieke TK data, geen modellen: allometrische schaling BW3/4 toegepast, DAF = 0.14	3000	RfD 3 ng/kg lg/d
Secundair						
RIVM	2016 2019	Immunotoxiciteit DuPont-18405-1238 (2013), chronische studie, rat, oraal), = Rae et al. (2015) Verhoogde albumine en A/G ratio na 12 maanden in mannelijke rat	NOAEL = 0.1 mg/kg lg/d	Corr. NOAEC inhalatie = 0.087 mg/m ³ Allometrische schaling, ECHA richtsnoer (2012)	1188 4752	Tentative TDI (inh) 73 ng/m ³ Tentative TDI (oraal) 21 ng/kg lg/d
NC DHHC	2018	Lever DuPont-24459 (2008), DuPont-18405-1037 (2010), Single-cell necrose in muis 28-d studie, Reprod/ontw studie	NOAEL = 0.1 mg/kg lg/d	BMDL1SD HED = 0.0084 mg/kg lg/d DAF = 0.0012 Huang et al. (2019); Xu et al. (2020)	1000	RfD 100 ng/kg lg/d

US EPA (US EPA, 2021a) heeft de meest recente afleiding en is bovendien een primaire bron die beschikte over meer gedetailleerde data.

Voorstel GAW voor niet-carcinogene effecten voor inhaleerbaar HFPO-DA / ammoniumzout GenX: basis vertrekkend uit chronische orale RfD (US EPA, 2021a). Chronische orale RfD = 3 ng/kg lg/d (US EPA, 2021a).

3.4.6 Conclusie non-carcinogene GAW

Vertrekpunt: chronische orale RfD = 3 ng/kg lg/d (US EPA, 2021a)

Aangezien er nog geen referentiedosis is afgeleid voor een chronische toelaatbare concentratie in de lucht (deze werd niet afgeleid door US EPA, er werd ook geen reden gegeven door US EPA, maar er zijn ook geen inhalatiestudies voorhanden) wordt een omrekening naar een inhalatie equivalent voorgesteld.

Zoals reeds aangehaald zijn de beschikbare herhaalde toediening toxiciteitsstudies via orale blootstelling gebeurd. Voor de omrekening naar een inhalatie equivalent werden hierbij de volgende veronderstellingen in overweging genomen:

- Vergelijkbare PFAS distributie percentages in dezelfde doelwitsystemen/organen.
- Absorptie-effiëntie oraal/inhalatie: geen aanpassing doorgevoerd.
- Geen contra-indicatie voor route-naar-route extrapolatie.

Omrekening naar inhalatie equivalent: volgens ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8, (ECHA, 2012), Allocatiefactor lucht: 20%

- Volwassene: lichaamsgewicht = 70 kg, inhalatie volume = 20 m³/dag
- Kind (6-11j): lichaamsgewicht = 30 kg, inhalatie volume = 13 m³/dag

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20% komen we tot een inhalatoire grenswaarde van 2.1 ng/m³ voor HPFO-DA en het ammoniumzout GenX (Cas# 13252-13-6 en Cas# 62037-80-3) voor een volwassene.

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20% komen we tot een inhalatoire grenswaarde van 1.4 ng/m³ voor HPFO-DA en het ammoniumzout GenX (Cas# 13252-13-6 en Cas# 62037-80-3) voor een kind (6-11j).

CONCLUSIE

- GAW (lucht) HFPO-DA / ammoniumzout GenX, volwassene = 2.1 ng/m³
- GAW (lucht) HFPO-DA / ammoniumzout GenX, kind (6-11j) = 1.4 ng/m³

3.5 6:2 FTS - Rapportage selectie / afleiding toetsingswaarde

Soort screening	
Diepte selectie	Diepte evaluatie werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (o.a. bepalen gezondheidkundige toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht – luchtbeleid – ontwikkeling normenkader)

3.5.1 Algemene informatie

Naam van de stof	6:2 FTS = 6:2 fluorotelomer sulfonic acid, = 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctanesulphonic acid, perfluorohexylethyl sulfonic acid, C ₈ H ₅ F ₁₃ O ₃ S en kalium zout en ammonium zout
CAS nummer	27619-97-2, 59587-38-1 (kalium zout), 59587-39-2 (ammonium zout)
Datum van deze selectie van GAW ²⁸	5 juni 2023
Naam/dienst van de uitvoerder	Hadewych Van Hooren/ARCHE Consulting
Route en duur van de blootstelling	Inhalatie, chronische blootstelling
Context van gebruik van de TW	Opdracht: Ontwikkeling normenkader. "Bepalen van toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie". De doelstelling van deze opdracht bestaat erin toetsingswaarden voor een select aantal PFAS verbindingen in lucht en depositie te bepalen waarbij rekening wordt gehouden met verschillende aspecten zoals vb. haalbaarheid en gezondheidsaspect. De afgeleide toetsingswaarden kunnen gebruikt worden bij het evalueren van gemeten concentraties, bij de opmaak van vergunningsvoorwaarden, in MER richtlijnenboeken en/of de VLAREM milieuregelgeving. Voor 6:2 FTS: enkel omgevingslucht.

3.5.2 Classificatie van carcinogeniteit

Agentschap	Info opzoeken	Datum	Classificatie carcinogeniteit	Link met gevonden info
IARC	https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications te openen in Chrome	-	Laatste update 2022/09/07: 'no matching records found'. Komt niet voor in de lijst.	
US EPA	http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm https://iris.epa.gov/AdvancedSearch/	-	Geen data voor deze stof.	
EU GHS	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database ⁽²⁹⁾	-	CLP: Geen resultaten (31/05/2023). Er is nog geen geharmoniseerde CLP classificatie beschikbaar voor deze stof. Er is ook geen gemelde classificatie voor carcinogeniteit.	https://echa.europa.eu/da/substance-information/-/substanceinfo/100.044.149
NTP	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html ⁽³⁰⁾	-	15th ROC (21/12/2021): Komt niet voor in de lijst	

²⁸ Zo kan iemand die later jouw rapporteringssjabloon wenst te gebruiken, zien hoe lang het geleden is dat je de selectie maakte.

²⁹ Onder « further information » : « registered substances » aanklikken. => Bij substance identity : stofnaam of CAS-nr ingeven en dan onderaan op search klikken => Je krijgt daaronder een lijst met documenten waarin info over de stof => In die lijst op de naam van de stof klikken die je zoekt (staat in vet) => Je krijgt « substance information » en onderaan kan je doorklikken op C&L inventory (of op oogje rechts klikken) => Geeft overzicht « summary of classification and labelling » => Indien carcinogene eigenschappen, staat dit in samengevatte gevaarsklassen onder « classification », anders niet.

³⁰ dan rechts: report carcinogens => dan 14th report => dan onderaan Roc table of contents => dan substances listed => dan substances profiles

Conclusie: Geen classificatie voor carcinogeniciteit

6:2 FTS komt niet voor in IARC, de stoffenlijst van EU-GHS (bijlage VI van CLP) en de NTP-ROC (15^{de}) lijst. 6:2 FTS is niet beoordeeld door US EPA (IRIS programma).

Bijgevolg wordt in de volgende diepte-analyse enkel rekening gehouden met niet-carcinogene effecten.

NIET CARCINOGEEN, dus TW selecteren voor non-carcinogene effecten

3.5.3 Toetsingswaarde selectie voor non-carcinogene effecten – standard selectieprocedure

NIET CARCINOGENE EFFECTEN				
PRIMAIRE BRONNEN				
Agentschap	WHO	US EPA IRIS	EFSA³¹	ATSDR
Opzoeken info:	Inhalatie: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agq/en/ : NEE https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health : NEE http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf : NEE http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants : NEE oraal: https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water : NEE	www.epa.gov/iris : NO https://www.epa.gov/system/files/document/2022-01/dwtable2018.pdf : NEE https://www.epa.gov/dwa/drinking-water-health-advisories-has : NEE , https://www.epa.gov/system/files/document/2022-06/technical-factsheet-four-pfas.pdf	http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/contaminantsfoodfeed (! EFSA is moeilijk raadpleegbaar want geen goede lijsten/overzichten. Vaak via google: stof + EFSA ingeven). : NEE http://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/openfoodtox (wordt regelmatig aangevuld door EFSA, maar hier zit niet altijd de meest recente informatie in, dus best checken met zoekfunctie op website EFSA) : NEE	https://wwwn.cdc.gov/TSP/MRLS/mrlsListing.aspx : NEE https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/docs/index.html : NEE https://atsdr.cdc.gov/pfas/resources/mrl-pfas.html : NEE

³¹ if oral route is the relevant route of exposure

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

	https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/water-safety-and-quality/drinking-water-quality-guidelines : NEE (Guidelines for drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first and second addenda. 21 March 2022) https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water/per-and-polyfluoroalkyl-substances : NEE https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/ : NEE	https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas : NEE https://www.epa.gov/pesticides/updated-list-human-health-benchmarks-pesticides-drinking-water-available (pesticiden): NEE (2021 update)		
Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites): http://www.inchem.org/ http://www.iter.tera.org/ https://substances.ineris.fr/fr/				
Datum TW				
Naam datum sleutelstudie ³²				
Speciatie ³³				
Route en duur				
Naam TW ³⁴				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW ³⁵				
Eenheid TW				

³² date and name of key study to complete in case of absence of recent (< 10 years old) RV, while recent secondary sources are available

³³ mention speciation if for various species, different RV are applicable (e.g. Cr3+ versus Cr6+)

³⁴ name of the reference value in the original sources. (for example: RfC (reference concentration))

³⁵ health-based Reference value (AQG, TDI, RfD, MRL,...)

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Bron of hyperlink.				https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf : not included
////////////////////////////////////				
Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 1) <input type="checkbox"/> Niet van toepassing omdat recente primaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	Cal-EPA OEHHA	Anses	Health Canada	US EPA PPRTV
Opzoeken info:	http://oehha.ca.gov/air/allrels.html : NEE http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp : NEE drinkwater: https://oehha.ca.gov/water/chemicals): NEE	https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-reference-vtr : NEE https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses : NEE	http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php/ : NEE https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living.html : NEE https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/contaminated-sites/federal-contaminated-site-risk-assessment-canada-part-health-canada-toxicological-reference-values-trvs-chemical-specific-factors-version-2-0.html (rapport elektronisch aan te vragen): NEE drinkwater: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/water-quality/guidelines-canadian-drinking-water-quality-summary-table.html	(! Enkel indien geen definitieve TW) http://hhpprtv.ornl.gov/

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites): http://www.inchem.org/ http://www.iter.tera.org/ https://substances.ineris.fr/fr/				
Datum TW		19/01/2016		
Naam + datum sleutelstudie ⁵		-		
Speciatie ⁶		-		
Route en duur		-		
Naam TW ⁷		MTC tap (maximum tolerable concentration in consumer's tap-drinking water)		
Kritisch eindpunt		-		
Waarde TW ⁸		2.5		
Eenheid TW		µg/L		
Bron of hyperlink.		https://www.anses.fr/en/system/files/EAUX_2012sa0235EN.pdf https://www.anses.fr/en/system/files/EAUX_2015SA0176EN.pdf		
Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 2)				
Agentschap	TCEQ	NHMRC Australia	Ministry of Health New Zealand	RIVM
Opzoeken info:	https://www.tceq.texas.gov/toxicology/dsd/final : NEE https://www.tceq.texas.gov : NEE https://www.ncdhhs.gov : NEE	drinkwater: https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines#block-views-block-file-attachments-content-block-1 : updated Sept.2022, not included, NEE	drinkwater: http://www.health.govt.nz/publication/guidelines-drinking-water-quality-management-new-zealand NEE	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf : NEE http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf : NEE https://www.rivm.nl/publicatieoverzicht : NEE

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites):				
		http://www.iter.tera.org/	https://substances.ineris.fr/fr/	http://www.inchem.org/
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie ⁵				
Speciatie ⁶				
Route en duur				
Naam TW ⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW ⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				
////////////////////////////////////// TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 1 – niet limitatieve lijst) <input type="checkbox"/> Niet van toepassing omdat recente primaire/secundaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	RIVM (MTR en VR)	DEFRA (UK)	German Indoor Air Quality Guidelines	French Indoor Air Quality Guidelines (ANSES)
Opzoeken info:	http://www.rivm.nl/rvs/Normen : NEE	https://www.gov.uk/government/organisations/department-for-environment-food-rural-affairs : NEE	http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-committee-on-indoor-guide-values : NEE	https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs : NEE
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie ⁵				
Speciatie ⁶				
Route en duur				
Naam TW ⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW ⁸				
Eenheid TW				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Bron of hyperlink.			https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2022-03-02_texte_13-2022_best-available-techniques-pfos-substitution.pdf	
TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 2 – niet limitatieve lijst)				
Agentschap	INDEX project	New Zealand Ambient Air quality Guidelines	DWI (drinking water inspectorate)	EU LCI
Opzoeken info:	http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf : NEE	https://www.mfe.govt.nz/air/air-guidance-and-wood-burners/ambient-air-quality-guidelines : NEE	http://www.dwi.gov.uk/index.htm : NEE	https://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en : NEE https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC83683/eca%20report%2029_final.pdf : NEE
Datum TW				
Naam datum sleutelstudie ⁵				
Speciatie ⁶				
Route en duur				
Naam TW ⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW ⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				
////////////////////////////////////				
TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 3 – niet limitatieve lijst)				
Agentschap	ADEQ	CSWAB		
Opzoeken info:	https://www.adeq.state.ar.us	https://cswab.org		
Datum TW				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Naam datum sleutelstudie⁵				
Speciatie⁶				
Route en duur				
Naam TW⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.	https://www.adeq.state.ar.us/downloads/WebDatabases/PermitsOnline/NPDES/PermitInformation/AR0037770_Emails%20and%20Info%20-%20PFAS%20Temporary%20Pretreatment%20System_20210211.pdf	https://cswab.org/wp-content/uploads/2019/11/6-2-FTS-Summary-Toxicology-Technical-Support-Documents-NASF-March-2019.pdf		
////////////////////////////////////				
QUATERNAIRE BRONNEN : enkel indien in primaire, secundaire en tertiaire bronnen geen relevante info ³⁶				
Opzoeken info:	https://www.echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances : JA DNEL voor bevolking & relevante blootstellingsroute, laagste waarde (systemisch/ lokaal) selecteren. Indien afleiding beschikbaar en van goede kwaliteit (pivotal study, assessment factor): DNEL kan als proxy gebruikt worden. Indien niet kan overwogen worden om andere assessment factoren op het PoD toe te passen. (eventuele) extra factor toepassen op basis van expertenoordeel om de DNEL te converteren naar een gezondheidskundige toetsingswaarde equivalent	https://www.werk.belgie.be/nl/onderzoeksprojecten/2019-gegevensbank-met-beroepsmatige-blootstellingsgrenswaarden-belgie-en-de http://www.werk.belgie.be/defaultTab.aspx?id=616 : NEE Threshold Limit Values, voor de algemene bevolking: 1/10e van de TLV voor niet carcinogenen		
Datum TW	Last update: 13/12/2022			
Naam datum sleutelstudie⁵	Gecombineerde studie herhaalde toediening met reproductie- / ontwikkelingstoxiciteitsscreening (oecd 422): Triskelion, 2018			
Speciatie⁶	6:2 FTS			

³⁶ sources with 'building blocks' to derive health-based reference values

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Route en duur	Herhaalde toediening studie, subchronisch (90-dagen), oraal (maagsonde), rat	
Naam TW⁷	DNEL inhalatie, systemische effecten, werknemer	
Kritisch eindpunt	Nier: histopathologie, ,milde tot matige (multi)focale tubulaire dilatatie, mannelijke dieren	
Waarde TW⁸	1.08	
Eenheid TW	mg/m ³	
Bron of hyperlink.	https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/24637/7/6/1	

Resultaat:

NIET CARCINOGENE EFFECTEN:

Primaire bronnen

Er zijn geen primaire bronnen die een grondige toxicologische evaluatie hebben uitgevoerd voor 6:2 FTS.

Secundaire bronnen

Er zijn geen secundaire bronnen die een grondige toxicologische evaluatie hebben uitgevoerd voor 6:2 FTS.

ANSES (ANSES, 2012, 2016) heeft wel een opinie geschreven betreffende de aanvraag van een vergunning voor het gebruik van 6:2FTS en het kaliumzout bij de vervaardiging van organische materialen die bestemd zijn om in contact te komen met drinkwater.

Het water expert comité (CES) stelde dat hoewel de negatieve resultaten van Comet assay concluderen dat 6:2FTS in vivo niet genotoxisch is, een 28 dagen orale studie niet aanvaardbaar is voor het vaststellen van een maximaal toelaatbare concentratie (MTCtap) van meer dan 2,5 µg/l (de drempel waaronder alleen genotoxiciteitsonderzoeken verplicht zijn om de stof te beoordelen).

Tertiaire bronnen

Er zijn enkele tertiaire bronnen die een toxicologische evaluatie hebben uitgevoerd voor 6:2 FTS.

De 'National Association for Surface Finishing' (NASF) heeft een diepgaandere technische toxicologische beoordeling van 6:2FTS uitgevoerd (NASF, 2019) vertrekkende vanuit de data aangeleverd in het REACH registratiedossier van 2018. NASF heeft geen grenswaarden afgeleid. De 'Division of Environmental Quality' van de 'Arkansas Department of Energy and Environment (ADEQ AR US) heeft in 2021 verwezen naar (NASF, 2019), maar geen afleidingen gedaan (ADEQ AR US, 2021).

De Duitse milieudienst, Umwelt Bundesamt (UBA), heeft in 2022 een rapport gepubliceerd in verband met de beste beschikbare technieken voor PFOS vervanging (UBA, 2022). In dit rapport (p 91) worden ook de tekortkomingen van eerdere toxicologische studies en wettelijke regelgeving i.v.m. 6:2FTS besproken. UBA verwijst daarvoor naar het REACH registratiedossier van 2019. UBA heeft echter geen toxicologische evaluatie gemaakt.

Quaternaire bronnen

Er is een ECHA registratiedossier voor 6:2FTS beschikbaar.

CARCINOGENE EFFECTEN:

Niet van toepassing, niet als carcinogeen geclassificeerd.

3.5.4 Bespreking gevonden informatie

PRIMAIRE BRONNEN

Er zijn geen primaire bronnen die een grondige toxicologische evaluatie hebben uitgevoerd voor 6:2 FTS.

SECUNDAIRE BRONNEN

ANSES (ANSES, 2012, 2016)

De 'French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety' heeft een opinie gepubliceerd betreffende de aanvraag van een vergunning voor het gebruik van 6:2F7S en het kaliumzout bij de vervaardiging van organische materialen die bestemd zijn om in contact te komen met drinkwater. De beschikbare in vitro toxiciteitsstudies (betrouwbare Genmutatie in bacteriën OECD 471 studie uitgevoerd in 2002, betrouwbare chromosomale aberratie in zoogdiercellen OECD 473 studie uitgevoerd in 2007) werden besproken. De Ames test duidde op een gebrek aan mutageen potentieel op het bacteriële systeem. De resultaten van de in vitro test voor chromosomale afwijkingen in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO), zowel met als zonder metabole activatie uitgevoerd, toonden een duidelijke genotoxisch potentieel aan na een korte behandelingstijd op dit celsysteem, met de inductie van overwegend structurele chromosomale afwijkingen. Dit effect werd niet gevonden na een lange behandelingsperiode zonder metabole activatie, ook al was de geteste maximale dosis zeer vergelijkbaar (respectievelijk 300 en 250 µg/ml voor 4 en 20 uur behandeling) en wordt de test met een langere duur als gevoeliger beschouwd. Er werd geoordeeld dat door de aanzienlijke clastogene activiteit die na een korte behandelingsduur werd aangetoond, een plaatselijk in vivo genotoxisch effect niet kan worden uitgesloten.

Verder werden ook in vivo studies besproken, onder meer een in vivo chromosomale aberratie gekoppeld aan een micronucleustest (ICR muis, 1 orale toediening tot 2000 mg/kg bw, volgens de meeste aanbevelingen van OECD 474 en 475, 2007). Het beenmerg werd bereikt. Er werd geen statistisch significante toename van het aantal micronucleaire cellen, of van het aantal numerieke en structurele chromosomale afwijkingen in "ICR" muizenbeenmerg veroorzaakt. Er werden echter uitwisselingen van het chromatidetype waargenomen bij de mannelijke groepen die werden behandeld met 500 en 2000 mg/kg bw. Deze clastogene effecten die overeenkomen met een dubbele genetische gebeurtenis (breuk en herschikking) moeten als biologisch significant worden beschouwd en een systemisch effect kan niet volledig worden uitgesloten.

Een tweede in vivo studie, de in vivo ongeplande DNA-synthesetest, UDS-test (2007, volgens OECD 486, rat), veroorzaakte geen ongeplande DNA-synthese in hepatocyten van mannelijke Sprague-Dawley-ratten die oraal werden behandeld met enkelvoudige doses van 500, 1000 en 2000 mg/kg lichaamsgewicht. De systemische blootstelling kon echter niet worden aangetoond en het was ook niet mogelijk om enig proliferatief effect aan te tonen. De relevantie en het gewicht van deze tweedelijnstestis ook zwak.

Er werd aanvullend een in vivo alkaline Comet test gevraagd. Het test protocol werd goedgekeurd. Deze GLP studie (2015), volgens OECD 489 (2014), werd uitgevoerd op lever en maag via orale weg met mannelijke ratten (hoogste dosis 2000 mg/kg lg/d, 2 dagelijkse behandelingen met tussenpozen van 21u, dosisvolume 10 ml/kg bw). In de lever en de maag werd geen statistisch significante toename van de snelheid van DNA-fragmentatie waargenomen (doses van 2000, 1000 en 500 mg/kg/dag (x2)). De hoeveelheden DNA aanwezig in de staart, of staartintensiteit, en de olijfstaaftmomentpercentages waren vergelijkbaar met de negatieve controles en van dezelfde orde van grootte als de waarden van de historische controles. Conclusie, 6:2F7S heeft geen genotoxische activiteit in beide organen.

Bijkomend werd ook een oudere algemene toxiciteitstudie beoordeeld (28-dagen volgens OECD 407, oraal, rat, 1999). De NOAEL werd vastgesteld op 15 mg/kg lg/d (LOAEL 50 mg/kg lg/d, histopathologie nieren).

Het water expert comité (CES) stelde dat hoewel de negatieve resultaten van Comet assay concluderen dat 6:2FTS in vivo niet genotoxisch is, een 28 dagen orale study niet aanvaardbaar is voor het vaststellen van een maximaal toelaatbare concentratie (MTC_{tap}) van meer dan 2,5 µg/l (de drempel waaronder alleen genotoxiciteitsonderzoeken verplicht zijn om de stof te beoordelen).

TERTIAIRE BRONNEN

NASF (NASF, 2019)

De 'National Association for Surface Finishing' (NASF) heeft een diepgaandere technische toxicologische beoordeling van 6:2FTS uitgevoerd vertrekkende vanuit de data aangeleverd in het REACH registratiedossier van 2018 en open literatuur studies.

Tabel 24: Beschikbare 6:2FTS toxiciteitstudies (NASF, 2019)

Study	Main conclusion	Reference
Genotoxicity Studies		
OECD 471 - Bacterial reverse mutation assay	* 6:2 FTS is not mutagenic	ECHA
OECD 473 - In vitro mammalian chromosome aberration test in CHO cells	* 6:2 FTS-related chromosomal aberrations were not observed	ECHA
OECD 474 - Mammalian erythrocyte micronucleus test	* 6:2 FTS did not induce micronucleus formation	ECHA
OECD 475 - Mammalian bone marrow chromosome aberration test	* 6:2 FTS did not induce chromosomal aberrations	ECHA
OECD 486 - Unscheduled DNA synthesis (UDS) test with mammalian liver cells in vivo	* 6:2 FTS did not induce unscheduled DNA synthesis	ECHA
OECD 489 - In vivo mammalian alkaline comet assay	* 6:2 FTS did not induce DNA damage in vivo	ECHA
Mammalian Toxicology Studies¹		
OECD 429 - Skin sensitization (local lymph node assay) - conducted with mice	* 6:2 FTS is not a dermal sensitizer	ECHA
OECD 435 - In vitro membrane barrier test method for skin corrosion	* 6:2 FTS is irritating to skin * 6:2 FTS is classified as skin corrosive Category 1A with the accompanying hazard statement (H314) "Causes severe skin burns and eye damage."	ECHA
In vivo (rabbit) skin irritation test	* 6:2 FTS is not irritating to the skin	Buck, 2015
OECD 402 - Acute (single dose) dermal toxicity - conducted with Sprague Dawley rats	* 6:2 FTS is not acutely toxic via the dermal exposure route	ECHA
OECD 420 - Acute (single dose) oral toxicity - fixed dose procedure - conducted with Wistar rats	* The oral LD50 is >300, but less than 2,000 mg/kg 6:2 FTS * 6:2 FTS is classified as GHS Category 4, with the hazard statement (H302) "Harmful if swallowed."	ECHA
14-Day oral dose range finding study with Wistar rats	* Kidney toxicity observed (i.e., increased kidney weight, altered creatinine and urea levels)	ECHA
OECD 422 - Combined repeated dose (90-day) toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test - conducted with Wistar rats	* 6:2 FTS is not a reproductive or developmental toxicant * Kidney toxicity observed (i.e., elevated urea levels, increased incidence of multi-focal tubular dilation in male and female kidneys)	ECHA
28-Day subchronic study with CD1 mice (only 1 dose used; 5 mg/kg-day)	* Exposure to 6:2 FTS (ammonium salt) was associated with liver toxicity (i.e., increased liver weight, increased incidence of necrosis, hepatocellular hypertrophy)	Sheng et al. (2017)

Gezamenlijke resultaten van Sheng et al. (Sheng et al., 2017) en ECHA (dossier 2018, 14-dagen studie naar dosisbereik, 90-dagen/OECD 422 studie) geven aan dat 6:2 FTS nier- en levertoxiciteit kan veroorzaken bij hoge dosis blootgestelde knaagdiermodellen. Uit de resultaten van de OECD422 studie (uitgevoerd 2016/2017, rapport 2018) blijkt ook dat 6:2FTS geen reproductieve of ontwikkelingstoxische stof is bij doses tot 45 mg/kg lg/d (hoogst geteste dosis). 6:2 FTS kan huidirritatie veroorzaken, maar geen huid overgevoeligheid. Daarnaast is 6:2FTS geclassificeerd als irriterend voor de ogen.

Eén in vivo toxico-kinetiek studie en één in vitro metabolisme studie zijn vermeld in het REACH-registratiedossier voor 6:2 FTS. Er worden echter minimale onderzoeksdetails verstrekt (ECHA, dossier 2018). Voor de toxico-kinetische studie werden twee enkele doses van 6:2 FTS toegediend (doseringsniveaus en getest species niet gerapporteerd) en vervolgens werden vet-, lever-, plasma- en urinemonsters verzameld om de distributie en uitscheiding van 6:2FTS te onderzoeken. Vet-tot-plasmaverhoudingen konden niet worden berekend voor vrouwelijke dieren, terwijl de verhoudingen <0,1 (lage dosis) tot 0,1 (hoge dosis) waren voor mannelijke dieren wat aangeeft dat 6:2 FTS zich niet ophoopt in vet. Evenzo konden de verhoudingen tussen lever en plasma niet worden bepaald voor vrouwtjes, terwijl de verhoudingen 3,0 (lage dosis) tot 3,1 (hoge dosis) waren voor mannetjes, wat wijst op een verdeling van 6:2 FTS naar de lever. 65-68% van de toegediende dosis van 6:2 FTS werd 96 uur na toediening in de urine teruggevonden en de eliminatiehalfwaardetijden varieerden van 20,9 tot 23,8 uur.

Er zijn twee in vitro studies uitgevoerd naar het metabolisme van 6:2 FTS. In de eerste werd 6:2 FTS geïncubeerd met S9-microsomen van mannelijke rattenlever gedurende 2 uur. Er werd geen metabolisme van 6:2 FTS gedetecteerd (ECHA, dossier 2018).

In een tweede onderzoek werd 6:2 FTS gedurende 2 uur geïncubeerd met hepatocyten van regenboogforel; er werd geen metabolisme van 6:2 FTS gedetecteerd (Hoke et al., 2015). Volgens NASF dienen de in vitro resultaten nog te worden bevestigd met in vivo studies.

Humane data: 6:2 FTS kan de placenta passeren, wat resulteert in blootstelling van de foetus. Een studie heeft aangetoond dat 6:2 FTS de placenta kan passeren, wat resulteert in blootstelling aan de zich ontwikkelende foetus (Yang et al., 2016). In deze studie werd 6:2 FTS gemeten in gepaard moeder- en navelstrengserum van 50 Chinese moeders. De frequentie van detectie en gemiddelde serumspiegels van 6:2 FTS waren vergelijkbaar voor maternaal en navelstrengserum, en de mediane placenta-transferratio was 1,2:1, wat aangeeft dat 6:2 FTS vrij de placenta kan passeren.

ADEQ AR US (ADEQ AR US, 2021)

De 'Division of Environmental Quality' van de 'Arkansas Department of Energy and Environment (ADEQ AR US) heeft in 2021 ook verwezen naar (NASF, 2019) en (Hoke et al., 2015), maar geen verdere afleidingen gedaan.

UBA (UBA, 2022)

De Duitse milieudienst, Umwelt Bundesamt (UBA), heeft in 2022 een rapport gepubliceerd in verband met de beste beschikbare technieken voor PFOS vervanging (UBA, 2022). In dit rapport (p 91) worden ook de tekortkomingen van eerdere toxicologische studies en wettelijke regelgeving i.v.m. 6:2 FTS besproken. UBA verwijst daarvoor naar het REACH registratiedossier (update 2019). Met hun woorden: In het REACH-registratiedossier van 6:2 FTS zijn tot nu toe geen studies aangeleverd om kanker, verstoring van het endocriene systeem, immuunsysteem of zenuwstelsel te beoordelen, hoewel experimentele en epidemiologische gegevens schade aan het immuunsysteem aantonen bij lage PFAS niveaus als het meest gevoelige eindpunt (Grandjean, 2018; NASF, 2019). Schade aan hersenontwikkeling is niet onderzocht, wat ook een van de meest gevoelige eindpunten is (Grandjean & Landrigan, 2014). UBA heeft verder geen toxicologische evaluatie gemaakt.

QUATERNAIRE BRONNEN

ECHA REGISTRATIE DOSSIER, beoordeeld Juni 2023 (ECHA, 2023a):

<https://echa.europa.eu/da/registration-dossier/-/registered-dossier/24637/7/6/1>

Er is een ECHA registratiedossier voor 6:2 FTS (Cas# 27619-97-2, 6:2 fluorotelomer sulfonic acid, C₈H₅F₁₃O₃S, MW 428.17, Vp = 1.96 Pa bij 20°C, wateroplosbaarheid 658 g/L bij 20°C) beschikbaar. De eerste publicatie dateert van 16 mei 2018 en de laatst aanpassing is gebeurd op 27 september 2019. Er is een zelf-classificatie voor doelwitorgaan toxiciteit na herhaalde blootstelling, namelijk STOT-RE 2 (nier). Deze classificatie is gebaseerd op de resultaten van een OECD422 studie (gecombineerde herhaalde toediening orale toxiciteitsstudie met een screening voor reproductieve/ontwikkelingstoxiciteit) uitgevoerd in de rat (uitgevoerd in de periode 2016/2017, rapport 2018, Reliability 1, GLP) met het kaliumzout (cas nr. 59587-38-1). In deze studie werden Wistar ratten (n = 12/geslachtgroep) blootgesteld aan 0, 5, 15, 45 mg/kg lg/d 6:2 FTS via maagsonde gedurende 90 dagen. De toediening van 6:2 FTS had geen effect op mortaliteit, voedselconsumptie of gedrag. Er werden geen grove pathologische of neoplastische histopathologische bevindingen gerapporteerd bij welke dosis dan ook (beide geslachten). Een behandeling gerelateerde verminderde gewichtstoename werd waargenomen bij zowel mannetjes als vrouwtjes bij de hoogste toegediende dosis (45 mg/kg lg/d).

Er werden ook klinische tekenen van toxiciteit waargenomen: effecten op de huid (dun haar, korstvorming), oog (blefarospasme bij een lage dosis mannelijke rat) en het ademhalingssysteem (snuffelende ademhaling bij twee hoge dosis mannelijke ratten); vanwege de lage incidentie en verspreiding werden deze effecten door de auteurs van de studie niet als behandelingsgerelateerd beschouwd. Er werden hematologische bevindingen gerapporteerd, waaronder verminderde monocytën bij mannelijke ratten (enkel bij 5 mg/kg lg/d); deze effecten werden echter niet als behandelingsgerelateerd beschouwd, aangezien ze niet dosisafhankelijk optraden. De gemiddelde serumspiegels van eiwit en albumine waren licht verlaagd bij mannelijke ratten (5 en 45 mg/kg lg/d, maar niet 15 mg/kg lg/d); deze effecten traden niet dosisafhankelijk op en werden niet als behandelingsgerelateerd beschouwd. Er werd een dosisafhankelijke verhoging van de ureumspiegels gemeld bij mannelijke ratten die een hoge dosis hadden gekregen, en dit werd beschouwd als behandelingsgerelateerd. Bijkomende tekenen van niertoxiciteit werden ook gemeld, en deze effecten waren meer uitgesproken bij mannelijke ratten. Deze effecten omvatten een verhoogd niergewicht bij lage en hoge doses mannelijke ratten en milde tot matige multifocale tubulaire dilatatie in de nieren van hoge doses mannelijke (5/12) en vrouwelijke (1/12) ratten.

De NOAEL voor niertoxiciteit is 15 mg/kg lg/d in deze studie (mannelijke dieren, histopathologische veranderingen in de nier bij 45 mg/kg lg/d). Er werden geen nadelige effecten vastgesteld in verband met de voortplanting of ontwikkeling of endocriene organen. De niertoxiciteit werd ook al eerder vastgesteld in de 14-dagen dose-range finding studie (Wistar rat, verhoogd niergewicht, verandere creatinine- en ureumspiegels).

Verder is ook weinig gekend in verband met de toxicokinetiek en metabolisme. Het ECHA dossier vermeldt een in vitro metabolisme screening in mannelijke rat lever S9 met 2 uur incubatie (2008). Er werd geen metabolisme vastgesteld. Er is ook heel summier in vivo data (rat, eenmalige toediening, oraal via maagsonde) vermeld in het dossier. Het doel van de studie (2007) was het schatten van de snelheid en mate van eliminatie via de urine van de teststof in de urine van mannelijke ratten 96 uur na toediening. 65-68% van de 6:2 FTS werd 96 uur na een enkele sondevoeding in de urine teruggevonden. Halfwaardetijden voor uitscheiding via de urine waren respectievelijk 20,9 en 23,75 uur via NMR en LC/MS. De klaring in de mens is niet gekend.

Het ECHA registratiedossier vermeldt een DNEL (werknemer, lange termijn systemische effecten, via inhalatie) = 1.08 mg/m³.

Hiervoor werd de volgende redenering gevolgd:

- Startpunt (POD): Sleutelstudie: OECD422 studie (gecombineerde herhaalde toediening orale toxiciteitsstudie met een screening voor reproductieve/ontwikkelingstoxiciteit, rat, 2018)
- Kritische effecten: niertoxiciteit. (milde tot matige multifocale tubulaire dilatatie in de nieren van hoge doses mannelijke ratten)
- POD: NOAEL = 15 mg/kg lg/d
- Een gecorrigeerde dosis descriptor werd bepaald met gebruik van de formule:
Gecorrigeerde inhalatie NOAEC = $1/sRV_{rat} \times ABS_{oraal-rat}/ABS_{inh-humaan} \times sRV_{humaan}/wRV = [15 \text{ mg/kg lg/dag}] \times [1/1] \times [1/0.38 \text{ m}^3/\text{kg bw}] \times [6.7 \text{ m}^3/10 \text{ m}^3] = 26,5 \text{ mg/m}^3$.
- Onzekerheidsfactoren (UF):
 - UF = 1: interspecies, allometrisch
 - UF = 2.5: interspecies, andere onzekerheden = 2.5
 - UF = 5: intraspecies humaan, interindividuale verschillen in menselijke gevoeligheid
 - UF = 2: extrapolatie subchronisch naar chronisch
 - UF = 1: tekortkomingen in de toxiciteitsdatabase (geen tekortkomingen, robuuste database)
 - UF totaal = 25

PUBLIEKE PEER-REVIEWED WETENSCHAPPELIJKE LITERATUURSheng et al. (Sheng et al., 2017)

Sheng en medewerkers hebben de levertoxiciteit van 6:2 FTS (ammoniumzout, cas nr 59587-39-2) bestudeerd in mannelijke muizen (Sheng et al., 2017). Volwassen mannetjesmuizen (CD1) werden gedurende 28 dagen oraal blootgesteld aan 5 mg 6:2 FTS /kg lg/dag. Serum vetten en enzymen werden geanalyseerd (serum biochemie). 6:2 FTS werd gedetecteerd in hoge en zeer hoge niveaus in respectievelijk serum (18.52 µg/mL) en lever (194.44 µg/g), wat 3 ordes van grootte hoger was dan in de controles, hetgeen een mogelijks potentieel tot bioaccumulatie in de lever en langzame eliminatie aantoont. Blootstelling aan 6: 2 FTS resulteerde in een verhoogd levergewicht (19%, $p < 0.05$ absoluut; 22%, $p < 0.01$ relatief), verhoogde serumspiegels van aspartaattransaminase (AST, $p < 0.05$) en albumine ($p < 0.01$), en een verhoogde incidentie van hepatocellulaire hypertrofie en necrose. Behalve het verhoogde AST-niveau werden geen significante veranderingen in andere leverfunctie-indexen waargenomen. Bovendien bevestigde het gebrek aan ophoping van lipiden in de muizenlever na blootstelling aan 6:2 FTSA de matige leverbeschadiging. Het lichaamsgewicht was vergelijkbaar met dat van de controledieren. Daarnaast werd RNA-sequencing en real-time PCR-verificatie uitgevoerd om de veranderingen in genexpressie te identificeren na blootstelling aan 6:2 FTS. Er werden 217 genen opgeregeerd en 194 genen gedownreguleerd, waaronder veel ontstekings- of necrosegerelateerde genen significant veranderden. 6:2 FTS induceerde een toename in peroxisoom proliferator-geactiveerde receptor γ (PPAR γ) en verwante eiwitten, maar niet in aan het lipidenmetabolisme gerelateerde genen zoals PPAR α . Om te onderzoeken of de toename van PPAR γ -genen geassocieerd was met leverontsteking, werden cytokine niveaus gemeten in serum en lever. Na blootstelling aan 5 mg/kg lg/d 6:2 FTS gedurende 28 dagen, werden significante verhogingen van cytokine TNF α en IL-10 in zowel serum als lever, IL-1 β in serum en IL-6 in lever waargenomen, wat bevestigde dat 6:2FTS een ontstekingsreactie opwekte.

Volgens de auteurs vertoont 6:2 FTS een matige hepatotoxiciteit vergeleken met die gerapporteerd voor de legacy PFOA en PFOS: 6:2 FTS vertoont een duidelijk bioaccumulatiepotentieel en significante leveraccumulatie die verschilt van PFOA en PFOS, die wel bioaccumulatie in serum en lever vertonen in dezelfde grootte-orde. In tegenstelling tot PFOA en PFOS, waarvan is vastgesteld dat ze gewoonlijk PPAR α activeren, induceerde 6:2 FTS een toename van het PPAR γ -gen en ontstekingsgerelateerde eiwitten, maar niet in grote mate van aan het lipidenmetabolisme gerelateerde genen zoals PPAR α .

Bohannon et al. (Bohannon et al., 2023) (US Army Public Health Center)

De effecten van 6:2 FTS op de voortplanting en ontwikkeling werden bestudeerd door Bohannon et al. (Bohannon et al., 2023). In een hybride model (human-wildlife hybrid animal model) werden witvoetmuizen (*Peromyscus leucopus*) oraal via maagsonde blootgesteld aan 0, 0.2, 1, 5 of 25 mg/kg lg/dag 6:2 FTS (cas nr 27619-97-2) gedurende 112 dagen. Mannelijke en vrouwelijke muizen werden gedurende 28 opeenvolgende dagen blootgesteld aan 6:2 FTS (25/geslacht/dosis). Op studiedag 29 werden 1:1 paringsparen van dezelfde leeftijd tot stand gebracht om voortplanting en ontwikkeling te evalueren. Parende paren werden gehandhaafd tot er 12 weken waren verstreken of tot het genereren van een nest. Dieren van de ouderlijke (P) generatie werden gedurende 16 weken in totaal dagelijks gedoseerd, ongeacht of er een worp was geproduceerd. Vijf dagen voorafgaand aan euthanasie werden dieren van de P-generatie gesensibiliseerd door intraperitoneale (IP) injectie met 25% rode bloedcellen van schapen (SRBC's). De dieren van de eerste generatie (F1) werden blootgesteld aan 6:2 FTS in utero en via lactatie.

Zwangerschaps- en vruchtbaarheidsindices werden berekend en worpproductie, totale worpgrootte, levende worpgrootte, doodgeboorte, worpverlies, gemiddeld pupgewicht en ontvouwing van de oorschelp werden beoordeeld. De serumspiegels van geslachtshormonen en schildklierhormoon werden beoordeeld. Daarnaast werden ook lichaamsgewicht, histopathologie en immuunfunctie beoordeeld in deze studie. Reproductieve eindpunten waren niet significant veranderd als reactie op 6:2 FTS. Het miltgewicht nam toe bij mannelijke muizen (P-generatie: 5 mg/kg lg/d, $p < 0.05$, LOAEL). Alle andere orgaangewichten bij beide geslachten (P-generatie) werden niet beïnvloed door 6:2 FTS ($p > 0,05$), hoewel een trend zichtbaar was voor een verhoogde lever: lichaamsgewicht ratio bij aan 6:2 FTS blootgestelde dieren. De sperma-analyse was normaal. Hormonen: De schildklierhormonen, T3 en T4 serumniveaus, werden niet beïnvloed (P-generatie, beide geslachten) als ook de serumspiegels van de geslachtshormonen. De incidentie van leverpathologieën was onaangetast. Ook de histologie van thymus en milt was vergelijkbaar met de controles.

De immuunfunctie, bepaald via een plaque-forming cell (PFC)-test, was verminderd bij zowel mannelijke als vrouwelijke muizen in de 2 hoogste doses (5, 25 mg/kg lg/d: afname van de vorming van lognormaal getransformeerde PFC-tellingen, meer uitgesproken bij de mannelijke dieren).

Benchmark Dosing: Dosis-responsmodellering werd uitgevoerd met behulp van USEPA Benchmark Dose Software (BMDS) 3.2. Alle aanwezige beschikbare modellen (inclusief Bayesiaans en onbeperkt) waren geschikt. Er werd grotendeels vertrouwd op standaardinstellingen voor modelaanpassing en geautomatiseerde modelselectie. De keuze van constante versus niet-constante variantie werd beoordeeld met behulp van deskundige interpretatie en consensus van collega's om de eenvoud en pasvorm van het model in evenwicht te brengen. De geselecteerde modellen werden geschikt geacht in de geautomatiseerde modelselectie van BMDS.

Een lage benchmarkdosis (BMDL) werd berekend op basis van de verminderde PFC's vorming als het kritische effect. De BMD bleek 4.06 en 3.72 mg 6:2 FTS /kg lg/d te zijn bij respectievelijk mannelijke en vrouwelijke muizen. De BMDL₁₀ bleek 2.63 en 2.26 mg 6:2 FTS /kg lg/d te zijn bij respectievelijk mannelijke en vrouwelijke muizen (Model: Bayesian Hill).

Tabel 25: Kritische effecten in P-generatie witvoetmuizen behandeld met 6:2 FTS (tabel 3 uit (Bohannon et al., 2023))

Table 3. Critical effect in P generation white-footed mice dosed with 6:2 FTS

Critical effect	NOAEL (mg/kg-day)	LOAEL (mg/kg-day)	BMD (mg/kg-day)	BMDL ₁₀ (mg/kg-day)	BMR	Model
Decreased PFCs (males)	1.0	5.0	4.06	2.63	1 St. dev.	Bayesian Hill
Decreased PFCs (females)	1.0	5.0	3.72	2.26	1 St. dev.	Bayesian Hill

Note: LOAEL, lowest observed adverse effect level; BMDL₁₀, BMD low at 10%; BMR, benchmark response.

Conclusie van de studie: 6:2 FTS heeft een immunotoxisch potentieel met weinig bewijs van effect op voortplanting en ontwikkeling.

Zhang et al. (Zhang et al., 2023)

Het immunotoxiciteit potentieel van 6:2FTS (cas nr 27619-97-2) werd ook in een niet-knaagdieren model onderzocht. Het zebraavis model is een high-throughput-model voor testen op immunotoxiciteit.

De aangeboren immuunrespons op een acute blootstelling aan een 0.5 mg/L 6:2 FTS oplossing gedurende 3 dagen in AB wild-type zebrafish (*Danio rerio*) embryo's (2 dagen post bevruchting) werd geëvalueerd door de veranderingstrends van immuun-gerelateerde biochemische indexen en immuun-gerelateerde eiwitten te combineren (immunoassays). Daarnaast werd transcriptoom analyse gecombineerd met Gene Ontology (GO) en Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) verrijkinganalyse gebruikt om het interne mechanisme van immunotoxiciteit geïnduceerd door 6:2 FTS in zebrafish embryo's te bestuderen. Immuunindexen vertoonden significante afnames in SOD- en LZM-activiteiten, maar geen significante verandering in NO-gehalte. Andere indexen (TNOS, iNOS, ACP, AKP-activiteiten en MDA, IL-1 β , TNF- α , NF-KB, TLR4-inhoud) vertoonden allemaal significante stijgingen. Deze resultaten gaven aan dat 6:2 FTS oxidatieve stress en ontstekingsreacties in zebrafish embryo's induceerde en immunotoxiciteit vertoonde. Transcriptomics toonde consistent aan dat genen die betrokken zijn bij de MAPK-, TLR- en NOD-achtige receptorsignaleringsroutes (hsp70, hsp701, stat1b, irf3, cxcl8b, map3k8, il1b, tnfa en nfkb) significant opgereguleerd waren na 6:2 FTS-blootstelling. Deze bevindingen suggereren dat 6:2 FTS via de TLR/NOD-MAPK-route immunotoxiciteit in zebrafish embryo's kan induceren.

3.5.5 Discussie

Tabel 26: Samenvatting meest kritische toxiciteitsstudies 6:2 FTS

Samenvatting meest kritische toxiciteitstudies				
Study	Species	Kritisch effect	POD	Referentie
OECD 422, 90-dagen gecombineerd met screening op reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit, oraal, 0, 5, 15, 45 mg/kg lg/d	Rat (Wistar)	Nier: verhoogde ureamspiegels, verhoogde incidentie van multifocale tubuli dilatatie in mannelijke en vrouwelijke nier	NOAEL: 15 mg/kg lg/d	ECHA
28-dagen, oraal, 1 dosis: 5 mg/kg lg/d	Muis (CD1)	Lever: verhoogd levergewicht, verhoogde incidentie van necrose, hepatocellulaire hypertrofie	LOAEL: 5 mg/kg lg/d	Sheng et al., 2017
human-wildlife hybrid animal model (voortplantings en ontwikkelingsmodel), 112- dagen, 0, 0.2, 1, 5 of 25 mg/kg lg/d	Muis (witvoet)	Immuniteit: milt Verminderde PFC's (ook wel een trend in verhoogd levergewicht vastgesteld)	BMDL10: 2.26 mg/kg lg/d	Bohannon et al., 2023

UBA (UBA, 2022) en NASF (NASF, 2019) bespreken beiden de data aangeleverd in het ECHA registratiedossier (2018/2019) zonder afleiding van grenswaarde. ADEQ AR US (ADEQ AR US, 2021) verwijst naar (NASF, 2019). De beoordelingen uitgevoerd door ANSES (ANSES, 2012, 2016) dateren nog van de periode vooraleer de OECD 422 studie werd uitgevoerd. Er werd door ANSES terecht geconcludeerd dat de herhaalde toediening toxiciteitsdata (28-dagen studie van 1999, niertoxiciteit, NOAEL 15 mg/kg lg/d, rat, oraal) ontoereikend was voor het afleiding van grenswaarden.

Zowel UBA als NASF stellen ook terecht vast dat het REACH registratie dossier meerder tekortkomingen vertoont (met de hele PFAS problematiek in het achterhoofd). Er zijn geen studies voorhanden om kanker of verstoring van het endocriene, immuunsysteem of zenuwstelsel te beoordelen, hoewel bijvoorbeeld experimentele en epidemiologische gegevens schade aan het immuunsysteem bij lage PFAS-niveaus als het meest gevoelige eindpunt aantonen. Ontwikkelingsneurotoxiciteit is niet onderzocht, wat een van de meest gevoelige eindpunten is voor PFAS.

NASF bespreekt naast de data van het ECHA registratiedossier ook de levertoxiciteitstudie uitgevoerd met CD1 muizen door Sheng et al. (Sheng et al., 2017). NASF concludeert hierbij dat 6:2FTS zowel nier- als leverschade veroorzaakt in knaagdiermodellen. De Sheng et al. studie heeft echter beperkingen, waaronder het kleine aantal gemeten eindpunten (niertoxiciteit niet onderzocht), en er werd slechts één blootstellingsgroep in de studie opgenomen, waardoor elke dosis-responsanalyse onmogelijk is.

Interessant genoeg veroorzaakte 6:2 FTS geen duidelijke hepatotoxische effecten bij witvoet (*Peromyscus*) muizen (Bohannon et al., 2023), wat in tegenspraak is met (Sheng et al., 2017). Dit kan deels worden verklaard door het gebruik van een andere muizenstam. De significante bevinding in de Bohannon et al. studie was de verminderde vorming van PFC's als screeningsinstrument voor de immuunfunctie. Het bewijs voor immuuneffecten in deze studie kan worden versterkt door toegenomen miltgewichten bij mannelijke witvoetmuizen die zijn blootgesteld aan 5 mg/kg lg/d 6:2 FTS. Het ontbreken van een monotone respons in dit eindpunt in combinatie met een geslachts-specifieke bevinding maakt het verband tussen het miltgewicht en de dosis-respons van de PFC-assay echter moeilijker interpreteerbaar.

De resultaten suggereren dat immuuneffecten kunnen optreden bij zeer lage orale blootstellingsniveaus van 6:2 FTS, zoals blijkt uit BMD/BMDL-modellering. De 'abbreviated' BMDL voor mannelijk miltgewicht komt overeen met de NOAEL voor mannelijke PFC-respons en de 'full' BMDL voor mannelijk miltgewicht komt ongeveer overeen met de BMDL voor mannelijke PFC respons, wat enige bevestiging geeft dat de immuunrespons op weefselniveau plaatsvindt. Een biologische verklaring is niet beschikbaar.

Uit het knaagdierenonderzoek blijken de nier, de lever en het immuunsysteem het doelwit zijn van 6:2FTS toxiciteit. Uit de studies blijkt dat de muis het gevoeliger species is, waarbij de toxiciteit bij lagere dosis zichtbaar wordt. Gebruikmakend van deze recente studie data uitgevoerd met muizen, naast de regulatorische (herhaalde toediening, reproductie/ontwikkelings, OECD 422) toxiciteitsstudie uitgevoerd met ratten, wordt gebruikmakend van het voorzorgsprincipe. In de muis induceerde 6:2 FTS levertoxiciteit (verhoogd levergewicht, verhoogde incidentie van necrose, hepatocellulaire hypertrofie) bij 5 mg/kg lg/d gekoppeld aan een toename van het PPAR γ -gen en ontstekingsgerelateerde eiwitten, maar niet in grote mate van aan het lipidenmetabolisme gerelateerde genen zoals PPAR α . Daarnaast werd in een andere muizenstudie, toxiciteit van het immuunsysteem vastgesteld (verhoogd miltgewicht ook op 5 mg/kg lg/d, gekoppeld aan verminderde vorming van PFC's. De muis is trouwens het meest gebruikte diermodel voor het testen van immunotoxiciteit. De PFC-assay is een gevarenidentificatie screening Tier 1 test voor immunomodulatie. Bij experimentele en epidemiologische data werd schade aan het immuunsysteem bij lage PFAS-niveaus reeds als het meest gevoelige eindpunt aangetoond (EFSA, 2020). De structuur van 6:2FTS (een C8 lange-keten PFAS) is vergelijkbaar met die van PFOS maar de 2 C-atomen naast het sulfaatatoom zijn niet gefluoreerd. De studie met het zebra vis model bevestigt alvast het immunotoxiciteit potentieel van 6:2FTS. Gezien de complexiteit en onzekerheid met betrekking tot de mechanismen die aan de grondslag liggen van de immunotoxiciteit, dienen in het geval van PFAS, nieuwe aanpakmethodieken (NAM's) zorgvuldig te worden toegepast. Een in vivo TDAR-assay zou extra uitsluitsel kunnen geven.

Besluit

Tabel 27: Samenvatting besproken toetsingswaarden 6:2 FTS

Bron	jaar	Kritische effect / study	PoD	PODHED	UF	TW
<i>Primair, secundair, tertiair: UBA (2022), NASF (2019), ANSES (2012/2016) bespreken de studies aangeleverd in ECHA registratiedossier, maar geen afleidingen van toetsingswaarden. Sheng et al. (2017) is ook besproken door NASF (2019)</i>						
Quaternair						
ECHA registratiedossier	2018	Nier Zelfclassificatie (STOT-RE2) OECD 422 studie (screening repro/ontw), rat (Wistar), oraal, 1999 Histopathologie: milde tot matige multifocale tubulaire dilatatie, mannelijke dieren, verhoogde ureumspiegels	NOAEL = 15 mg/kg lg/d	Corr. NOAEC inhalatie = 26.5 mg/m ³ Allometrische schaling, ECHA richtsnoer (2012)	25	DNEL werknemer, systemisch, inhalatie 1.08 mg/m ³
Sheng et al. (literatuur)	2017	Lever 28-d, oraal, muis (CD1, enkel mannelijke) Verhoogd levergewicht	LOAEL = 5 mg/kg lg/d			
Bohannon et al. (literatuur)	2023	Immunotoxiciteit: milt Hybride model (human-wildlife hybrid animal model), Witvoetmuizen, oraal, 112d, voortplanting en ontwikkeling Verminderde PFC (plaque forming cells), (ook trend in verhoogd levergewicht vastgesteld) (ook verhoogd miltgewicht bij 5 mg/kg lg/d)	BMDL10 V = 2.26 mg/kg lg/d M = 2.63 mg/kg lg/d			
Zhang et al. (literatuur)	2023	Immunotoxiciteit Zebravis model Oxidatieve stress, ontstekingsreacties Via TRL/NOD-MAPK-route				
De novo						
Dit project	2023	Bohannon et al., 2023 Immunotoxiciteit	BMDL10 V = 2.26 mg/kg lg/d	Corr. BMDL10 (volw) inhalatie = 1.13 mg/m ³ Corr. BMDL10 (kind) inhalatie = 1.13 mg/m ³ Allometrische schaling, ECHA richtsnoer (2012)	5000	inh TW = 226 ng/m ³ (volwassene) inh TW = 149 ng/m ³ (kind)

Aangezien er voor 6:2FTS nog geen bestaande gezondheidkundige toetsingswaardes beschikbaar zijn (primaire, secundaire, tertiaire bronnen), wordt *de novo* een toetsingswaarde afgeleid op basis van de beschikbare data uit het ECHA registratiedossier (beoordeeld juni 2023) en de tot op heden gepubliceerde open literatuur.

3.5.6 Conclusie non-carcinogene GAW

Aangezien er voor 6:2 FTS nog geen bestaande gezondheidkundige toetsingswaardes beschikbaar zijn (primaire, secundaire, tertiaire bronnen), wordt *de novo* een toetsingswaarde afgeleid op basis van de beschikbare data uit het ECHA registratiedossier (beoordeeld juni 2023) en de tot op heden gepubliceerde open literatuur. Studies werden zowel met 6:2FTS zelf (cas nr. 27619-97-2) als met het kaliumzout (cas nr. 59587-38-1) en ammoniumzout (cas nr 59587-39-2) uitgevoerd (read-across, structureel analoog/surrogaat). Deze informatie werd bestudeerd en op basis van onderbouwde keuzes van beoordelingsfactoren en expertenbeoordeling zijn voorlopige grenswaarden voor het compartiment lucht berekend.

Afleiding voorlopige grenswaarde (inhalatie):

Er zijn geen herhaalde toediening inhalatiestudies uitgevoerd. Enkel studies via orale blootstelling zijn beschikbaar. Een omrekening naar een inhalatie equivalent wordt voorgesteld waarbij de volgende veronderstellingen in overweging zijn genomen:

- Vergelijkbare PFAS distributie percentages in dezelfde doelwitsystemen/organen.
- Absorptie-effiëntie oraal/inhalatie: geen aanpassing doorgevoerd.
- Geen contra-indicatie voor route-naar-route extrapolatie.

Omrekening naar inhalatie equivalent: volgens ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8,(ECHA, 2012)

- Volwassene: lichaamsgewicht = 70 kg, inhalatie volume = 20 m³/dag
- Kind (6-11j): lichaamsgewicht = 30 kg, inhalatie volume = 13 m³/dag

Voor de afleiding van de inhalatoire grenswaarde werd de volgende redenering gevolgd:

- Startpunt (POD): Sleutelstudies: herhaalde toediening 112-dagen studie / screening reproductiviteit/ontwikkelingsstudie, oral gavage, muis (Bohannon et al., 2023)
- Kritische effecten: immuniteit (milt).
- POD: BMDL = 2.26 mg/kg Ig/d (verminderde PFC's)
- Gecorrigeerde dosis descriptor:
- ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8 (ECHA, 2012): Om de orale BMDL om te zetten in BMDL voor inhalatie, werd een standaard ademhalingsvolume van de muis gebruikt dat overeenkomt met de dagelijkse duur van de blootstelling van de mens (sRVmuis: 2 m³/kg bw/24 uur). Deze sRVmuis geldt voor een volwassene van 70 kg, met een ademhalingsvolume van 20m³/24 uur en bevat een allometrische schalingsfactor 7 (algemene bevolking: 20 x 7 / 70 = 2). Bij de route-naar-route-extrapolatie is een extra factor voor het verschil van absorptie tussen oraal/inhalatie vereist. De orale absorptie en absorptie via ademhaling is niet gekend. Beschikbare informatie van vergelijkbare verbindingen (o.a. PFOA) toont de absorptie via inhalatie aan, maar er wordt nergens een absorptiepercentage vermeld. Er wordt, overeenkomstig het REACH-richtsnoer, een default waarde van 100% toegepast voor beide blootstellingswegen. Dit wordt verder gerechtvaardigd door de afwezigheid van metabolisme, waaruit blijkt dat first-pass-effecten niet relevant zijn.
- De gecorrigeerde dosis descriptor voor inhalatie wordt bepaald met behulp van de volgende vergelijking:

- Gecorrigeerde inhalatie BMDL = $1/sRV_{\text{muis}} \times ABS_{\text{Soraal-rat}}/ABS_{\text{Sinh-muis}} \times ABS_{\text{Sinh-muis}}/ABS_{\text{Sinh-humaan}}$
- = $[2.26 \text{ mg/kg lg/dag}] \times [1/2 \text{ m}^3/\text{kg lg/dag}] = 1.13 \text{ mg/m}^3$.
- Onzekerheidsfactoren (UF):
 - UF = 10: interspecies, extra factor voor potentieel kinetisch verschil
 - UF = 2.5: interspecies, andere onzekerheden = 2.5
 - UF = 10: intraspecies humaan, interindividuale verschillen in menselijke gevoeligheid
 - UF = 2: extrapolatie subchronisch naar chronisch
 - UF = 10: tekortkomingen in de toxiciteitsdatabase (enkel orale 90-d/reproductie/ontwikkelingsscreeningstudie, geen chronische studie en volwaardige reproductie studie voorhanden, ED, ontwikkelingsneurotoxiciteit, immunotoxiciteit)
 - UF totaal = 5000

Dit resulteert in een voorlopige toelaatbare inhalatoire grenswaarde (systemisch, algemene populatie, volwassene): $0.226 \mu\text{g/m}^3 = 226 \text{ ng/m}^3$.

Als een gecorrigeerde inhalatie BMDL wordt berekend voor een kind (6-11jaar) dient echter rekening gehouden worden met een lichaamsgewicht van 30 kg en ademhalingsvolume van $13 \text{ m}^3/24 \text{ uur}$. sRV_{muis} wordt dan $3.03 \text{ m}^3/\text{kg bw}/24 \text{ uur}$ ($13 \times 7 / 30 = 3.03$). De gecorrigeerde inhalatie BMDLkind = $[2.26 \text{ mg/kg lg/dag}] \times [1/3.03 \text{ m}^3/\text{kg lg/dag}] = 0.75 \text{ mg/m}^3$. Met een UF totaal = 5000, resulteert dit in een voorlopige toelaatbare inhalatoire grenswaarde (systemisch, algemene populatie, kind 6-11j): $0.149 \mu\text{g/m}^3 = 149 \text{ ng/m}^3$.

Allocatiefactor lucht: 20%

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20% voor het luchtcompartiment komen we tot een voorlopige inhalatoire grenswaarde van 45 ng/m^3 voor 6:2 FTS (Cas# 27619-97-2) voor een volwassene.

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20% voor het luchtcompartiment komen we tot een voorlopige inhalatoire grenswaarde van 30 ng/m^3 voor 6:2 FTS (Cas# 27619-97-2) voor een kind (6-11j).

Deze voorlopige inhalatoire referentiewaarde is duidelijk lager dan de DNEL (werknemer, langdurige systemische blootstelling, inhalatie) die werd afgeleid in het REACH registratiedossier voor 6:2 FTS. Naast het feit dat werd gestart vanuit een ander kritisch effect (POD verkregen uit een andere studie), werd ook kritischer gekeken naar de onzekerheidsfactoren.

Samengevat:

Voor de afleiding van de inhalatoire grenswaarde werd de volgende redenering gevolgd:

- Startpunt (POD): Sleutelstudies: herhaalde toediening 112-dagen studie / screening reproductiviteit/ontwikkelingsstudie, oral gavage, muis (Bohannon et al., 2023)
- Kritische effecten: immuniteit (milt).
- POD: BMDL = 2.26 mg/kg lg/d (verminderde PFC's)
- Gecorrigeerde dosis descriptor inhalatie:
- BMDL10 volwassene = 1.13 mg/m^3 , BMDL10 kind (6-11j) = 0.75 mg/m^3
- Onzekerheidsfactoren (UF): UF totaal = 5000
- Allocatiefactor lucht: 20%

Voorlopige inhalatoire grenswaarde 6:2 FTS (Cas# 27619-97-2) voor een volwassene: 45 ng/m^3 .

Voorlopige inhalatoire grenswaarde 6:2 FTS (Cas# 27619-97-2) voor een kind (6-11j): 30 ng/m³.

CONCLUSIE

→ GAW (lucht) 6 :2 FTS, volwassene = 45 ng/m³

→ GAW (lucht) 6 :2 FTS, kind (6-11j) = 30 ng/m³

3.6 PFPrA - Rapportage selectie / afleiding toetsingswaarde

Soort screening	
Diepte selectie	Diepte evaluatie werd toegepast omwille van gebruik in een generieke context (o.a. bepalen gezondheidkundige toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht – luchtbeleid – ontwikkeling normenkader)

3.6.1 Algemene informatie

Naam van de stof	PFPrA, PFPA Pentafluorpropionzuur, Perfluoropropaanzuur, 2,2,3,3,3-pentafluoropropionic acid, C3HF5O2, C3F5COOH
CAS nummer	422-64-0
Datum van deze selectie van GAW ³⁷	28 augustus 2023
Naam/dienst van de uitvoerder	Hadewych Van Hooren/ARCHE Consulting
Route en duur van de blootstelling	Inhalatie, chronische blootstelling
Context van gebruik van de TW	Opdracht: Ontwikkeling normenkader. "Bepalen van toetsingswaarden voor PFAS in omgevingslucht en in depositie". De doelstelling van deze opdracht bestaat erin toetsingswaarden voor een select aantal PFAS-verbindingen in lucht en depositie te bepalen waarbij rekening wordt gehouden met verschillende aspecten zoals vb. haalbaarheid en gezondheidsaspect. De afgeleide toetsingswaarden kunnen gebruikt worden bij het evalueren van gemeten concentraties, bij de opmaak van vergunningsvoorwaarden, in MER richtlijnenboeken en/of de VLAREM milieuregelgeving. Voor PFPrA: enkel omgevingslucht.

³⁷ Zo kan iemand die later jouw rapporteringsjabloon wenst te gebruiken, zien hoe lang het geleden is dat je de selectie maakte.

3.6.2 Classificatie van carcinogeniteit

Agentschap	Info opzoeken	Datum	Classificatie carcinogeniteit	Link met gevonden info
IARC	https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications te openen in Chrome	-	Laatste update 2022/09/07: 'no matching records found'. Komt niet voor in de lijst.	
US EPA	http://www.epa.gov/iris/search_keyword.htm	-	Geen data voor deze stof.	
EU GHS	http://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database ^[38]	-	CLP: Geen resultaten (8/06/2023). Er is nog geen geharmoniseerde CLP classificatie beschikbaar voor deze stof. Er is ook geen gemelde classificatie voor carcinogeniteit.	https://echa.europa.eu/da/substance-information/-/substanceinfo/100.006.384
NTP	http://ntp.niehs.nih.gov/pubhealth/roc/index.html ^[39]	-	15th ROC (21/12/2021): Komt niet voor in de lijst	

Conclusie: PFPrA komt niet voor in IARC, de stoffenlijst van EU-GHS (bijlage VI van CLP) en de NTP-ROC (15^{de}) lijst. PFPrA is niet beoordeeld door US EPA (IRIS programma).

De read-across stof NOVEC 1230 (cas nr 756-13-8) komt ook niet voor in IARC, de stoffenlijst van EU-GHS (bijlage VI van CLP) en de NTP-ROC (15^{de}) lijst, en is ook niet beoordeeld door US EPA.

Bijgevolg wordt in de volgende diepte-analyse enkel rekening gehouden met niet-carcinogene effecten.

Conclusie: Geen classificatie voor carcinogeniteit

NIET CARCINOGEEN, dus TW selecteren voor non-carcinogene effecten

³⁸ Onder « further information » : « registered substances » aanklikken. => Bij substance identity : stofnaam of CAS-nr ingeven en dan onderaan op search klikken => Je krijgt daaronder een lijst met documenten waarin info over de stof => In die lijst op de naam van de stof klikken die je zoekt (staat in vet) => Je krijgt « substance information » en onderaan kan je doorklikken op C&L inventory (of op oogje rechts klikken) => Geeft overzicht « summary of classification and labelling » => Indien carcinogene eigenschappen, staat dit in samengevatte gevaarsklassen onder « classification », anders niet.

³⁹ dan rechts: report carcinogens => dan 14th report => dan onderaan Roc table of contents => dan substances listed => dan substances profiles

3.6.3 Toetsingswaarde selectie voor non-carcinogene effecten – standard selectieprocedure

NIET CARCINOGENE EFFECTEN				
PRIMAIRE BRONNEN				
Agentschap	WHO	US EPA IRIS	EFSA⁴⁰	ATSDR
Opzoeken info:	<p>Inhalatie: http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/: NEE https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health: NEE http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf: NEE</p> <p>http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/2010/who-guidelines-for-indoor-air-quality-selected-pollutants: NEE</p> <p>oraal: https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water: NEE https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/water-safety-and-quality/drinking-water-quality-guidelines: NEE (Guidelines for</p>	<p>www.epa.gov/iris: NO https://search.epa.gov/epasearch/: JA (US EPA ORD) https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-01/dwtable2018.pdf : NEE</p> <p>https://www.epa.gov/sdwa/drinking-water-health-advisories-has: NEE, https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-06/technical-factsheet-four-PFAS.pdf</p> <p>https://www.epa.gov/sdwa/and-polyfluoroalkyl-substances-pfas : NEE</p> <p>https://www.epa.gov/pesticides/updated-list-human-health-benchmarks-pesticides-drinking-water-available (pesticiden): NEE(2021 update)</p>	<p>http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/contaminantsfoodfeed (! EFSA is moeilijk raadpleegbaar want geen goede lijsten/overzichten. Vaak via google: stof + EFSA ingeven). : NEE http://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/openfordtox (wordt regelmatig aangevuld door EFSA, maar hier zit niet altijd de meest recente informatie in, dus best checken met zoekfunctie op website EFSA) : NEE</p>	<p>https://wwwn.cdc.gov/TSP/MRLS/mrlsListing.aspx: NEE https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiledocs/index.html: NEE https://atsdr.cdc.gov/pfas/resources/mrl-pfas.html: NEE</p>

⁴⁰ if oral route is the relevant route of exposure

	<p><u>drinking-water quality: Fourth edition incorporating the first and second addenda. 21 March 2022)</u> https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/water-sanitation-and-health/chemical-hazards-in-drinking-water/per-and-polyfluoroalkyl-substances: NEE</p> <p>https://apps.who.int/food-additives-contaminants-jecfa-database/: NEE</p>			
	<p>Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites):</p> <p>http://www.iter.tera.org/ https://substances.ineris.fr/fr/ http://www.inchem.org/</p>			
Datum TW		07/2023		
Naam + datum sleutelstudie⁴¹		CERI (2002c)		
Speciatie⁴²		PFPrA		
Route en duur		Oraal, 28-dagen study, rat		
Naam TW⁴³		Chronisch oRfD		
Kritisch		Lever: verhoogd relatief levergewicht mannelijke ratten		

⁴¹ date and name of key study to complete in case of absence of recent (< 10 years old) RV, while recent secondary sources are available

⁴² mention speciation if for various species, different RV are applicable (e.g. Cr3+ versus Cr6+)

⁴³ name of the reference value in the original sources. (for example: RFC (reference concentration))

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

eindpunt				
Waarde TW ⁴⁴		0.00053		
Eenheid TW		Mg/kg Ig/d		
Bron of hyperlink.		https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=CPHEA&dirEntryId=358291 ORD Human Health Toxicity Value for Perfluoropropanoic Acid (PDF, 58 pp, 1867 KB, about PDF) Errata Sheet (PDF, 1 pp, 142 KB, about PDF)		https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp200.pdf : not included
////////////////////////////////////// Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 1) <input type="checkbox"/> Niet van toepassing omdat recente primaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	Cal-EPA OEHHA	Anses	Health Canada	US EPA PPRTV
Opzoeken info:	http://oehha.ca.gov/air/allrels.html : NEE http://www.oehha.ca.gov/risk/ChemicalDB/index.asp : NEE drinkwater: https://oehha.ca.gov/water/chemicals): NEE	https://www.anses.fr/fr/content/valeurs-toxicologiques-de-reference-vtr : NEE https://www.anses.fr/fr/content/liste-des-valeurs-toxicologiques-de-r%C3%A9f%C3%A9rence-vtr-construites-par-l%E2%80%99anses : NEE	http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/contaminants/index-eng.php/ : NEE https://www.canada.ca/en/services/health/publications/healthy-living.html : NEE https://www.canada.ca/en/health-	(! Enkel indien geen definitieve TW) http://hhprt.v.ornl.gov/ : NEE

⁴⁴ health-based Reference value (AQG, TDI, RfD, MRL,...)

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

			<p>canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/contaminated-sites/federal-contaminated-site-risk-assessment-canada-part-health-canada-toxicological-reference-values-trvs-chemical-specific-factors-version-2-0.html (rapport elektronisch aan te vragen): NEE</p> <p>drinkwater: https://www.canada.ca/en/health-canada/services/environmental-workplace-health/reports-publications/water-quality/guidelines-canadian-drinking-water-quality-summary-table.html</p>	
	<p>Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites):</p> <p>http://www.iter.tera.org/ https://substances.ineris.fr/fr/</p>			<p>http://www.inchem.org/</p>
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie ⁵				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Speci atie ⁶				
Rout e en duur				
Naam TW ⁷				
Kritis ch eindp unt				
Waar de TW ⁸				
Eenh eid TW				
Bron of hyper link.				
Indien primaire bronnen onvoldoende volgens procedure: SECUNDAIRE BRONNEN (deel 2)				
Agen tscha p	TCEQ	NHMRC Australia	Ministry of Health New Zealand	RIVM
Opzo eken info:	https://www.tceq.texas.gov/toxicology/dsd/final : NEE https://www.tceq.texas.gov : NEE https://www.ncdhhs.gov : NEE	drinkwater: https://www.nhmrc.gov.au/about-us/publications/australian-drinking-water-guidelines#block-views-block-file-attachments-content-block-1 : updated Sept.2022, not included, NEE	drinkwater: http://www.health.govt.nz/publication/guidelines-drinking-water-quality-management-new-zealand NEE	http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701025.pdf : NEE http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/711701092.pdf : NEE https://www.rivm.nl/publicatieoverzicht : NEE
	Overzichtswebsites (niet altijd meest recente info dus steeds checken op respectievelijke websites):			http://www.inchem.org/
Datu m TW				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Naam + datum sleutelstudie ⁵				
Speciatie ⁶				
Route en duur				
Naam TW ⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW ⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				
////////////////////////////////////// TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 1 – niet limitatieve lijst) <input type="checkbox"/> Niet van toepassing omdat recente primaire/secundaire bronnen beschikbaar zijn				
Agentschap	RIVM (MTR en VR)	DEFRA (UK)	German Indoor Air Quality Guidelines	French Indoor Air Quality Guidelines (ANSES)
Opzoeken info:	http://www.rivm.nl/rvs/Normen : NEE	https://www.gov.uk/government/organisations/department-for-environment-food-rural-affairs : NEE	http://www.umweltbundesamt.de/en/topics/health/commissions-working-groups/german-	https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs : NEE

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

			committee-on-indoor-guide-values: NEE	
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie ⁵				
Specificatie ⁶				
Route en duur				
Naam TW ⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW ⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				
<i>TERTIAIRE BRONNEN: enkel indien in primaire en secundaire bronnen geen relevante info (deel 2 – niet limitatieve lijst)</i>				
Agentschap	INDEX project	New Zealand Ambient Air quality Guidelines	DWI (drinking water inspectorate)	EU LCI

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Opzoeken info:	http://ec.europa.eu/health/ph_projects/2002/pollution/fp_pollution_2002_exs_02.pdf : NEE	https://www.mfe.govt.nz/air/air-guidance-and-wood-burners/ambient-air-quality-guidelines : NEE	http://www.dwi.gov.uk/index.htm : NEE	https://ec.europa.eu/growth/sectors/construction/eu-lci/values_en : NEE https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC83683/eca%20report%2029_final.pdf : NEE
Datum TW				
Naam + datum sleutelstudie⁵				
Specificatie⁶				
Route en duur				
Naam TW⁷				
Kritisch eindpunt				
Waarde TW⁸				
Eenheid TW				
Bron of hyperlink.				
////////////////////////////////////				

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Waarde TW⁸	14.8	-
Eenheid TW	mg/m ³	-
Bron of hyperlink.	https://echa.europa.eu/el/registration-dossier/-/registered-dossier/19473/7/1	https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pentafluoropropionic-acid

Resultaat:

NIET CARCINOGENE EFFECTEN:

Tot 07/07/2023 waren geen primaire, secundaire, of tertiaire bronnen beschikbaar voor PFPrA. Voor deze datum was al gestart met het opzoeken van toxicologische data en werd al enige mogelijke read-across data gevonden. Dit is de reden waarom ook quaternaire bron data is opgenomen in deze selectieprocedure.

Primaire bronnen

Op 07/07/2023 werd een toxiciteitsbeoordeling gepubliceerd door US EPA ORD (US EPA, 2023b) die verband houdt met mogelijke niet-kanker gezondheidseffecten na orale blootstelling (chronische orale referentiedosis RfD) voor PFPrA. De afgeleide chronische orale RfD = 0.00053 mg/kg lg/d. Deze US EPA peer-reviewed beoordeling wordt als toepasbaar en betrouwbaar beschouwd in de gegeven context en wordt hier verder besproken. Er zijn verder geen (inhalatoire, orale) toetsingswaarden gevonden in de primaire bronnen (WHO, EFSA, ATSDR) specifiek voor PFPrA.

Secundaire bronnen

Er zijn geen secundaire bronnen die een grondige toxicologische evaluatie hebben uitgevoerd voor PFPrA.

Tertiaire bronnen

Er zijn enkele tertiaire bronnen die een toxicologische evaluatie hebben uitgevoerd voor PFPrA.

Quaternaire bronnen

Er is een ECHA registratiedossier voor de read-across stof NOVEC 1230 beschikbaar (ECHA, 2023b).

CARCINOGENE EFFECTEN:

Niet van toepassing, niet als carcinogeen geclassificeerd.

3.6.4 Bespreking gevonden informatie

PRIMAIRE BRONNEN

US EPA – ORD (US EPA, 2023b)

Op 07/07/2023 werd een toxiciteitsbeoordeling gepubliceerd door US EPA Office of Research and Development (US EPA ORD) die verband houdt met mogelijke niet-kanker gezondheidseffecten na orale blootstelling (chronische orale referentiedosis RfD) voor PFPrA. De methoden die gebruikt werden in deze beoordeling, zijn consistent met het ORD Staff Handbook for Developing IRIS Assessments (versie 2.0, het concept "IRIS-handboek" genoemd) (US EPA, 2022d). Deze US EPA peer-reviewed beoordeling wordt als toepasbaar en betrouwbaar beschouwd in de gegeven context en wordt hier verder besproken.

Epidemiologisch data

Uit het literatuuronderzoek werden 3 epidemiologische studies (bevolkingsdoorsnede analyses) weerhouden. Conclusie: Bewijs voor gezondheidseffecten van PFPrA in epidemiologische studies bij de mens is beperkt.

Er werden geen duidelijke associaties waargenomen met glycemische indicatoren, schildklierhormonen, of spermaparameters. Er werden geen betrouwbare effecten van PFPrA geïdentificeerd, maar de beschikbare studies hebben een lage gevoeligheid waardoor dit niet mag worden geïnterpreteerd als bewijs dat er geen effect is.

Dierenexperimenten

Tabel 28: Beschikbare experimentele proefdieren orale toxiciteitsdata voor PFPrA (US EPA, 2023b):

Species (Strain), Study Details	Dose (mg/kg-d)	Critical Effects	Other Effects	Reference, Confidence
Acute				
No data available.				
Short-term				
Rat (Crj:CD [SD] IGS) 28-d Oral gavage	0, 5, 20, 80, 320	Increased relative liver weight in males at ≥ 20 mg/kg-d, accompanied by hepatocyte lesions (primarily hypertrophy with some evidence of slight focal necrosis) and serum markers of hepatocellular/hepatobiliary injury (i.e., increased ALT, ALP) at ≥ 80 mg/kg-d	Decreased movement and increased salivation after treatment; increased activated partial thromboplastin time, albumin, albumin/globulin ratio, kidney weight; decreased total cholesterol, total bilirubin; increased incidence of forestomach lesions	CERI (2002c) <i>High</i>
Subchronic				
No data available.				
Chronic/Carcinogenicity				
No data available.				
Reproductive/Developmental				
No data available.				

ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase.

Er is slechts 1 herhaalde toediening studie beschikbaar: 28 dagen, orale toediening, rat.

Volgens (US EPA, 2023b) is dit een 'high confidence' studie voor alle geëvolueerde eindpunten, zonder significante zorgen over mogelijke vertekening of ongevoeligheid.

Samengevat: De lever lijkt een primair doelorgaan te zijn voor PFPrA na kortdurende orale blootstelling, waarbij mannelijke ratten gevoeliger zijn dan vrouwelijke. Bij de mannetjes werden effecten op de lever gemeld bij ≥ 20 mg/kg-dag. Dit betreft orgaangewichten, histopathologie en klinische serummarkers, waaronder dosis gerelateerde toenames in relatieve levergewichten, hepatocytenlaesies (voornamelijk centrilobulaire hypertrofie maar ook enig bewijs van degeneratieve veranderingen zoals lichte focale necrose) en veranderingen in serummarkers die wijzen op hepatocellulair/hepatobiliair letsel (verhoogde ALT en ALP).

Afleiding orale referentiedosis

De PFPrA geïnduceerde lever effecten waargenomen bij de mannelijke ratten (orale 28-dagen studie) werden geëvolueerd met benchmark dose (BMD) modellering (consistent met EPA's *Benchmark Dose Technical Guidance*, U.S. EPA, 2020, 2012, 2002).

Tabel 29: Data lever effecten mannelijke ratten (orale 28-dagen studie) - PFPrA:

Endpoint	Dose, mg/kg-d ^b				
	0	5	20	80	320
Relative liver weight – % of BW ^a	3.15 ± 0.19	3.24 ± 0.21 (+3%)	3.58 ± 0.34* (+14%)	3.92 ± 0.29** (+24%)	4.27 ± 0.43** (+36%)
Serum ALT – IU/L ^a	25 ± 5	27 ± 3 (+8%)	27 ± 2 (+8%)	29 ± 4** (+16%)	35 ± 4 (40%)
Serum ALP – IU/L ^a	420 ± 48	428 ± 74 (+2%)	242 ± 83 (+1%)	545 ± 79** (+30%)	518 ± 107 (23%)
Hepatocyte hypertrophy – incidence	0	ND	0	2	6
Animals (n)	6	6	6	6	6

ALT = alanine aminotransferase; ALP = alkaline phosphatase; BW = body weight; ND = not determined.

^aValues expressed as mean ± SD. Parentheses show % change relative to control = [(treatment mean – control mean) ÷ control mean] × 100.

^bDosimetry: Oral rat exposures are expressed in mg/kg-day as reported by the study authors.

*Biologically significant change from control. **Statistically ($p \leq 0.05$) and biologically significant change from control.

Na dosis-responsmodellering van de levereffect data bij de mannelijke ratten werden BMDL's omgezet in overeenkomstige humane equivalente doses (HED's). Voor PFPrA werden geen toxicokinetische gegevens geïdentificeerd. Er zijn dus geen chemische stof-specifieke gegevens beschikbaar om de kinetiek tussen soorten (tussen ratten en mensen) te bestuderen/te bevragen. Als zodanig zijn de BMDL's van de mannelijke ratten geconverteerd naar de menselijke equivalente uitgangspunten (PODHED's) met behulp van de standaard $BW^{3/4}$ -schaling.

Tabel 30: Kandidaat PODs voor de afleiding van de chronische orale RfD - PFPrA

Endpoint	BMDL mg/kg-d	POD type	POD _{HED} ^a mg/kg-d	Reference
Increased relative liver weight in adult males	6.3	BMDL ₁₀	1.6	CERI (2002c)
Increased hepatocyte hypertrophy in adult males	7.9	BMDL ₁₀	2.0	CERI (2002c)
Increased serum ALP in adult males	20	BMDL _{1SD}	5.0	CERI (2002c)
Increased serum ALT in adult males	28	BMDL _{1SD}	7.0	CERI (2002c)

ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; BMDL = 95% lower confidence limit on the BMD (subscripts denote BMR: i.e., 10 = dose associated with a 10% extra risk in parameter, 1SD = dose associated with 1 standard deviation relative risk from the control); BMR = benchmark response; POD = point of departure; POD_{HED} = human equivalent point of departure.

^aHEDs were calculated using species-specific application of a dosimetric adjustment factor (DAF), as recommended by [U.S. EPA \(2011\)](#). The DAFs are calculated as follows: $DAF = (BW_a^{1/4} \div BW_h^{1/4})$, where BW_a = animal body weight, and BW_h = human body weight. Default body weight for male SD-derived rats (0.267 kg [for subchronic duration]) and a reference body weight of 80 kg for humans, as recommended in [U.S. EPA \(1988\)](#), were used to calculate the DAFs.

De PODHED van 1.6 mg/kg lg/d voor verhoogd relatief levergewicht, vertegenwoordigt het meest gevoelige effect bij de mannelijke rat en werd geïdentificeerd als startpunt (POD).

Onzekerheidsfactoren:

Interspecies:	3
Intraspecies:	10
Duur:	10
Database onzekerheid:	10
Samengestelde onzekerheid =	3000

$$\begin{aligned}\text{Chronische orale RfD} &= \text{PODHED} \div \text{UFC} \\ &= 1.6 \text{ mg/kg bw-dag/ } 3000 \\ &= \mathbf{0.00053 \text{ or } 5.3 \times 10^{-4} \text{ mg/kg lg/d}}\end{aligned}$$

Discussie gevoerd door US EPA in verband de relevantie van de levereffecten voor de mens

De PFPrA-geïnduceerde levereffecten zijn indicatief voor een onderling gerelateerd patroon van toxiciteit voor parenchymale (d.w.z. hypertrofie van hepatocyten, necrose en ALT-afgifte in de systemische circulatie) en niet-parenchymale (bijv. hepatische galepitheel afgifte van ALP in de systemische circulatie) celpopulaties. Volgens (Hall et al., 2012), komt deze constellatie van effecten overeen met de criteria die een bepaling van leverbeschadiging ondersteunen. Ondanks het ontbreken van aanvullende orale herhaalde toediening studies waarin de effecten van PFPrA op de lever werden onderzocht om de vergelijkbaarheid van de resultaten te evalueren, komt dit profiel van door PFPrA geïnduceerde effecten op de lever overeen met levertoxiciteit waargenomen bij dierenstudies na orale blootstelling aan perfluorbutaan-1-yl-1,1,2,2-tetrafluorethaan (PFBA) (US EPA, 2022b). Deze bij dieren waargenomen effecten worden als relevant voor mensen beschouwd bij gebrek aan experimentele gegevens die directe informatie geven die het tegendeel bewijzen. Bewijs bij dieren wijst erop dat blootstelling aan PFPrA levereffecten bij de mens kan veroorzaken, maar er zijn weinig studies beschikbaar om bij te dragen aan de evaluatie.

Volgens US EPA (US EPA, 2023b) kan de afgeleide chronische orale RfD voor PFPrA nuttig zijn voor bepaalde beslissingscontexten, zoals het geven van een idee van de omvang van potentiële risico's voor de menselijke gezondheid.

SECUNDAIRE BRONNEN

Er zijn geen secundaire bronnen beschikbaar voor PFPrA.

TERITAIRE BRONNEN

Er zijn geen tertiaire bronnen beschikbaar voor PFPrA.

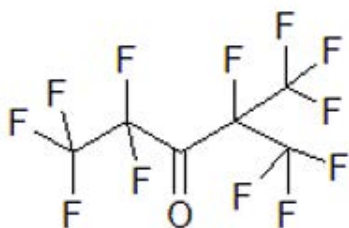
QUATERNAIRE BRONNEN

Voor PFPrA (CAS# 422-64-0) op zich is er geen ECHA-registratiedossier beschikbaar. Er is wel een ECHA-registratiedossier beschikbaar voor de read-across stof CAS# 756-13-8 (NOVEC 1230) De laatste update dateert van 08/05/2023 (ECHA, 2023b).

NOVEC 1230 is een monoconstituente stof met het volgend CAS nummer en naam.

- 3-Pentanone, 1,1,1,2,2,4,5,5,5-nonafluoro-4-(trifluoromethyl)-
- (CAS-nummer: 756-13-8) (C6F12O)

De structuur wordt weergegeven in Figuur 5.



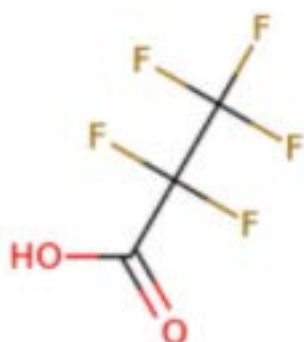
Figuur 5: Chemische structuur NOVEC1230

In dit document zal CAS # 756-13-8 verder gebruikt worden als naar deze substantie verwezen wordt.

Informatie omtrent het gedrag van CAS # 756-13-8 in het milieu en de toxicologie/ecotoxicologie zijn in detail beschreven in het chemische veiligheidsrapport (CSR 3-Pentanone, 1,1,1,2,2,4,5,5,5-nonafluoro-4-(trifluoromethyl)-, 2021) dat door 3M werd geregistreerd bij het "European Chemicals Agency" (ECHA) in het kader van de REACH wetgeving. CAS # 756-13-8 is zeer vluchtig (dampdruk 40 kPa bij 25°C) en is daarom vooral aanwezig in het lucht compartiment. Via directe fotolyse wordt deze stof afgebroken met een halveringstijd tussen 1-2 weken (Jackson et al., 2011 in registratie-dossier). De fototransformatieproducten fluorwaterstofzuur (HF), trifluorazijnzuur (TFA) en kleinere hoeveelheden perfluorpropaanzuur (PFPrA) zijn oplosbaar in water en dissociëren snel in een waterige oplossing. Deze zuren zijn naar verwachting niet vluchtig, en de belangrijkste verwijderingsroute uit de atmosfeer is naar verwachting natte en droge depositie.

Wanneer CAS # 756-13-8 in water terecht komt, hydrolyseert de stof zeer snel (halveringstijd van <2,5 minuut bij pH 1.2, 5, 7, en 9) tot het stabiele pentafluorpropionzuur (PFPrA) (Figuur 6) en een vluchtige fluorkoolwaterstof (heptafluorpropan). Het ontstane PFPrA is niet biodegradeerbaar en is in water het belangrijkste degradatieproduct.

PFPrA heeft als structuur (Figuur 6)



Figuur 6: Chemische structuur PFPrA

Volgens het ECHA-registratiedossier (ECHA, 2023b) zal door de extreem korte hydrolytische halwaardetijd CAS# 756-13-8 niet lang genoeg in levende organismen voorkomen om tot toxiciteit te leiden. Door de snelle degradatie van CAS# 756-13-8 naar PFPrA (CAS# 422-64-0) door hydrolyse in een waterige omgeving kan gesteld worden dat de waargenomen toxiciteitseffecten beschreven in het ECHA-registratiedossier van CAS# 756-13-8 in feite de toxiciteit van PFPrA (CAS# 422-64-0) reflecteren.

Verder is heel summiere informatie te vinden via PubChem voor deze stof.

Omdat de toxiciteitsstudies (PubChem) niet volgens de huidige geldende normen werden uitgevoerd en in een periode waarin de analytische methodes ook niet ver genoeg stonden werd besloten om een uitgebreide zoekopdracht uit te voeren voor PFPrA via PubMed (12 juni 2023). In juni 2023 was de US EPA publicatie trouwens nog niet verschenen. De zoekterm 'pentafluoropropionic acid' leverde 111 resultaten. Op basis van titel en abstract werden geen relevante (humane toxiciteit) publicaties weerhouden. Een geavanceerde zoekopdracht met de termen (422-64-0) OR (C3HF5O2) OR (*fluoropropionic*) OR (PFPrA), alle velden, geen filter voor datum, leverde 89 resultaten op, waarbij enkele relevante publicaties in verband met humane toxiciteit. Deze worden verder besproken.

PUBCHEM (geraadpleegd 12/06/2023)

De informatie dateert uit 1966 en 1950 en betreft enkel acute toxiciteit (Tabel 31). De stof is bijtend voor de huid en ogen en het doelorgaan zijn de longen.

Tabel 31: PubChem, overzicht acute toxiciteitstudies (Gigiena Trudo, 1966-NRC 1950).

Organisme	Route	Effecten niveau	Dosis	Effecten
Rat	oraal	LD10	750 mg/kg	Oog: conjunctieve irritatie; somnolentie; dyspnea
Rat	inhalatie	LC50 (2hrs, vapour))	15500 mg/m3	Oog: conjunctieve irritatie; somnolentie; dyspnea
Muis	inhalatie	LC50 (2 hrs, vapour)	21000 mg/m3	Oog: conjunctieve irritatie; somnolentie; dyspnea
Muis	intraperitoneaal	LD50	65 µL/kg	
Konijn	intraperitoneaal	LD50	68400 µL /kg	Convulsies, dyspnea, cyanose

ECHA-REGISTRATIEDOSSIER, beoordeeld Juni 2023 (ECHA, 2023b)

Door de snelle omvorming van CAS# 756-13-8 naar PFPrA kan worden gesteld dat de waargenomen toxiciteitseffecten beschreven in het registratiedossier van CAS# 756-13-8 in feite de toxiciteit van PFPrA reflecteren.

Tabel 32: ECHA-Registratiedossier CAS# 756-13-8, overzicht toxiciteitsstudies (laatste update: 08/05/2023) (ECHA, 2023b)

CAS# 756-13-8		Samenvatting toxiciteitstudies			
Studie	Stof	Species	Kritisch effect	POD	Bron / Datum rapport
Toxico-kinetiek	CAS# 756-13-8	Geen studie beschikbaar			
Acute toxiciteit					
Oraal, OECD 423, Reliability 1, GLP	CAS# 756-13-8	Rat (Wistar)	Geen sterfte	LD50 > 2000 mg/kg bw	ECHA, van Otterdijk, 2001
Dermaal, OECD 402, Reliability 1, GLP	CAS# 756-13-8	Rat (Wistar)	Geen sterfte	LD50 > 2000 mg/kg bw	ECHA, van Otterdijk, 2001
Inhalatie, OECD 403, Reliability 1, GLP	CAS# 756-13-8	Rat (Sprague-Dawley)	Geen sterfte	LC50 > 1275 mg/L lucht (4h, enkel neus)	ECHA, Wilcox, 2000
Irritatie					
Huid, in vivo OECD 404, Reliability 1, GLP	CAS# 756-13-8	Konijn (NZW)	Erythema score (24/48/72h): 0 Edema score (24/48/72h): 0	Niet irriterend	ECHA, van Otterdijk, 2001
Ogen, in vivo OECD 405, Reliability 1, GLP	CAS# 756-13-8	Konijn (NZW)	Omkeerbaarheid van elk waargenomen effect: volledig omkeerbaar binnen 1 dag	Niet irriterend	ECHA, van Otterdijk, 2001
Sensitisatie					
In vivo, Buehler test (OECD 406)	CAS# 756-13-8	Cavia		Niet sensitiserend	ECHA, van Otterdijk, 2001
Genotoxiciteit					
In vitro OECD 471, Reliability 1 (Bacterial Reverse Mutation, Ames), GLP	CAS# 756-13-8	S. typhimurium TA1535, TA1537, TA100, TA98; E. coli WP2 uvrA	10 – 5000 µg/plate, Solvent: ethanol, +/- S9: negatief	Niet mutageen	ECHA, Verspeek-Rip, 2001
In vitro OECD 476, Reliability 1 (Mammalian cell gene mutation assay), GLP	CAS# 756-13-8	Chinese hamster long fibroblasten (V79)	25 – 2000 µg/plate, Solvent: ethanol, +/- S9: negatief, Geen cytotoxiciteit, geen precipitatie	Niet mutageen	ECHA, 2018

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

In vitro OECD 490, GLP, Reliability 1 (Mammalian cell gene mutation assay)	CAS# 756- 13-8	Mouse lymphoma L5178Y	62.5 – 2000 µg/plate, +/- S9: negatief cytotoxicity, no precipitates	Niet mutageen	ECHA, Pant, 2020
In vitro OECD 473, GLP, Reliability 1 (Mammalian Chrom Aberr test)	CAS# 756- 13-8	CHO cells	Highest conc tested: 5000 µg/mL Toename van cellen met chromosomale afwijkingen bij 5000 µg/mL in de bevestigende test met matabole activatie (enkel hoogste concentratie positief, met precipitatie) 28% reductie MI	Dubbelzinnige cytotoxiciteit	ECHA, Murli, 2001
In vivo OECD 474, GLP, Reliability 1 (Mammalian erythrocyte MN test)	CAS# 756- 13-8	Muis (NMRI), males	IP, single, emulsie in 1% CMC, 2000 mg/kg w Inductie MN: negatief Ratio PCE/NCE: negatief	Niet clastogeen	ECHA, Buskens, 2006
Herhaalde toediening					
OECD 412, GLP, Reliability 1 28-d, inhalatie	CAS# 756- 13-8	Rat (Wistar)	6u/d, 5d/w, inhalatie, enkel neus 0, 1000, 4000, 10000, 20000 ppm (0, 12.41, 49.6, 124.7, 244.6 mg/L) Lever effecten Peroxisome proliferatie in alle dosisgroepen bij de mannetjes Levergewicht (abs/rel): alle dosisgroepen mannetjes, enkel bij 2 hoogste dosis bij vrouwtjes Histopathologie (lever): nucleolaire vergroting (enkel mannetjes) Long effecten Longgewicht (abs/rel): enkel bij 2 hoogste dosisgroepen (m en v)	NOAEL = 1000 ppm, NOAEC ca.12450 mg/m ³	ECHA, Muiser, 2001

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

			Histopathologie (long): alveolaire macrofagen accumulatie (2 hoogste dosissen)		
OECD 413, GLP, Reliability 1 90-dagen, inhalatie	CAS# 756- 13-8	Rat (Wistar)	6u/d, 5d/w, aerosol, enkel neus 0, 300, 1000, 3000 ppm Lever effecten Peroxisome proliferatie in alle dosisgroepen bij de mannetjes Verhoogde albumine/globuline ratio (mannetjes alle groepen, vrouwtjes 2 hoogste groepen) Levergewicht (abs/rel): alle dosisgroepen mannetjes, enkel relatief bij hoogste dosis bij vrouwtjes Histopathologie: multifocaal zeer licht tot matig verhoogde accumulatie van miniscule eosinofiele korrels in de hepatocyten, meest prominent rond de centrale aders van de leverlobuli (centrolobulair), bij 2 hoogste dosis mannetjes Nier: niergewicht (rel): alle dosisgroepen mannetjes, enkel 2 hoogste dosis bij vrouwtjes, maar geen histopathologische effecten Long: geen effecten	NOAEC ca. 38600 mg/m ³	ECHA, Muiser, 2007
Reproductie					

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

OECD421, Reliability 1 Screening reproductive-ontwikkelingstoxiciteit, inhalatie	GLP, op en	CAS# 756-13-8	Rat (Wistar)	Damp, enkel neus, 6u/d, 0, 300, 1000, 3000 ppm (0, 3.88, 12.8, 38.7 mg/L) Geen effecten	NOAEC (ouderlijk, vruchtbaarheid, ontwikkeling): ≥ 3000 ppm (38700 mg/m ³)	ECHA, Waalkens-Berendsen, 2007
OECD414, Reliability 1 Prenatale ontwikkelingstoxiciteit, inhalatie	GLP,	CAS# 756-13-8	Rat (Sprague-Dawley)	Damp, volledig lichaam, 6u/d, 0, 300, 1000, 3000 ppm (0, 3.9, 13, 39.5 mg/L) Geen effecten	NOAEC (maternale toxiciteit, ontwikkeling van embryo / foetus): ≥ 3000 ppm (39500 mg/m ³)	ECHA, Edwards, 2012

CAS# 756-13-8 heeft een geharmoniseerde classificatie (CLP) voor milieu: Aquatic Chronic 3 (H412). Er is geen (zelfclassificatie) voor gezondheidseffecten.

Toxicokinetiek

Gegevens over de absorptie, metabolisme, verdeling in het lichaam en eliminatie voor CAS # 756-13-8 werden als niet relevant beschouwd. Volgens het REACH registratiedossier van CAS# 756-13-8 (NOVEC 1230) (ECHA, 2023b) blijkt immers dat CAS# 756-13-8 zeer snel hydrolyseert bij pH 1,2 - 9,0 ($t(1/2) = <2,5$ minuten bij 20°C of 37°C), wat erop wijst dat de oorspronkelijke verbinding slechts gedurende een zeer beperkte periode in het lichaam aanwezig kan zijn. Vandaar het voorbehoud dat elke toxicokinetische voorspelling op basis van de kenmerken van de oorspronkelijke verbinding, van beperkte relevantie kan zijn.

Het moleculair gewicht van CAS# 756-13-8 ligt in het bereik voor gunstige orale absorptie (<500 g/mol). De stof is matig oplosbaar in water (336 mg/L; voorspeld) en het hydrolyseproduct, PFPrA (C₃HFO₂, MW 164.03, V_p = 54 hPa bij 25°C), is bekend als zeer goed oplosbaar in water (9070 mg/L; voorspeld), zodat dit laatste gemakkelijk zou moeten oplossen in de gastro-intestinale vloeistoffen. De log Kow van CAS# 756-13-8 (2,79; voorspeld) en PFPrA (1,47; voorspeld) liggen in het bereik dat gunstig is voor passieve diffusie.

Het moleculair gewicht, de log Kow en de oplosbaarheid in water van CAS# 756-13-8 en PFPrA liggen eveneens in het gunstige bereik voor absorptie door de huid. Aangezien de oorspronkelijke stof echter een zeer vluchtige vloeistof is, kan de actuele, voor opname beschikbare hoeveelheid, geringer zijn.

Volgens het ECHA-registratiedossier zal, via de inhalatie route, het grootste deel van CAS# 756-13-8 onveranderd worden uitgeademd, terwijl de resterende fractie wordt gehydrolyseerd tot het goed wateroplosbare PFPrA en fluorkoolstofgas. Dit laatste wordt uitgeademd, terwijl PFPrA wellicht wordt geabsorbeerd. Het gevormde PFPrA wordt uiteindelijk onveranderd in de urine uitgescheiden; fluorkoolstofgas wordt onveranderd uitgeademd.

Acute toxiciteit

Acute toxiciteitsstudies met ratten zijn uitgevoerd met CAS # 756-13-8 voor de orale, inhalatie en dermale route.

Oraal:

Voor de orale route werd bij Wistar ratten CAS # 756-13-8 oraal toegediend via een maagsonde met een dosis van 2000 mg/kg lichaamsgewicht overeenkomstig OECD 423. Er werd geen sterfte waargenomen (LD50 >2000 mg/kg lichaamsgewicht). De gewichtstoename tijdens de studieperiode werd als normaal beschouwd.

Dermaal:

CAS # 756-13-8 werd dermaal toegediend aan Wistar ratten aan een dosis van 2000 mg/kg lichaamsgewicht overeenkomstig OECD 402. Er werd geen sterfte waargenomen en de gewichtstoename tijdens de studieperiode werd als normaal beschouwd. Bij de meeste proefdieren werden lethargie, een gebogen houding en/of andere symptomen waargenomen, maar deze verdwenen bij alle dieren op één na tegen dag 4.

Inhalatie:

In de inhalatie studie met Sprague-Dawley ratten werden de proefdieren blootgesteld aan een concentratie van 98658 ppm van CAS # 756-13-8. Er werd geen sterfte waargenomen. Behandelingsserelateerde overdreven ademhaling werd waargenomen tijdens de testperiode en in de eerste twee uur na de testperiode. De ademhaling was normaal tijdens dag 2-14 van de observatieperiode. De gewichtstoename was normaal tijdens de onderzoeksperiode.

Huid en oog irritatie, sensibilisatie van de huid

CAS # 756-13-8 was niet irriterend voor de huid of de ogen van konijnen toen het werd getest volgens respectievelijk de OECD-richtsnoeren 404 en 405. Er werd tevens een Buehler-sensibilisatieonderzoek uitgevoerd volgens OECD-richtlijn 406. CAS # 756-13-8 werd dermaal aangebracht op de huid van 20 cavia's. Er werden geen symptomen van systemische toxiciteit waargenomen en de toename van het lichaamsgewicht was vergelijkbaar met die van controledieren. Er werden geen huidreacties waargenomen en het materiaal wordt dus niet beschouwd als een sensitiserende stof.

Mutageniciteit/Genotoxiciteit

CAS # 756-13-8 werd getest in vier in vitro-onderzoeken en één in vivo onderzoek. De resultaten van de onderzoeken waren

- In-vitro testen volgens OECD 471: Negatief met en zonder metabole activering
- In-vitro testen volgens OECD 476: Negatief met en zonder metabole activering
- in-vitro testen volgens OECD 490: Negatief met en zonder metabole activering
- In-vitro testen volgens OECD 473: Negatief zonder metabole activering, onduidelijk met metabole activering
- In-vivo test volgens OECD 474: Negatief

Gebaseerd op deze data wordt CAS # 756-13-8 niet geklasseerd voor genotoxiciteit en mutageniciteit en werd carcinogene effecten ook niet verder onderzocht.

Toxiciteit na herhaalde toediening

Er zijn geen studies uitgevoerd met herhaalde toediening via de orale of dermale weg.

Aangezien blootstelling voornamelijk via de inhalatie route verloopt, werd voor CAS # 756-13-8 enkel een 28-dagen en 90-dagen inhalatie studie uitgevoerd (OECD 412 en OECD 413). In

de 90-dagen inhalatiestudie en de 28-dagen inhalatiestudie werden klinisch-chemische veranderingen waargenomen die zouden wijzen op levereffecten. Absolute en relatieve levergewichten waren verhoogd in beide studies. Een proliferatie van de peroxisomen werd waargenomen bij alle mannelijke ratten en een zwakkere proliferatie van de peroxisomen werd waargenomen bij de vrouwtjes bij blootstelling aan een hoge concentratie. De peroxisome proliferatie-effecten waren aan het eind van de herstelperiode sterk afgenomen. Aan het eind van de herstelperiode waren er nog enkele veranderingen in het levergewicht. Stijgingen in het absolute en relatieve longgewicht werden gezien in de 28-dagen studie, maar niet in de 90-dagen studie. Er waren histologische veranderingen in de lever en de longen (bij de 28-dagen studie alleen voor de longen). In de 28-dagen studie werd accumulatie van macrofagen gezien bij de mannelijke en vrouwelijke dieren bij een middelhoge en hoge dosis. Deze effecten werden niet waargenomen in de studie van 90 dagen. In de 28 dagen studie werd nucleolaire vergroting gezien in de levers van de mannetjes in elke dosisgroep.

De concentratie waarbij geen nadelige effecten werd waargenomen (No observed Adverse Effect Concentration, NOAEC) voor 90 dagen bij inademing werd vastgesteld op 300 ppm. De NOAEC van de 28-dagen studie werd vastgesteld op 1000 ppm. De NOAEC's zijn gebaseerd op de effecten op de lever die worden veroorzaakt door peroxisome proliferatie na de activatie van nucleaire receptoren zoals PPAR- α (peroxisome proliferation-activated receptor alpha). De proliferatie van peroxisomen is een goed gedocumenteerd effect bij ratten, dat echter minder relevant is voor de risicobeoordeling bij de mens. In het algemeen reageren menselijke PPAR's minder goed op chemische activering dan PPAR's van knaagdieren (Takacs & Abbott, 2007). De studieverlagen documenteren dit feit en de NOAEC van 300 werd niet relevant geacht voor de risicobeoordeling bij de mens. Bij de dosissen 1000 en 3000 ppm in de 90-dagen studie zijn geen andere effecten waargenomen. Daarom werd, met het oog op de beoordeling van de risico's voor de mens in het REACH registratiedossier 1000 ppm uit de 28-dagen studie gebruikt als dosisomschrijving.

28-dagen studie (meer detail)

Klinische observaties: Er werden geen aan de behandeling gerelateerde afwijkingen in klinische tekenen of gedrag waargenomen tijdens de blootstellings- en herstelperiode. Verminderde gewichtstoename, voedselopname en verminderde voedselomzetting efficiëntie werden waargenomen bij mannelijke ratten bij de hoogste concentratie.

Laboratoriumbevindingen: Er werden geen behandeling gerelateerde veranderingen in hematologische parameters waargenomen. Klinische chemische parameters onthulden een toename, die niet concentratie gerelateerd was, in het glucosegehalte bij mannelijke en vrouwelijke dieren van de hogere midden- en hoge concentratiegroepen en bij mannen van de lagere midden concentratie groep. Significant verhoogde albuminespiegels werden waargenomen bij mannetjes van de lagere midden-, hogere midden- en hoge concentratiegroepen. De verhouding albumine/globuline was significant, maar niet concentratie gerelateerd, verhoogd in alle mannelijke blootstellingsgroepen. GGT was significant verhoogd bij vrouwtjes van de groep met hoge concentratie. Verder werd een significante toename van de triglyceridenspiegels gevonden bij mannetjes van de lagere en hogere midden concentratie groepen en bij vrouwtjes van de hogere midden- en hoge concentraties. Cholesterolspiegels waren significant, maar niet concentratie gerelateerd, gedaald bij mannetjes van de lage, lagere midden en hoge concentratiegroepen. Een tendens naar een verlaagd cholesterolgehalte werd ook gezien bij mannetjes van de hogere midden concentratie groep. De fosfolipidenspiegels waren verhoogd in alle vrouwelijke blootstellingsgroepen en bereikten alleen een statistisch significante graad bij vrouwtjes van de hogere midden concentratie groep. Ten slotte was creatinine significant verlaagd bij vrouwelijke dieren van de groep met hoge concentratie. Aan het einde van de herstelperiode van 14 dagen was de glucose verhoogd bij de blootgestelde dieren en was de toename

significant bij mannetjes. Albumine was licht, hoewel significant verhoogd bij blootgestelde mannelijke dieren, een vergelijkbare toename bij vrouwelijke dieren was niet significant. De verhouding albumine/globuline was significant verhoogd bij blootgestelde mannelijke dieren en significant verlaagd bij blootgestelde vrouwelijke dieren. Cholesterol was significant verhoogd bij blootgestelde vrouwelijke dieren. Fosfolipiden waren verhoogd bij zowel mannelijke als vrouwelijke blootgestelde dieren. Creatinine was verlaagd bij blootgestelde mannelijke dieren, een vergelijkbare afname bij blootgestelde vrouwelijke dieren was niet significant. Een verhoogde gemiddelde fluorideconcentratie in de urine werd waargenomen bij mannetjes en vrouwtjes van de hogere midden- en hoge concentratiegroepen, en bij mannetjes van de lagere midden concentratie groep aan het einde van de behandelperiode. Dienovereenkomstig waren de totale fluoride-uitscheiding in de urine en de fluoride/creatinine-ratio in de urine ook significant verhoogd op een concentratie gerelateerde manier in deze mannelijke en vrouwelijke groepen. Deze parameters waren aan het einde van de herstelperiode nog steeds licht verhoogd in vergelijking met de controles.

Effecten op organen: Een sterke inductie van leverperoxisoomproliferatie werd waargenomen in alle mannelijke blootstellingsgroepen, die praktisch verzadigd waren bij 4.000 ppm voor zowel laurinezuurhydroxylase-activiteit als acyl-CoA-oxidase-activiteit. Een veel zwakker effect werd waargenomen bij vrouwelijke ratten van deze groepen. Aan het einde van de herstelperiode waren de effecten van sterk geïnduceerde peroxisoomproliferatie duidelijk verminderd bij blootgestelde mannetjes en afwezig bij blootgestelde vrouwtjes. Een concentratie gerelateerde toename van het absolute en relatieve gewicht van de lever werd waargenomen bij alle blootstellingsgroepen van mannen, en bij vrouwtjes van de hogere midden- en hoge concentratiegroepen. Verhogingen van het absolute en relatieve longgewicht werden waargenomen bij mannetjes en vrouwtjes van de hogere midden- en hoge concentratiegroepen. Het absolute en relatieve gewicht van de milt was afgenomen bij vrouwelijke blootstellingsgroepen en bij mannelijke dieren van de hogere midden concentratie groep, maar er werd geen concentratie-respons relatie waargenomen. Aan het einde van de herstelperiode werd nog steeds een toename van het relatieve lever- en longgewicht waargenomen bij mannetjes en vrouwtjes van de hoogste concentratiegroep.

Histopathologie: Inademing van CAS # 756-13-8 veroorzaakte histopathologische veranderingen in de longen en lever. Ophoping van alveolaire macrofagen werd waargenomen in de longen van mannetjes en vrouwtjes van de hogere midden- en hoge concentratiegroep. Nucleolaire vergroting werd waargenomen in de levers van alle mannelijke blootstellingsgroepen, maar zonder een concentratie-respons relatie. Aan het einde van de herstelperiode was er nog steeds sprake van accumulatie van alveolaire macrofagen, zij het in iets mindere mate. Leververanderingen waren niet meer aanwezig.

Argumentatie REACH dossier NOAEC

Bij een niveau van 1.000 ppm werden hepatotoxische effecten bestaande uit een verhoogd relatief levergewicht, veranderingen in enkele serumparameters, verhoogde peroxisoomproliferatie en histopathologische leververanderingen vooral, maar niet uitsluitend, waargenomen bij mannelijke ratten, welk niveau daarom als een Minimum-waargenomen-nadelig-effectniveau (MOAEL) moet worden beschouwd. De relevantie van de hepatische effecten die in de huidige studie zijn waargenomen, wordt grotendeels bepaald door een analyse van de impact van peroxisoomproliferatie in dit diersysteem. Er is echter aangetoond dat de rat veel gevoeliger is voor de effecten van peroxisoomproliferatie dan de mens (naar Bentley et al., 1993 verwezen in REACH registratiedossier). Gezien deze overweging zou de NOAEL voor de mens (veel) hoger kunnen zijn, afgezien van effecten die kunnen worden toegeschreven aan soort specifieke peroxisoomproliferatie. De NOAEC uit deze studie werd vastgesteld op 12,45 mg/L lucht.

90-dagen studie (meer detail)

Er werden geen blootstelling gerelateerde klinische tekenen of effecten op lichaamsgewicht, voedselconsumptie of oftalmoscopie waargenomen.

Lever: Mannelijke ratten vertoonden verschillende veranderingen die wijzen op een effect van CAS # 756-13-8 op de lever, namelijk verhoogde albumine/globuline-verhouding en verhoogd relatief levergewicht in alle groepen, en bovendien in de middelhoge en hoge concentratiegroepen verminderde protrombinetijd, verlaagd plasmacholesterol, verhoogd alkalische fosfatase en verhoogd albuminegehalte. Bij vrouwelijke ratten waren de effecten op de lever minder ernstig en bestonden uit een verhoogd albuminegehalte (gemiddelde en hoge concentratiegroepen) en een verhoogde albumine/globuline-ratio en relatief levergewicht (hoge concentratiegroep). Bij mannetjes gingen deze veranderingen gepaard met histopathologische veranderingen, d.w.z. accumulatie van eosinofiele korrels in hepatocyten bij mannetjes van de middelhoge en hoge concentratiegroep, en hepatische hypertrofische celfoci bij één dier van de hoge concentratiegroep. Bovendien veroorzaakte CAS # 756-13-8 een blootstellingsgerelateerde inductie van hepatische peroxisomale oxiderende enzymactiviteit (acyl-CoA-oxydase). Bij mannelijke ratten kon geen dosis zonder effect worden gevonden. Voor vrouwelijke ratten werd een no-effect-niveau van 1.000 ppm waargenomen. De meeste van deze leververanderingen, d.w.z. die in biochemische variabelen, peroxisoomproliferatie en orgaangewicht, waren niet meer aanwezig na de herstelperiode van 28 dagen. Lichte of zeer lichte multifocale verhoogde eosinofiele granulatie was echter aanwezig bij 4 van de 10 mannelijke ratten die waren blootgesteld aan 3000 ppm. Op basis van de effecten op de lever, op levergerelateerde biochemische veranderingen en de duidelijke toename van acyl-CoA-oxidase-activiteit (een biomarker voor peroxisoomproliferatie), werd geconcludeerd dat blootstelling aan CAS # 756-13-8 resulteerde in peroxisoomproliferatie bij de rat. Het hydrolyseproduct, perfluorpropionaat, veroorzaakt hoogstwaarschijnlijk de peroxisoomproliferatie. Andere veranderingen die doorgaans worden waargenomen bij peroxisoomproliferatoren zijn onder meer een verhoogd relatief levergewicht, hypertrofie of hyperplasie van hepatocyten en biochemische veranderingen die verband houden met een veranderd lipidenmetabolisme. Van mannelijke ratten is historisch gemeld dat ze gevoeliger zijn voor de effecten van peroxisoomproliferatie dan vrouwtjes. Over het algemeen reageren ratten (en muizen) sterk op peroxisoomproliferators, terwijl mensen slecht of niet reageren vanwege veel minder expressie van hepatocellulaire peroxisoomproliferator-geactiveerde receptor- α (PPAR- α) en verschillen in de volgorde van het peroxisoomproliferatorresponselement (PPRE). De bekende effecten van peroxisoomproliferatie komen overeen met de effecten waargenomen in de huidige studie van 90 dagen en de voorgaande studie van 28 dagen, en waren duidelijk verminderd aan het einde van de overeenkomstige herstelperiodes van 28 dagen en 14 dagen.

Nier: Verhogingen van het relatieve niergewicht werden waargenomen bij de mannetjes in alle blootgestelde groepen en bij de vrouwtjes bij de 2 hoogste concentraties. Achteraf gezien werd ook een toename van het niergewicht van ongeveer 10% waargenomen in de eerdere 28-daagse studie bij mannelijke en vrouwelijke dieren bij 20.000 ppm, maar deze toename bereikte geen statistische significantie. Aangezien deze veranderingen in niergewicht niet gepaard gingen met histopathologische veranderingen, is de toxicologische relevantie van deze bevinding niet duidelijk.

Hematologie: Hematologische veranderingen werden ook vastgesteld, zoals een afname van het aantal rode bloedcellen en de protrombinetijd, en gerelateerde veranderingen in MCV en MCH, vooral bij mannetjes die werden blootgesteld aan 3000 ppm, maar ook bij mannetjes die werden blootgesteld aan 1000 ppm na 90 dagen blootstelling. Aan het einde van de herstelperiode werd bij de mannetjes van deze groep een afname van MCV en een toename

van het aantal trombocyten waargenomen. Dergelijke veranderingen werden echter niet waargenomen in de eerdere studie van 28 dagen.

Uit de resultaten van deze studie werd geconcludeerd dat inhalatieblootstelling aan CAS # 756-13-8 gedurende 90 dagen resulteerde in verschillende veranderingen die indicatief zijn voor hepatische effecten, waaronder histopathologische veranderingen bij de mannelijke dieren, waarschijnlijk als gevolg van peroxisoomproliferatie. Bij het laagste niveau van 300 ppm werden levereffecten bestaande uit verhoogde peroxisoomproliferatie en gerelateerde effecten zoals veranderingen in albumine/globuline-verhouding en verhoogd relatief levergewicht en niereffecten bestaande uit toegenomen relatief gewicht van de nieren, alleen waargenomen bij mannelijke ratten. De effecten op de lever zijn gerelateerd aan peroxisoomproliferatie en deze route werd niet relevant geacht voor de risicobeoordeling bij de mens. Er werd geen pathologie gezien in de nieren, dus het toegenomen niergewicht is niet duidelijk relevant voor de uitkomst van het onderzoek. Andere waargenomen effecten werden niet als biologisch relevant beschouwd en de NOAEC werd in deze studie vastgesteld op 3000 ppm (38.6 mg/L) voor zowel mannelijke als vrouwelijke dieren.

Toxiciteit voor de voortplanting

Er is geen Extended One Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) test (OECD 443) uitgevoerd met CAS # 756-13-8. Met het test artikel is wel een GLP-screeningsonderzoek naar de voortplanting/ontwikkeling bij ratten (OECD 421 via inhalatie) en een GLP-prenataal ontwikkelingsonderzoek bij ratten (OECD 414 via inhalatie) uitgevoerd. In geen van beide studies werden effecten op de voortplanting of de ontwikkeling vastgesteld tot aan de hoogste concentratie (3000 ppm voor beide studies). Daarnaast zijn in de 90-dagen inhalatie studie met CAS # 756-13-8 bij ratten (OECD 413), evenmin schadelijke effecten op de voortplantingsorganen waargenomen.

Het ECHA registratiedossier (ECHA, 2023b) vermeldt een DNEL (algemene populatie, lange termijn systemische effecten, via inhalatie) = 14.8 mg/m³.

Hiervoor werd de volgende redenering gevolgd:

- Startpunt (POD): Sleutelstudie: OECD412 studie (28-dagen herhaalde toediening inhalatiestudie, rat, 2001)
- Kritische effecten: levertoxiciteit, peroxisome proliferatie
- POD: NOAEC = 12450 mg/m³
- Een gecorrigeerde dosis descriptor werd bepaald met gebruik van de formule:
Gecorrigeerde inhalatie NOAEC = 12450 x 6/24 x 5/7 = 2220 mg/m³.
- Onzekerheidsfactoren (UF):
 - o UF = 1: interspecies, allometrisch
 - o UF = 2.5: interspecies, andere onzekerheden = 2.5
 - o UF = 10: intraspecies humaan, interindividuale verschillen in menselijke gevoeligheid
 - o UF = 6: extrapolatie subacuut naar chronisch
 - o UF = 1: tekortkomingen in de toxiciteitsdatabase (geen tekortkomingen, robuuste database)
 - o UF totaal = 150

PUBLIEKE PEER-REVIEWED WETENSCHAPPELIJKE LITERATUUR

Palazzolo et al., 2022

Palazzolo en medewerkers (Palazzolo et al., 2022) hebben de effecten op muizenleverorganoiden (fysiologisch relevante en innovatieve levermini-organen) vergeleken

van de lange keten PFAS, PHOS en PFOA, en twee korte keten PFAS, PFBA en pentafluorpropionzuuranhydride (PFPA), om het werkingsmechanisme te identificeren op cellulair niveau (blootstelling 100, 500, 1000 μM). De levensvatbaarheid van cellen, structurele histologie en enzymatische activiteit (Alanine aminotransferase ALT, Glutamaat dehydrogenase GDH) werden gemeten.

Cytomorfologische afwijkingen en ALT/GDH-enzymverstoring werden geïdentificeerd, maar er werd geen vermindering in levensvatbaarheid, noch apoptose (Caspase 3/7 merkers) gedetecteerd voor de twee korte keten PFAS. De EC_{50} kon niet worden berekend. De organoïde morfologie werd licht beïnvloed, wat een vermindering van de cytostructurele complexiteit en afwijkende cytologische kenmerken veroorzaakte. Meer specifiek voor PFPA: Ondanks dat de structurele organisatie gedeeltelijk behouden was na 48 uur behandeling met PFPA bij 1000 μM , zijn enkele afwijkende cytologische kenmerken zoals nucleaire hyperchromasie en cytolyse aangetoond na 6 en 24 uur behandeling. Bij lagere concentraties PFPA (500 μM en 100 μM) resulteerde de structurele complexiteit van behandelde organoïden gedeeltelijk in behoud na 6, 24 en 48 uur met het verschijnen van hyperchromasie na 6 uur behandeling met PFPA bij 500 μM en verspreide hyperchromatische kernen bij 6 en 48 uur blootstelling met PFPA bij 100 μM . De leverenzymactiviteit van zowel ALT en GDH werd vanaf de laagste concentratie verhoogd voor zowel de lange als korte keten PFAS. Daarentegen werden EC_{50} -waarden van $670 \pm 30 \mu\text{M}$ en $895 \pm 7 \mu\text{M}$ gemeten voor respectievelijk PFOS en PFOA, samen met sterke verstoring van het ALT/GDH-enzym, activatie van caspase 3 en 7 apoptose en diep verlies van architecturale complexiteit van organoïden in het bereik van 500–1000 μM . De resultaten getuigen van een lagere toxiciteit op organoïden van muizenlever voor de twee korte keten PFAS (PFBA, PFPA) in vergelijking met de lange keten PFAS, maar er werden niettemin afwijkende cytologische kenmerken en enzymverstoring waargenomen.

Amstutz et al., 2022

Amstutz en medewerkers (Amstutz, Cengo, Gehres, et al., 2022) hebben de mogelijke structuur-activiteitsrelatie tussen PFAS en levertoxiciteit onderzocht. De effecten van dertien PFAS met variërende koolstofketenlengte en functionele hoofdgroepen (in een concentratiebereik van 0–800 μM) werd getest op de cytotoxiciteit van humane HepG2-cellen en de oxidatieve stress (vorming van intracellulaire reactieve zuurstofspecies) met behulp van de MTT- en DCFH-assay, respectievelijk, met blootstellingstijden van 3 of 24 uur. Bovendien werden intracellulaire PFAS-niveaus bepaald in HepG2 na 24 uur blootstelling om de cytotoxische en oxidatieve effecten van PFAS te relateren aan hun cellulaire niveaus.

Berekende relatieve potentiefactoren (RPF), gebaseerd op de TC_{50} -waarden, werden gebruikt voor een voorlopige rangschikking van PFAS met betrekking tot hun hepatotoxiciteit: $\text{PFNA} > \text{PFDA} > \text{PFOS} \geq \text{PFOA} > \text{PFHxS} > \text{PFBS} \gg \text{PFHpA} = \text{PFHxA} = \text{PFBA} = \text{PFPrA} = 6:2 \text{ FTOH} = 4:2 \text{ FTOH} = 3:1 \text{ FTOH}$. Er kon geen TC_{50} worden gemeten voor PFHpA, PFHxA, PFBA, PFPrA, 6:2 FTOH, 4:2 FTOH, 3:1 FTOH (geen cytotoxiciteit).

Vergelijkbare resultaten werden waargenomen met betrekking tot het genereren van intracellulaire reactieve zuurstofspecies (ROS) op beide blootstellingstijden, met een rangorde van: $\text{PFNA} > \text{PFOS} > \text{PFOA} \geq \text{PFDA} > \text{PFHxS} > \text{PFBS} > \text{PFBA} > \text{PFHpA} \geq \text{PFHxA} > \text{PFPrA} > 6:2 \text{ FTOH} = 4:2 \text{ FTOH} = 3:1 \text{ FTOH}$. AUC_{ROS} PFPrA (3u: 1.2 ± 0.6 , 24u: 1.1 ± 0.2). Bovendien is voor alle PFSA's en PFCA's, maar niet voor de FTOH's, een concentratieafhankelijke vorming van ROS waargenomen.

Dezelfde onderzoeksgroep (Amstutz, Cengo, Sijm, et al., 2022) heeft ook de impact op humaan cytochrome P450 bestudeerd. De invloed van dezelfde 13 PFAS's (5–3200 μM) op de CYP-enzymactiviteit werd gemeten met behulp van Vivid® P450-metabolismetesten. Met dezelfde assays werden Michaelis-Menten-verzadigingscurven bepaald om het type PFAS-

geïnduceerde CYP-inhibitie te bestuderen. Vier CYP's (CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4 en CYP2C19) werden getest.

Voor de PFCA's met een kortere ketenlengte dan PFOA (PFPrA, PFBA, PFHxA en PFHpA) was een concentratieafhankelijke activering van CYP2E1 waargenomen. Alle PFCA's (van C3 tot C10) inhibeerden de CYP2D6-activiteit en CYP2C19-activiteit op een concentratieafhankelijke manier. De kortste PFCAS, PFPrA en PFBA hadden nauwelijks invloed op de CYP3A4-activiteit, waarvoor slechts een lichte activatie van CYP3A4 wordt waargenomen. CYP2E1-inductie is in verband gebracht met verhoogde oxidatieve stress, die zelf levertoxiciteit veroorzaakt en aanhoudende celproliferatie. Evenzo kan inhibitie van CYP2D6, CYP3A4 en CYP2C19 door xenobiotica leiden tot oxidatieve stress in levercellen. In deze studie werd aangetoond dat meerdere PFAS's kunnen interageren met CYP, afhankelijk van hun structuur. Deze interactie met PFAS's kan leiden tot nadelige resultaten in levercellen en kan daardoor de hepatotoxische effecten van PFAS's verklaren.

3.6.5 Discussie

LEVEREFFECTEN WAARGENOMEN IN DE OECD GD STUDIES IN DE RAT: RELEVANTIE VOOR DE MENS

Zowel bij de herhaalde toedieningstudies via inhalatie (test item: CAS # 756-13-8), als bij orale blootstelling (test item: PFPrA, CAS # 422-64-0) is het doelwitorgaan de lever met verhoogd absoluut en relatief levergewicht vastgesteld bij de mannelijke dieren, samengaande met veranderingen in levergerelateerde biochemie, en histopathologische veranderingen.

Veranderingen die doorgaans worden waargenomen bij peroxisoomproliferatoren zijn onder meer een verhoogd relatief levergewicht, hypertrofie of hyperplasie van hepatocyten en biochemische veranderingen die verband houden met een veranderd lipidenmetabolisme. Van mannelijke ratten is historisch gemeld dat ze gevoeliger zijn voor de effecten van peroxisoomproliferatie dan vrouwtjes. Op basis van de effecten op de lever, en op levergerelateerde biochemische veranderingen kan worden geconcludeerd dat blootstelling aan CAS # 422-64-0 resulteerde in peroxisoomproliferatie bij de rat. Over het algemeen reageren ratten (en muizen) sterk op peroxisoomproliferators, terwijl mensen slecht of niet reageren vanwege veel minder expressie van hepatocellulaire peroxisoomproliferator-geactiveerde receptor- α (PPAR- α) en verschillen in de volgorde van het peroxisoomproliferatorrespons-element (PPRE). De bekende effecten van peroxisoomproliferatie komen overeen met de effecten waargenomen in de orale 28-dagen studie en ook de 28-dagen en 90-dagen inhalatiestudies, en waren duidelijk verminderd aan het einde van de overeenkomstige herstelperiodes van 28 dagen en 14 dagen.

Volgens US EPA (US EPA, 2023b) zijn de PFPrA-geïnduceerde levereffecten indicatief voor een onderling gerelateerd patroon van toxiciteit voor parenchymale (d.w.z. hypertrofie van hepatocyten, necrose en ALT-afgifte in de systemische circulatie) en niet-parenchymale (bijv. hepatische galepitheelafgifte van ALP in de systemische circulatie) celpopulaties. Volgens (Hall et al., 2012), komt deze constellatie van effecten overeen met de criteria die een bepaling van leverbeschadiging ondersteunen. Ondanks het ontbreken van aanvullende orale herhaalde toediening studies waarin de effecten van PFPrA op de lever werden onderzocht om de vergelijkbaarheid van de resultaten te evalueren, komt dit profiel van door PFPrA geïnduceerde effecten op de lever overeen met levertoxiciteit waargenomen bij dierenstudies na orale blootstelling aan PFBA (US EPA, 2022b). Deze bij dieren waargenomen effecten worden als relevant voor mensen beschouwd bij gebrek aan experimentele gegevens die directe informatie geven die het tegendeel bewijzen. Bewijs bij dieren wijst erop dat

blootstelling aan PFPrA levereffecten bij de mens kan veroorzaken, maar er zijn weinig studies beschikbaar om bij te dragen aan de evaluatie.

In 1995 werd door IARC een state-of-the-art consensusrapport gepubliceerd over wat er bekend is over peroxisoomproliferatie en de betrokken mechanismen en hun relevantie voor carcinogenese voor de mens (IARC, 1995). Er werd aangenomen dat de functie van PPAR α sterk verzwakt is in humane levercellen, wat deels gebaseerd was op het waargenomen gebrek aan effect van PPAR α -activering op peroxisomale vetzuuroxidatie in humane hepatocyten, evenals op de gerapporteerde lage expressie van PPARA-mRNA in de humane lever. Meer recente studies spreken dit idee echter tegen en geven aan dat PPAR α een sleutelrol speelt bij de regulatie van het vetmetabolisme in de menselijke lever (Kersten & Stienstra, 2017).

De lever is een belangrijk doelorgaan voor de toxische effecten van PFAS blootstelling (o.a. lange keten PFOS, PFOA). Vergroting van de lever en verstoring van de leverfuncties zijn eindpunten die consistent zijn waargenomen bij verschillende proefdieren.

In de 28-dagen orale studie, en de 28-dagen en 90-dagen inhalatie studies in de rat is een duidelijke activatie van PPAR α waargenomen, en ook een duidelijke geslacht-specifieke respons. De peroxisome proliferator-activated receptoren hebben ook een rol in de immuun respons. In het REACH registratiedossier werd de levertoxiciteit waargenomen in de lever van de rat als niet relevant beschouwd voor de mens

Hepatotoxiciteit is een belangrijk toxicologisch eindpunt bij het beoordelen van de veiligheid van PFAS. De mechanismen die betrokken zijn bij de hepatotoxische effecten van PFAS zijn nog niet volledig opgehelderd.

Welke toxicologische mechanismen van oxidatieve stress worden geactiveerd moet nog worden opgehelderd: de ontregeling van de NF-KB/TNF- α -route, de uitputting van hepatocyt-glutathion (GHS)-niveaus, lysosomale lekkage, mitochondriale membraanpotentiaal instorting en CYP2E1-inhibitie, inhibitie van verschillende isovormen van cytochroom P450?

In vitro studies uitgevoerd met nieuwe aanpakmethodieken (NAM's) werpen stilaan licht. Palazzolo et al. (Palazzolo et al., 2022) hebben het werkingsmechanisme proberen te identificeren op cellulair niveau op muizenleverorganoïden. Cytomorfologische afwijkingen en ALT/GDH-enzymverstoring werden geïdentificeerd vanaf de laagste blootstelling (100 μ M) voor PFPA. De door PFAS geïnduceerde vorming van reactieve zuurstofspecies (ROS) is een van de voorgestelde mechanismen van de hepatotoxische effecten van PFAS. De studie van Amstutz (Amstutz, Cengo, Gehres, et al., 2022) toont de concentratieafhankelijke ROS-generatie in humane HepG2 cellen aan voor PFPrA. Verder toonde Amstutz (Amstutz, Cengo, Sijm, et al., 2022) aan dat PFPrA een concentratieafhankelijke activering van CYP2E1 en inhibitie van de activiteit van CYP2D6 en CYP2C19 induceert. Deze interacties kan leiden oxidatieve stress, tot nadelige resultaten in levercellen, en kan daardoor de hepatotoxische effecten van onder andere PFPrA verklaren.

Conclusie: De bij dieren waargenomen effecten worden als relevant voor mensen beschouwd bij gebrek aan experimentele gegevens die directe informatie geven die het tegendeel bewijzen. Het voorzichtigheidsprincipe dient te worden gehanteerd in zo'n geval.

Het REACH registratie dossier van CAS # 756-13-8 (ECHA, 2023b) vertoont meerdere tekortkomingen. De resultaten zijn enkel op een beschrijvende manier beschikbaar. De echte data (cijfermateriaal zoals gemiddelde met standaard afwijking per groep, percentage van verhoging en verlaging ten opzichte van de controle, statistische significantie met p-value), eventueel in tabelvorm, zijn niet aanwezig. Dit maakt de herevaluatie van de data onmogelijk. Gezien er geen cijfermateriaal voorhanden is, kan ook geen BMD Approach worden uitgevoerd om eventueel te kunnen vertrekken uit een BMDL. In het data pakket van het dossier is de immuuntoxiciteit niet onderzocht. Er is geen chronische toxiciteit/carcinogeniciteitsstudie beschikbaar. Er is ook niets beschikbaar over hormoonverstoring, de schildklierhuishouding, of hersenontwikkeling. Herhaalde toediening studies zijn enkel uitgevoerd via de inhalatie route. Halfwaardetijden voor uitscheiding in de urine is niet gekend. De klaring in de mens is ook niet gekend.

Een verdere bedenking: De mens wordt blootgesteld aan PFPrA die al in de omgevingslucht aanwezig is. Wat is de werkelijke dosis PFPrA waaraan de ratten werden blootgesteld na inademen van CAS # 756-13-8? Hoeveel van de CAS # 756-13-8 werd onmiddellijk weer uitgeademd? Aangezien dit een zeer vluchtige vloeistof is, kan de actuele voor opname beschikbare hoeveelheid veel geringer zijn. Volgens het ECHA-registratiedossier zal, via de inhalatie route, het grootste deel van CAS# 756-13-8 onveranderd worden uitgeademd, terwijl de resterende fractie wordt gehydrolyseerd tot het goed wateroplosbare PFPrA en fluorkoolstofgas. Dit laatste wordt uitgeademd, terwijl PFPrA wellicht wordt geabsorbeerd. Er is geen indicatie beschikbaar van aan hoeveel PFPrA de ratten in de 28-dagen en 90-dagen inhalatie studies werkelijk zijn blootgesteld. Er is geen toxicokinetiek / metabolisme studie beschikbaar. Uit het dossier is niet duidelijk dat de eliminatie van PFPrA via de urine voor beide geslachten gelijklopend is (% eliminatie, T1/2). Ook de geslachtsgelateerde halfwaardetijden voor de weefsels (lever, nier, bloed) zijn niet voorhanden. Uit de studies blijkt wel degelijk een geslachtgerelateerde verschil.

Met andere woorden, het maken van een betrouwbare omrekening van een CAS # 756-13-8 naar CAS # 422-64-0 (PFPrA) blootstellingsconcentratie is onmogelijk.

Besluit

Tabel 33: Samenvatting besproken toetsingswaarden PFPrA

Bron	jaar	Kritische effect / studie	PoD	PODHED	UF	TW
Primair						
US EPA (ORD)	2023	Lever 28-d studie, oraal, rat CERI (2002c) Verhoogd rel. levergewicht, mannelijke ratten	BMDL10 = 6.3 mg/kg lg/d	BMDL10 HED = 1.6 mg/kg lg/d Standard BW3/4 allometrische schaling	3000	RfD 0.00053 mg/kg lg/d
Quaternair						
ECHA registratie-dossier Read-across precursor NOVEC 1230	2023	Lever 28-d studie (OECD412), inhalatie, rat (2001) Peroxisoom proliferatie	NOAEC = 12450 mg/m ³	Corr. NOAEC humaan = 2220 mg/m ³	150	DNEL inhalatie, systemisch, algemene bevolking 14.8 mg/m ³

Het REACH-registratiedossier (quaternaire bron) van de read-across stof bevat enkel beschrijvende studieresultaten van inhalatiestudies met de read-across stof (ECHA, 2023b).

Het is ook niet geweten hoeveel van die stof hydrolyseerd naar PFPrA en aan welke dosis PFPrA de proefdieren daadwerkelijk zijn blootgesteld. Daartegenover had US EPA – ORD wel een orale studie ter beschikking met PFPrA uitgevoerd. US EPA – ORD (US EPA, 2023b) is de enige betrouwbare bron (primaire bron) die beschikte over het echte studierapport met alle gedetailleerde data. US EPA heeft daardoor gebruik kunnen maken van BMD, wat voorrang krijgt of NOAEL vanwege de nauwkeurigheid en de mogelijkheid van gebruik van biologische significante waargenomen effecten (tegenover enkel statistisch significante effecten). De biologische niet significante dosis voor verhoogd relatief lever gewicht bij de mannelijke ratten ligt op 6.3 mg/kg lg/d (BMDL10), de niet statische significante dosis is 20 mg/kg lg/d (NOAEL) in deze studie.

US EPA heeft hiernaast ook een literatuurstudie uitgevoerd en epidemiologische data doorgenomen, en een doordachte motivatie aangeleverd.

Voorstel GAW PFPrA voor niet-carcinogene effecten (inhalatie): basis vertrekkend uit chronische orale RfD = 0.00053 mg/kg lg/d (US EPA, 2023b)

De afgeleide tijdelijke toetsingswaarde zal in de komende jaren zeker opnieuw moet worden bekeken naarmate er meer data (zowel proefdierenstudies, humane data, in vitro, NAM's i.v.m. mode of action) beschikbaar worden.

3.6.6 Conclusie non-carcinogene GAW

Vertrekpunt: chronische orale RfD = 0.00053 mg/kg lg/d = 530 ng/kg lg/d (US EPA, 2023b)

GAW inhalatie

Aangezien er nog geen referentiedosis is afgeleid voor een chronische toelaatbare concentratie in de lucht door US EPA – ORD (US EPA, 2023b) wordt een omrekening naar een inhalatie equivalent voorgesteld. De RfC werd niet afgeleid door US EPA – ORD omwille van het feit dat er geen inhalatiestudies voorhanden zijn.

Motivatie van extrapolatie: Route-naar route extrapolatie wordt ondersteund omdat de gezondheidseffecten van PFPrA onafhankelijk lijkt te zijn van de blootstellingsroute. Zowel de orale studie met PFPrA als de inhalatiestudies met de read-across stof CAS # 756-13-8 gaven een gelijkaarde levertoxiciteit.

Zoals reeds aangehaald is de beschikbare betrouwbare herhaalde toediening toxiciteitsstudie via orale blootstelling gebeurd. Voor de omrekening naar een inhalatie equivalent werden hierbij de volgende veronderstellingen in overweging genomen:

- Vergelijkbare PFAS distributie percentages in dezelfde doelwitsystemen/organen.
- Absorptie-effiëntie oraal/inhalatie: geen aanpassing doorgevoerd.
- Geen contra-indicatie voor route-naar-route extrapolatie.

Omrekening naar inhalatie equivalent: volgens ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8 (ECHA, 2012), Allocatiefactor lucht: 20%

- Volwassene: lichaamsgewicht = 70 kg, inhalatie volume = 20 m³/dag
- Kind (6-11j): lichaamsgewicht = 30 kg, inhalatie volume = 13 m³/dag

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20% komen we tot een inhalatoire grenswaarde van 370 ng/m³ voor PFPrA (CAS # 422-64-0) voor een volwassene.

Als er uit gegaan wordt van een allocatiefactor van 20% komen we tot een inhalatoire grenswaarde van 245 ng/m^3 voor PFPrA (CAS # 422-64-0) voor een kind (6-11j).

CONCLUSIE

→ GAW (lucht) PFPrA, volwassene = 370 ng/m^3

→ GAW (lucht) PFPrA, kind (6-11j) = 245 ng/m^3

3.7 Samenvatting afgeleide individuele toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

In Tabel 34 werden de afgeleide inhalatoire toetsingswaarden samengevat voor de 5 geselecteerde PFAS-verbindingen. Voor de afleiding van de inhalatoire toetsingswaarden is een onderscheid gemaakt voor volwassenen en kinderen. Er werd ook een allocatiefactor van 20% gebruikt zoals reeds besproken. Daarnaast is ook de afgeleide orale toetsingswaarde voor PFBA vermeld, aangezien die parallel werd afgeleid voor depositie.

Tabel 34: Afgeleide individuele toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

	Inhalatoir (ng/m ³)		Oraal (ng/kg lg/d)	Meest kritische doelwit orgaan/systeem
	Volwassene	Kind		
PFBA	700	460	1000	Lever, schildklier
PFBS	200	140		Schildklier
HPFO-DA	2.1	1.4		Lever
6:2 FTS	45	30		Immuniteit (milt)
PFPPrA	370	245		Lever

3.8 Situering van de meetwaarden in Vlaanderen in vergelijking met de afgeleide toetsingswaarden voor lucht.

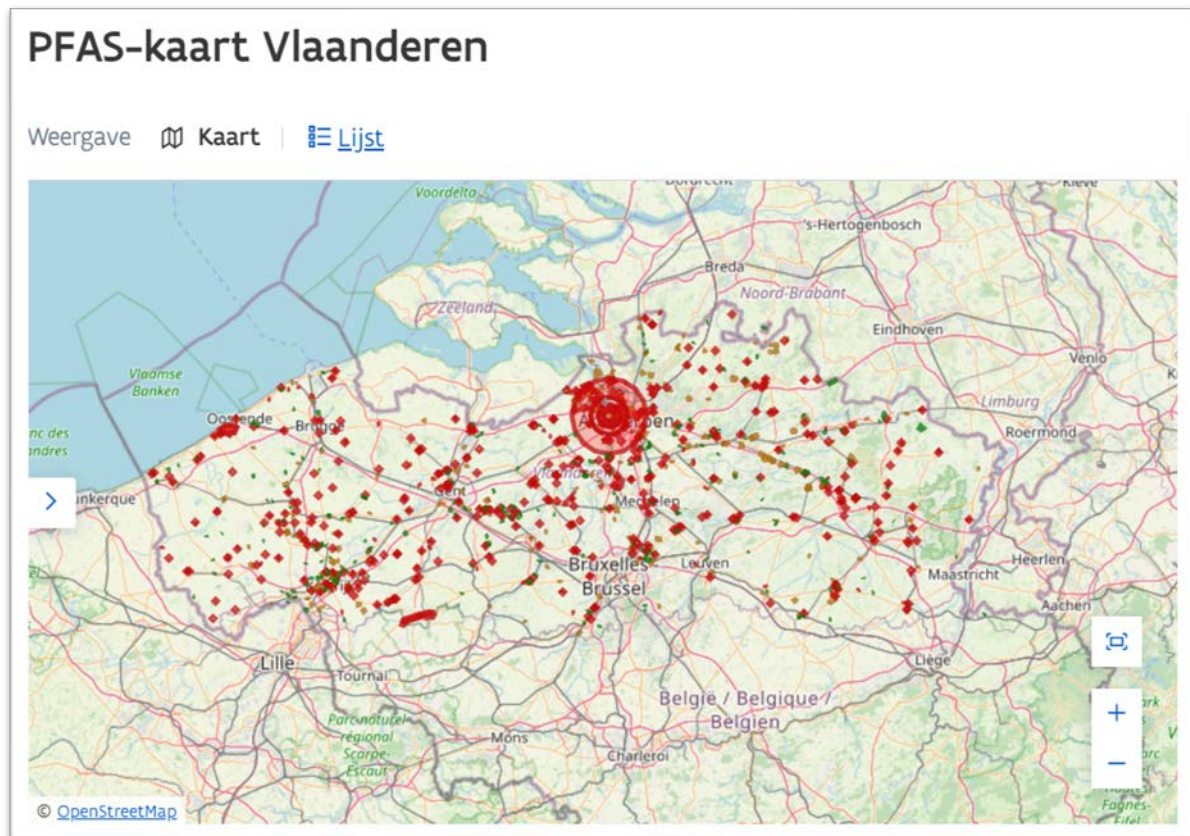
Bestaande datasets met PFAS-concentraties in lucht worden retrospectief beoordeeld ten opzichte van de toetsingswaarden die in deze studie gedefinieerd werden.

3.8.1 Meetlocaties PFAS in omgevingslucht

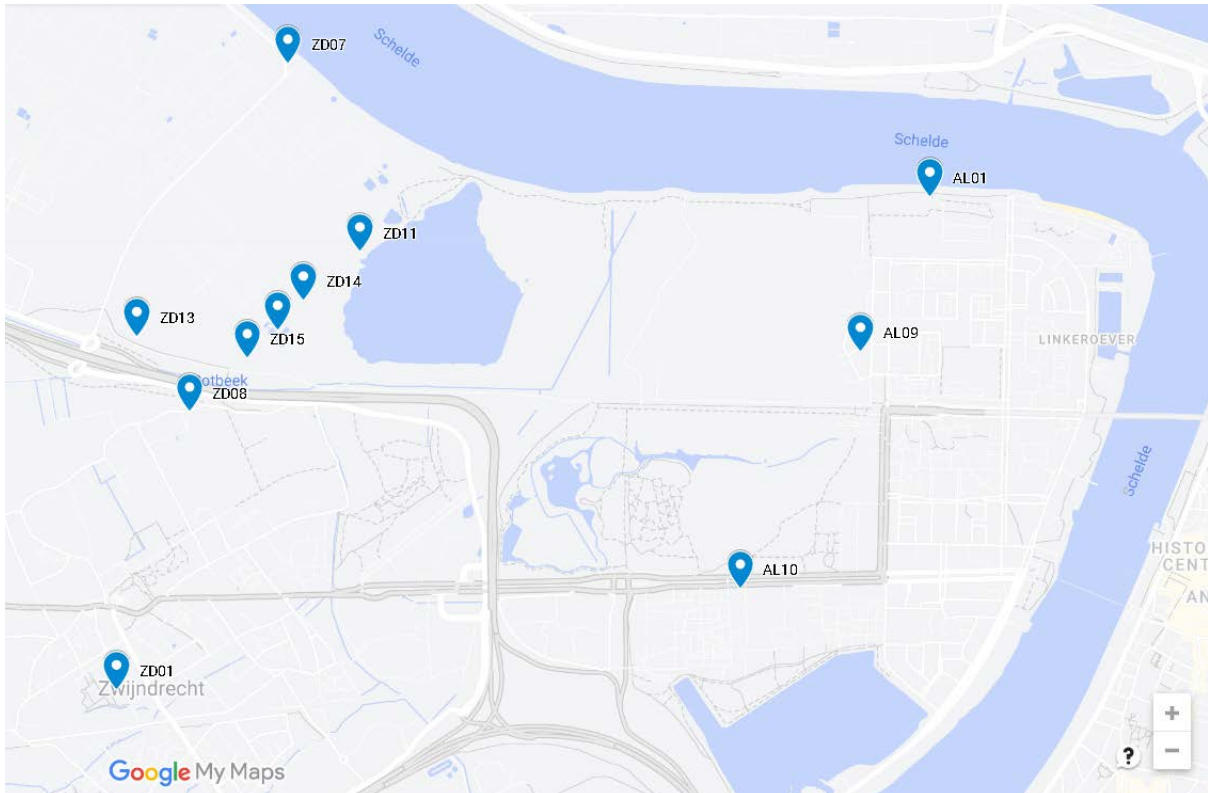
PFAS metingen in omgevingslucht werden in Vlaanderen opgestart in juni 2021 naar aanleiding van de Oosterweelwerken in een gebied met een historische PFAS verontreiniging. De eerste meetlocaties waar PFAS bemonstering van omgevingslucht en depositie uitgevoerd werden -en waarvoor data beschikbaar zijn voor minstens één jaar- liggen in de regio rond 3M (Tabel 35, Figuur 8) en op de landelijke achtergrondlocatie in Dessel. De meetplaatsten bevinden zich in industriegebied, woongebied of landelijk gebied. Op de meetlocatie in landelijk gebied na (Dessel) bevinden de meetlocaties zich allemaal in de no-regret zone in de omgeving van 3M (binnen de 5 km) (Figuur 7). Gezien die specifieke situatie kunnen de meetresultaten op deze meetpunten niet als representatief worden beschouwd voor respectievelijk industrie, landbouw of woongebied in Vlaanderen.

Tabel 35: Overzicht van de meetlocaties voor PFAS in omgevingslucht en/of depositie.

Type locatie	Meetstation	Gemeente	Actuele no-regret zone (begrenzing)
Landelijke achtergrond	N016	Dessel	/
Industrie	R897	Antwerpen	Binnen straal van 1,5 tot 3 km rond 3M
Woongebied	ZD01	Zwijndrecht	Binnen straal van 1,5 tot 3 km rond 3M
Industrie	ZD07	Zwijndrecht	Binnen straal van 1,5 km rond 3M
Woongebied	ZD08	Zwijndrecht	Binnen straal van 1,5 km rond 3M
Industrie	ZD11	Zwijndrecht	Binnen straal van 1,5 km rond 3M
Industrie	ZD13	Zwijndrecht	Binnen straal van 1,5 km rond 3M
Industrie	ZD14	Zwijndrecht	Binnen straal van 1,5 km rond 3M
Industrie	ZD15	Zwijndrecht	Binnen straal van 1,5 km rond 3M
Industrie	ZD16	Zwijndrecht	Binnen straal van 1,5 km rond 3M
Woongebied	AL01	Antwerpen	Binnen straal van 3 tot 5 km rond 3M
Woongebied	AL09	Antwerpen	Binnen straal van 3 tot 5 km rond 3M
Woongebied	AL10	Antwerpen	Binnen straal van 3 tot 5 km rond 3M



Figuur 7: Actueel beeld van alle sites in Vlaanderen die momenteel worden behandeld met betrekking van PFAS-vervuiling (september 2023). Bron: <https://www.vlaanderen.be/pfas-vervuiling/maatregelen-per-gemeente#pfas-kaart-vlaanderen>



Figuur 8: Overzicht van de locaties waar PFAS gemeten wordt in de omgevingslucht.

3.8.2 Bemonstering en analyse van PFAS in omgevingslucht

Voor het meten van PFAS in de omgevingslucht wordt gebruik gemaakt van een actieve bemonstering op filter. De bemonsteraar is voorzien van een TSP-kop (die quasi alle zwevende deeltjes doorlaat). Het stof wordt opgevangen op een kwartsvezelfilter. Op een aantal meetplaatsen werd er sequentieel bemonsterd op filter en PUF (in serie geplaatst) om zowel de TSP-fractie (op filter) en de gasfase (op PUF) te bemonsteren. Dit was het geval op meetlocaties R897, ZD01, ZD07, ZD08 en ZD11.

De analyseprocedure van PFAS in luchtmonsters verloopt volgens de WAC/IV/A/025 procedure met LC-MS (https://reflabos.vito.be/2024/WAC_IV_A_025.pdf). De procedure laat toe om een aantal PFAS componenten kwantitatief te meten (meetonzekerheid <50%) en een aantal andere componenten indicatief te meten (meetonzekerheid >50%). Van de lijst van PFAS waarvoor een toetsingswaarde afgeleid werd; zijn PFBA, PFBS en HFPO-DA opgenomen in de lijst met kwantitatieve PFAS en 6:2FTS zowel kwantitatief als indicatief, afhankelijk van de matrix. De component PFPrA wordt met een aangepaste procedure gemeten (https://reflabos.vito.be/2024/WAC_IV_A_026.pdf, in ontwerp). Voor luchtmonsters wordt per analyse bepaald of de PFAS component kwantitatief of indicatief gemeten werd: PFBA, PFBS en HFPO-DA kwantitatief, PFPrA indicatief. De component 6:2FTS wordt niet meer gerapporteerd. In het verleden was dat wel het geval (zie datasets onder), maar die meetresultaten moeten als indicatief beschouwd worden met grote meetonzekerheid.

3.8.3 Overzicht dataset

De datasets werden ter beschikking gesteld door de VMM. De aftoetsing werd gemaakt op basis van jaargemiddelde waarden (voor 2021 is dat een half jaar, 2^{de} helft 2021).

Tabel 36: Overzicht van de datasets PFAS in zwevend stof omgevingslucht (TSP-fractie).

Code meetplaats	Gemeente	Startdatum	Stopdatum
R897	Antwerpen	02/07/2021	13/01/2022
R897	Antwerpen	13/01/2022	12/01/2023
R897	Antwerpen	12/01/2023	11/01/2024
ZD07	Zwijndrecht	09/02/2023	11/01/2024
ZD11	Zwijndrecht	09/02/2023	11/01/2024
ZD13	Zwijndrecht	14/07/2023	05/01/2024
ZD14	Zwijndrecht	14/07/2023	16/12/2023
ZD15	Zwijndrecht	14/07/2023	16/12/2023
ZD16	Zwijndrecht	31/08/2023	05/01/2024
N016	Dessel	02/07/2021	13/01/2022
N016	Dessel	13/01/2022	12/01/2023
N016	Dessel	12/01/2023	11/01/2024
AL01	Antwerpen	02/07/2021	13/01/2022
AL01	Antwerpen	13/01/2022	27/01/2022
AL09	Antwerpen	27/01/2022	12/01/2023
AL09	Antwerpen	12/01/2023	11/01/2024
AL10	Antwerpen	12/02/2022	12/01/2023
AL10	Antwerpen	12/01/2023	11/01/2024
ZD01	Zwijndrecht	02/07/2021	13/01/2022
ZD01	Zwijndrecht	13/01/2022	12/01/2023
ZD01	Zwijndrecht	12/01/2023	11/01/2024
ZD08	Zwijndrecht	02/07/2021	13/01/2022
ZD08	Zwijndrecht	13/01/2022	12/01/2023
ZD08	Zwijndrecht	12/01/2023	11/01/2024

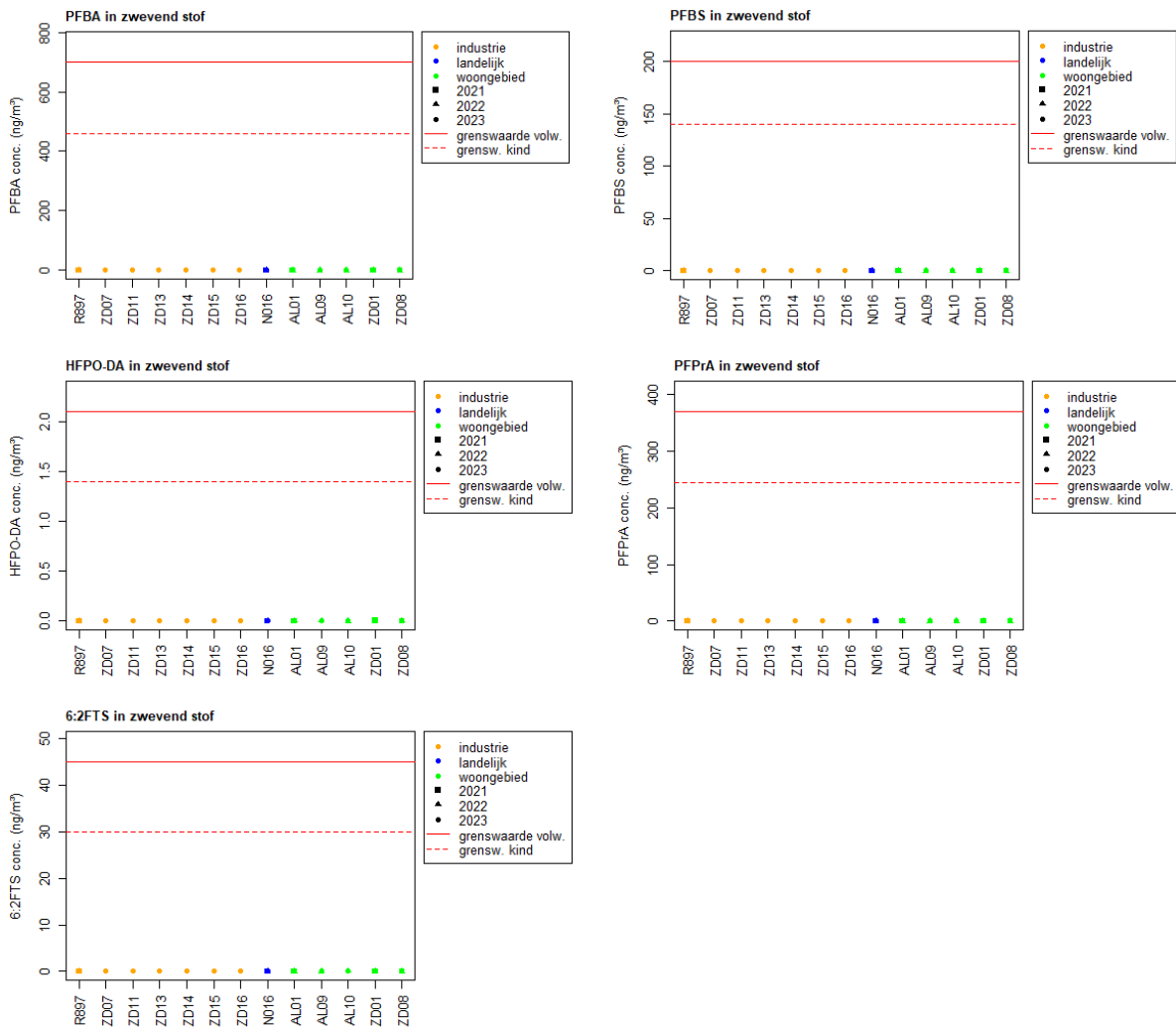
Tabel 37: Overzicht van de datasets PFAS in gasfase in omgevingslucht (PUF-fractie).

Code meetplaats	Gemeente	Startdatum	Stopdatum
R897	Antwerpen	12/01/2023	27/12/2023
ZD07	Zwijndrecht	09/02/2023	27/12/2023
ZD11	Zwijndrecht	09/02/2023	27/12/2023
ZD01	Zwijndrecht	12/01/2023	27/12/2023
ZD08	Zwijndrecht	12/01/2023	27/12/2023

3.8.4 Aftoetsing met afgeleide individuele toetsingswaarden

Er werd een aftoetsing gemaakt van de jaargemiddelde PFAS concentraties in omgevingslucht met de afgeleide individuele toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen (PFBA, PFBS, HFPO-DA, 6:2FTS en PFPrA, Tabel 34). De jaargemiddelde concentraties van PFBA, PFBS, HFPO-DA, PFPrA (indicatief) en 6:2FTS (indicatief) in zwevend stof op verschillende meetlocaties in Vlaanderen liggen ver onder de afgeleide toetsingswaarden (Figuur 9).

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen



Figuur 9: Jaargemiddelde concentraties van PFBA, PFBS, HFPO-DA, PFPrA (indicatief) en 6:2FTS (indicatief) in zwevend stof op verschillende meetlocaties in Vlaanderen liggen ver onder de afgeleide toetsingswaarden.

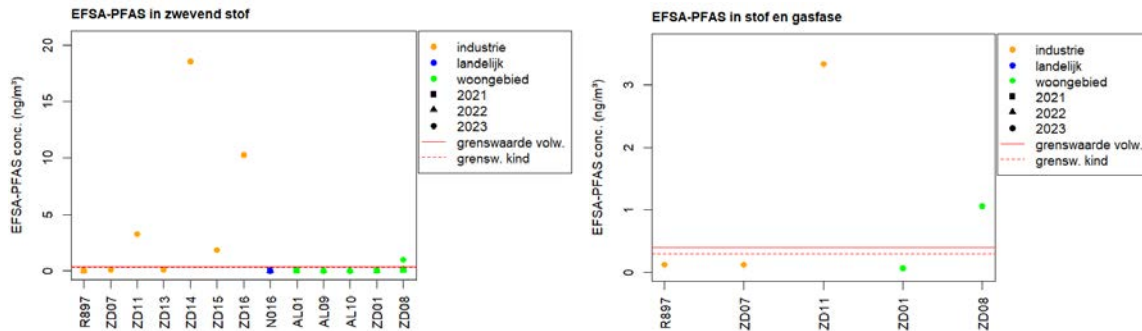
De jaargemiddelde concentraties inclusief gasfase liggen ook ver beneden de toetsingswaarden (Tabel 38).

Tabel 38: Afgeleide toetsingswaarden en jaargemiddelde PFAS concentraties (zwevend stof + gasfase) op verschillende meetplaatsen.

				PFPrA	PFBA	PFBS	6:2FTS	HFPO-DA
Toetsingsw. volw				370	700	200	45	2,1
Toetsingsw. kind				245	460	140	30	1,4
Code meetplaats	Type	Meetjaar	Eenheid					
R897	industrie	2023	ng/m ³	0,168	0,020	0,001	0,008	0,014
ZD07	industrie	2023	ng/m ³	0,461	0,032	0,009	0,002	0,010
ZD11	industrie	2023	ng/m ³	0,946	0,057	0,017	0,001	0,014
ZD01	woonzone	2023	ng/m ³	0,127	0,019	0,007	0,000	0,006
ZD08	woonzone	2023	ng/m ³	0,437	0,076	0,024	0,001	0,026

Voor de EFSA-PFAS (m.n. PFOA, PFNA, PFOS en PFHxA) werd een tijdelijk toetsingskader uitgewerkt. De toetsingswaarde voor volwassenen is 0,4 ng/m³ en voor kinderen 0,3 ng/m³.

Op de achtergrondlocatie is de EFSA-PFAS concentratie een factor 366 (kind) tot 488 (volwassen) lager dan de respectievelijke toetsingswaarden. Op enkele meetlocaties liggen de jaargemiddelden boven de toetsingswaarden, met name op enkele meetplaatsen in de buurt van 3M (ZD11, ZD08) en op het bedrijfsterrein van 3M (ZD14, ZD15 en ZD16) in 2023 (Figuur 10). De toetsing van de EFSA-PFAS blijkt de meest kritische te zijn in vergelijking met de toetsing van individuele PFAS-componenten waar de meetwaarden steeds ver beneden de toetsingswaarden lagen. De bijdrage van EFSA-PFAS in de gasfase (bemonstering op PUF) is beperkt (Figuur 10).



Figuur 10: Jaargemiddelde EFSA-PFAS concentratie t.o.v. de toetsingswaarde voor volwassenen en kinderen: metingen van zwevend stof (links) en stof en gasfase samen (rechts).

Op de landelijke achtergrondlocatie is de gemiddelde EFSA-PFAS concentratie 366 tot 488 keer lager dan de respectievelijke toetsingswaarde voor kind en volwassene (Tabel 39). Voor de individuele PFAS componenten ligt de ratio op 2-3E+03 voor HFPO-DA en 1E+07 voor PFBA.

Tabel 39: Verhouding van de toetsingswaarde en de gemiddelde achtergrondconcentratie.

	 totaal EFSA 	 PFBA 	 PFBS 	 PFPrA 	 HFPO-DA 	 6:2FTS
TW volw / gem. conc.	488	1E+07	7E+05	1E+05	3E+03	1E+04
TW volw / gem. conc.	366	7E+06	5E+05	8E+04	2E+03	8E+03

3.9 Evalueren voorgestelde toetsingswaarden mbt haalbaarheid Vlaamse regelgeving

3.9.1 Meettechnisch

Bemonstering

Voor het meten van PFAS in de omgevingslucht wordt gebruik gemaakt van een actieve bemonstering op filter en PUF (Tabel 40). Er wordt meestal gebruik gemaakt van een low of medium flow sampler (LFS, MFS) die uitgerust is met een TSP-kop (die quasi alle zwevende deeltjes doorlaat). Het zwevend stof wordt opgevangen op een kwartsvezelfilter, gasvormige verbindingen worden in de PUF geadsorbeerd. Op basis van de samengetelde hoeveelheid PFAS die op filter en PUF gemeten werd (uitgedrukt in ng/filter of ng/PUF per geanalyseerde PFAS-verbinding) en het bemonsterde volume lucht (wordt geregistreerd met gasteller), wordt de PFAS massaconcentratie berekend, uitgedrukt in ng PFAS per m³ lucht, verkort weergegeven als ng/m³.

Specifiek voor de bemonstering van korte-keten PFAS worden momenteel validatie-experimenten uitgevoerd.

Tabel 40: Overzicht bemonsteringsmedia voor de verschillende PFAS componenten.

	Bemonstering zwevend stof	Bemonstering gasfase
PFPrA	filter	in ontwikkeling, PUF
PFBA	filter	PUF
PFBS	filter	PUF
6:2FTS	filter	PUF
HFPO-DA	filter	PUF
EFSA-PFAS	filter	PUF, beperkte bijdrage

Tabel 41: Overzicht rapporteergrenzen.

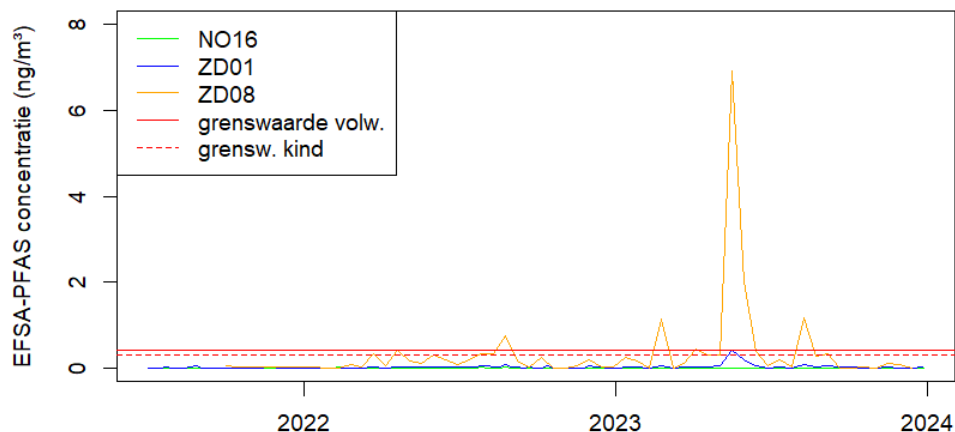
	RG filter ng/filter	RG PUF ng/PUF	Toetsingswaarde kind	Voldoende luchtvolume bemonsterd
PFPrA	<0,3*	<2*	245	Niet kritisch
PFBA	<0,3	<0,9	460	Niet kritisch
PFBS	<0,3	<0,9	140	Niet kritisch
6:2FTS	?	<1	30	Niet kritisch
HFPO-DA	<3	<9	1,4	min. 7 m ^{3**}

*op basis van WAC/IV/A/025

** om een RG gelijk aan de toetsingswaarde te bekomen. In praktijk eerder mikken naar RG/10, dus 70m³.

Looptijd en frequentie van een bemonsteringscampagne

De toetsingswaarden zijn van toepassing voor de beoordeling van blootstelling op langere termijn (chronische blootstelling). De uitmiddelingperiode van de meetwaarden is hier bijgevolg best op afgestemd, waardoor de voorkeur gegeven wordt aan langere middelingperiodes zoals bijvoorbeeld een jaargemiddelde. De bemonsteringsduur en frequentie die nodig is om het jaargemiddelde representatief te kunnen inschatten is afhankelijk van de meetlocatie en de aanwezigheid, intensiteit en dynamiek van PFAS bronnen in de omgeving. In Figuur 11 worden tijdreeksen gegeven van de EFSA-PFAS concentraties op drie meetlocaties. Op de achtergrondlocatie is de variatie in de PFAS-concentratie beperkt, en zou er met een relatief korte meetcampagne (bv. 3 maanden) een goede inschatting gemaakt kunnen worden van de gemiddelde concentratie op langere termijn. Op andere locaties, bv. ZD08, worden grote variaties in de EFSA-PFAS concentraties vastgesteld in de tijd. Dit hangt samen met de brondynamiek en de meteorologische omstandigheden. Op deze locatie is een langere meetcampagne nodig om een representatief beeld te krijgen op langere termijn. Een korte meetcampagne zou een serieuze onder- of overschatting kunnen geven -afhankelijk van de duur en het al dan niet voorkomen van piekconcentraties.



Figuur 11: Tijdreeks van de EFSA-PFAS concentratie op meetlocaties N016 (achtergrond), ZD01 en ZD08 (beide woongebieden) gedurende de afgelopen 2 jaren.

Het is moeilijk om a priori een inschatting te kunnen maken van de variaties in PFAS concentraties in de tijd en van de vereiste meetperiode van een bemonsteringscampagne om blootstelling op langere termijn te kunnen beoordelen. Daarom zou er voor geopteerd kunnen worden om een minimale tijdsduur van een bemonsteringscampagne vast te leggen. Een looptijd van minimaal 3 maanden zou een voorstel kunnen zijn.

Analyse

Voor de analyse van PFAS in lucht (bemonstering op filter of PUF) wordt verwezen naar de WAC methodes voor bepaling van PFAS en korte-keten PFAS met LC-MS/MS in water (<https://emis.vito.be/nl/erkende-laboratoria/water-gop/compendium-wac>).

De component PFPrA werd in het verleden indicatief bepaald met methode WAC/IV/A/025, maar is niet langer opgenomen in deze WAC scope. De analyse van deze korte-keten PFAS zal in de toekomst volgens WAC/IV/A/026 verlopen.

PFBA, PFBS en de EFSA-PFAS kunnen kwantitatief gemeten worden volgens WAC/IV/A/025.

6:2 FTS is zowel opgenomen in de lijst van kwantitatief als van indicatieve verbindingen (afhankelijk van type water). Voor luchtmetingen (bemonstering op filter) wordt 6:2 FTS meestal niet gerapporteerd wegens onbetrouwbaar resultaat.

HPFO-DA is niet opgenomen in de WAC scope. Deze verbinding kan wel indicatief gemeten worden, mogelijks wel met een hogere LOQ in vergelijking met andere verbindingen. De LOQ (ca. 0,1 ng/m³ voor filter en 0,35 ng/m³ voor PUF) ligt wel minstens 4 keer lager dan de toetsingswaarde (2,1 en 1,4 ng/m³ voor volwassene en kind).

Tabel 42: Overzicht van WAC methoden voor de bepaling van de PFAS verbindingen waarvoor een toetsingswaarde werd afgeleid.

	Methode	
PFPrA	WAC/IV/A/026	kwantitatief
PFBA	WAC/IV/A/025	kwantitatief
PFBS	WAC/IV/A/025	kwantitatief
6:2FTS	WAC/IV/A/025	kwantitatief/indicatief*

HFPO-DA	Niet opgenomen in WAC/IV/A/025 scope	kwantitatief**
EFSA-PFAS	WAC/IV/A/025	kwantitatief

3.9.2 Achtergrondbijdrage

Uit de analyse blijkt dat de achtergrondconcentratie (op meetpunt N016) voor de vijf PFAS componenten en de EFSA-PFAS somparameter ver onder de nieuwe en bestaande toetsingswaarden liggen. Het verschil is het kleinst voor EFSA-PFAS, maar ook voor die parameter ligt de achtergrondwaarde minstens twee grootte-orde onder de toetsingswaarde.

Er is op dit moment geen indicatie dat een achtergrondbijdrage significant is ten opzichte van de toetsingswaarde. Met andere woorden, als er op een meetlocatie een verhoogde concentratie wordt vastgesteld, dan is die verhoging waarschijnlijk toe te schrijven aan lokale bron(nen) dan wel aan een regionale achtergrondbijdrage.

3.9.3 Vaststellen van overschrijdingen

Wanneer een overschrijding wordt vastgesteld, is het belangrijk om de bron(nen) te trachten in beeld te brengen. Hiervoor zijn een aantal (complementaire) methoden voorhanden, zoals (1) intensifiëren van het meetnet, (2) modelmatige benadering, (3) *fingerprinting* door de PFAS-samenstelling in detail te bekijken (eventueel gekoppeld aan emissiemetingen) en (4) emissiemetingen potentiële bronnen.

Het intensifiëren van het meetnet kan een uitbreiding van de meetinfrastructuur inhouden. Het kan bijvoorbeeld nuttig zijn om het aantal meetlocaties te verhogen. Indien er voorkennis is van potentiële bronnen in de omgeving, dan kan ervoor geopteerd worden om meetlocaties te kiezen die zich rondom (of in onze regio volgens de NO-ZW-as van belangrijkste windrichtingen) de bron(nen) te situeren. Wanneer de metingen onder stabiele windcondities (vnl. stabiele windrichting) gebeuren, dan kunnen windopwaartse (verwachting: lagere concentraties) en windafwaartse (verwachting: hogere concentraties) met elkaar vergeleken worden om de netto-bijdrage te beoordelen. In de praktijk is het echter niet altijd mogelijk om deze strategie toe te passen omdat er een relatief hoog volume omgevingslucht moet bemonsterd worden om bij voldoende lage detectielimiet te kunnen meten. Dit betekent in de praktijk dat de luchtbemonstering dagen tot 2 weken loopt om een voldoende hoog volume te bemonsteren. In die periode kunnen de windomstandigheden veranderen. In de buurt van een sterke bron en hoge omgevingsconcentraties kan de bemonsteringsduur verkort worden tot bv. 24 uur waarbij mogelijks wel een interpretatie kan gemaakt worden in functie van de windrichting.

Met een luchtkwaliteitsmodel kan de concentratie van pollutanten in de omgevingslucht nabij een bron ruimtelijk gemodelleerd worden op basis van (o.a.) emissiegegevens. Typische modeloutput is een jaargemiddelde concentratiekaart of een kaart van de maximale daggemiddelde concentratie in de buurt van de bron. De modeloutput kan gebruikt worden om de bijdrage van een bron aan de lokale luchtkwaliteit te beoordelen, of om zones af te bakenen waar de impact van de emissies het grootst is. Het is mogelijk om de PFAS concentratie op basis van brongegevens te modelleren (zeker voor de som parameters PFAS_{totaal} en voor de EFSA-PFAS).

Tenslotte kan er meer in detail gekeken worden naar de PFAS samenstelling in de omgevingslucht. Momenteel worden (meestal) een 50-tal PFAS verbindingen geanalyseerd in de luchtmonsters (met de target analyse, met non-target analyse kan een breder spectrum van PFAS verbindingen geïdentificeerd worden). Er kan een analyse gemaakt worden van het

voorkomen/het aandeel van bepaalde PFAS in de omgevingslucht gekoppeld aan de PFAS samenstelling van de bron (op basis van emissiemeting) om meer inzicht te krijgen in de bijdrage van een bepaalde bron.

3.10 Haalbaarheid somparameters

Aangezien niet voor elke PFAS in de selectie van individuele PFAS-stoffen die door VMM in lucht (op zwevend stof) of depositie worden gemeten een toxicologische toetsingswaarde voorhanden is, werd gekeken naar het bestaan van een somparameter.

Voor het Vlaamse tijdelijk toetsingskader werd een somparameter voor lucht afgeleid uit de toegelaten dagelijkse inname (TDI) van EFSA (EFSA, 2020) voor de som van 4 PFAS (PFOS, PFHxS, PFOA en PFNA). Deze bedraagt 0,4 – 2,2 ng/m³ voor de som van deze 4 PFAS, voor respectievelijk 20 en 100% allocatie aan lucht. Het gaat om een jaargemiddelde voor chronische blootstelling (Peters et al., 2022).

Deze somparameter bevat echter niet PFBA en PFBS (beide C4) die in 2022 door VMM gemeten werden op zwevend stof en in depositie. Van de PFAS die in opdracht van VMM gemeten werden in depositie in Zwijndrecht en omgeving kwamen PFBA en PFBS procentueel gezien het meest voor (Peters et al., 2022).

Een somparameter is gebaseerd op het principe van dosis-additie, wat inhoudt dat er geen interactie is tussen de stoffen (synergie of antagonisme) en dat de stoffen in het mengsel een gelijkaardig toxisch werkingsmechanisme hebben. Momenteel zijn er nog onvoldoende mengsel toxiciteitsdata over PFAS-verbindingen beschikbaar om dosis-additiviteit naar voor te schuiven als een wetenschappelijk voldoende robuuste benadering voor de risico-beoordeling van PFAS-mengsels. Niettemin is er het feit dat verschillende PFAS-verbindingen gelijkaardige werkingsmechanismen hebben zoals weergegeven in Figuur 12 en Figuur 13.

Health Effect Endpoint	Perfluoroalkyl												
	PFOA	PFOS	PFHxS	PFNA	PFDA	PFDoDA	PFHpA	PFBS	PFBA	PF2,6DA	PFUnA	PFODA	
Body weight	*	*	*	*	*	*			*			*	
Respiratory	*												
Cardiovascular	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Gastrointestinal		*											
Hematological	*	*											
Musculoskeletal	*	*	*	*									
Hepatic	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Renal	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Dermal													
Ocular													
Endocrine	*	*	*	*	*	*				*		*	
Immunological	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Neurological	*	*	*	*									
Reproductive	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Developmental	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Other noncancer	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	
Cancer	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	*	

PFOSA = perfluorooctane sulfonamide; PFBA = perfluorobutanoic acid; PFBS = perfluorobutane sulfonic acid; PFDA = perfluorodecanoic acid; PFDoDA = perfluorododecanoic acid; PFHpA = perfluorheptanoic acid; PFHxA = perfluorhexanoic acid; PFHxS = perfluorhexane sulfonic acid; PFNA = perfluorononanoic acid; PFDA = perfluorooctanoic acid; PFOS = perfluorooctane sulfonic acid; PFUnA = perfluoroundecanoic acid

Figuur 12: Humaan toxicologische eindpunten waargenomen in epidemiologische studies

Volgens ATSDR (ATSDR, 2021) suggereren de beschikbare epidemiologisch data in het algemeen een associatie tussen PFAS- blootstelling en

- lever effecten: hoger gehalte aan leverenzymen in het serum, zoals aminotransferase en lagere serum bilirubine waarden;
- cardiovasculaire effecten: hogere vetwaarden in serum, zoals totaal cholesterol en cholesterol met lage densiteit aan lipoproteïne (LDL);
- immunologische effecten: verminderde respons bij vaccinatie, zoals verminderd gehalte aan antilichamen; en
- ontwikkelingseffecten: kleine daling in geboortegewicht, en door zwangerschap geïnduceerde hypertensie.

Indien enkel gekeken wordt naar proefdieren studies dan worden in vergelijking met de epidemiologische data dezelfde effecten maar bij meer PFAS waargenomen en bovendien ook meer effecten (Figuur 13).

Health Effect Endpoint	Perfluoroalkyl												
	PFDA	PFOS	PFHxS	PFNA	PFDA	PFUnA	PFHxA	PFBS	PFBA	PFDoDA	PFHxA	FOSA	
Body weight	*	*	*	*	*	*		*	*	*	*	*	
Respiratory	*	*	*	*	*			*	*		*		
Cardiovascular	*	*	*		*			*	*	*	*		
Gastrointestinal	*	*	*		*			*	*	*	*		
Hematological	*	*	*		*	*		*	*	*	*	*	
Musculoskeletal	*	*	*					*	*		*		
Hepatic	*	*	*	*	*	*		*	*	*	*	*	
Renal	*	*	*		*	*		*	*	*	*		
Dermal	*	*						*					
Ocular	*	*						*	*		*		
Endocrine	*	*	*		*			*	*	*	*		
Immunological	*	*	*	*	*			*	*		*		
Neurological	*	*	*		*			*	*	*	*		
Reproductive	*	*	*	*	*			*	*	*	*	*	
Developmental	*	*	*	*	*	*		*	*	*	*	*	
Other noncancer	*			*									
Cancer	*	*											

FOXA = perfluorooctane sulfonamide; PFBA = perfluorobutanoic acid; PFBS = perfluorobutane sulfonic acid; PFDA = perfluorodecanoic acid; PFDoDA = perfluorododecanoic acid; PFHpA = perfluoroheptanoic acid; PFHxA = perfluorohexanoic acid; PFHxS = perfluorohexane sulfonic acid; PFNA = perfluorononanoic acid; PFOA = perfluorooctanoic acid; PFOS = perfluorooctane sulfonic acid; PFUnA = perfluoroundecanoic acid

Figuur 13: *Humaan toxicologische eindpunten waargenomen in proefdieren studies*

De lever is een duidelijk primair doelorgaan voor meerdere PFCAs en PFSA's. Er is vastgesteld dat de blootstelling aan PFAS-verbindingen ook met andere toxicologische eindpunten en doelwitorganen wordt geassocieerd: immuniteitssysteem, hormoonregulatie, schildklier, lever, nier, voortplantings- en neurologische ontwikkeling, kanker (humane data, dierenmodellen (Abe et al., 2017)). Deze ongunstige effecten worden niet bij alle PFAS-verbindingen waargenomen.

Het is kort door de bocht om te stellen dat verschillende PFAS-verbindingen die effecten veroorzaken op dezelfde doelorganen (zoals lever) allemaal een gelijkaardig werkingsmechanisme hebben. Zo is het toxicologisch werkingsmechanisme gebaseerd op de chemische activatie van meer dan 1 nucleaire receptor (bvb PPAR α , CAR-activatie etc). In het algemeen vertonen PFAS-verbindingen met korte keten relatief gezien een lagere activiteit waarbij er interactie is met 1-2 nucleaire receptoren terwijl PFAS-verbindingen met lange keten kunnen ageren met 6-16 verschillende receptoren (Goodrum et al., 2021) wat dus kan aantonen dat het werkingsmechanisme tussen C4- en C8-PFAS-verbindingen niet noodzakelijk hetzelfde moet zijn.

De studie van Goodrum et al. (Goodrum et al., 2021) toont ook duidelijk aan dat voor de verschillende PFAS-verbindingen de dosis-respons curven incongruent zijn. De dosis-respons curven voor PFSA's met een lange keten hebben bvb een significant andere vorm dan die van de geëvalueerde PFSA's met een korte keten en PFCA's, en er zijn nog meer verschillen wanneer de curven worden geëvalueerd op basis van de interne of de toegediende dosis. Ondanks het feit dat weinig geweten is over het werkingsmechanisme is het voor de beoordeling van mengsels uit pragmatisch oogpunt aangewezen om concentraties van PFAS-verbindingen die op een gelijkaardig eindpunt of orgaan inwerken te sommeren, tenzij er tegenaanwijzingen zijn van interactie (synergie, antagonisme). Daarom werd gezocht naar een somparameter voor de PFSA's en de PFCA's.

De meest eenvoudige benadering is de concentraties van elke PFAS gemeten in depositie op te tellen en te toetsen aan de depositienorm.

Een tweede benadering binnen het kader van humane milieublootstelling is rekening te houden met de toxische potentie van individuele PFAS (Cousins et al., 2020). De Relatieve Potentie Factor (RPF) is een factor die de relatieve toxicologische potentie van een stof ten opzichte van een referentiestof weergeeft. Meerdere onderzoekers hebben RPF-waarden afgeleid uit experimentele studies (Tabel 43). De *in vivo* studies houden ook rekening met de toxicokinetiek (in ratten). De volgende publicaties bevatten RPF-waarden voor de lever en andere eindpunten, allen hebben PFOA als referentiestof (RPF = 1):

- Bil et al. (Bil et al., 2021) hebben RPF-waarden afgeleid voor levereffecten. De RPF-waarden zijn voor 16 PFAS gebaseerd op experimentele gegevens van levertoxiciteit (voorkomen van een vergrootte lever bij ratten) en voor 7 bijkomende PFAS op read-across.
- Behnich et al. (Behnisch et al., 2021) hebben *in vitro* RPF-waarden afgeleid voor effecten op de schildklier, meer bepaald op de verstoring van het transportsysteem van schildklierhormonen, voor 13 PFAS. Twee types van RPF-waarden werden in deze studie afgeleid, een gebaseerd op IC₅₀-waarden (i.e., de concentratie die 50% van de maximale inhibitie veroorzaakt en de andere gebaseerd op de PC₈₀-waarde (i.e., de concentratie die 20% verstoring van het transportsysteem veroorzaakt in de TTR-TRβ CALUX® bioassay).
- Amstutz et al. (Amstutz, Cengo, Gehres, et al., 2022) hebben *in vitro* RPF-waarden afgeleid voor levertoxiciteit voor 13 PFAS. Het gaat om twee types van RPF-waarden, de ene gebaseerd op algemene hepatotoxiciteit (gemeten via levensvatbaarheid van de cellen (cytotoxiciteit) en uitgedrukt als TC₅₀) en de tweede gebaseerd op intracellulaire vorming van reactieve zuurstofspecies (ROS) in lever (uitgedrukt als het gebied onder de curve (AUC) van ROS, i.e. AUC_{ROS}).
- Bil et al. (Bil et al., 2022) hebben interne RPF-waarden afgeleid voor levereffecten (levergewicht) voor PFCA's (PFBA, PFHxA, PFOA, PFNA, PFDoDA), PFSA's (PFBS, PFHxS, PFOS) en Gen-X (HFPO-DA).
- Bil et al. (Bil et al., 2023) hebben interne RPF-waarden afgeleid voor verschillende immunotoxicologische eindpunten (absoluut en relatief gewicht van de schildklier, absoluut gewicht van de milt, globuline en relatief gewicht van de lever) voor PFCA's (PFBA, PFHxA, PFOA, PFNA, PFDA), PFSA's (PFBS, PFHxS, PFOS) en Gen-X (HFPO-DA).

PFAS met korte keten (< C7) en zeer lange keten (> C13) blijken minder potent te zijn in het veroorzaken van levertoxiciteit dan verbindingen met lange keten (C7 - C13).

Door de concentratie van elke individuele PFAS gemeten op zwevend stof of in depositie te vermenigvuldigen met haar individuele RPF, en daarvan te som te nemen, bekomt men een concentratie uitgedrukt in referentiestof-equivalenten:

$$C_{\text{referentiestof-eq}} = \sum_{i=1}^n RPF_i \times C_i$$

De $C_{\text{referentiestof-eq.}}$ kan vervolgens vergeleken worden met de toetsingswaarde voor lucht of depositie van deze referentiestof. Voor PFAS op zwevend stof kan PFOA als referentiestof worden gebruikt omdat er een toetsingswaarde bestaat die PFOA bevat, nl. 0,4 – 2,2 ng/m³ voor de som van 4 PFAS.

Aangezien er (nog) geen depositienorm is voor PFOA (RPF = 1) en wel voor PFOS kan PFOS als referentiestof gebruikt worden; om de concentratie aan PFOS-equivalenten te berekenen zouden de RPF-waarden wel herrekend moeten worden naar PFOS als referentiestof (RPF = 1). Als in de toekomst ook voor PFOA een depositienorm wordt afgeleid zou voor PFCA's getoetst kunnen worden aan de norm voor PFOA en voor PFSA's aan de norm voor PFOS.

Enkele bedenkingen bij het gebruik van de RPF gebaseerd op levertoxiciteit gezien in dierproeven, voor lucht en depositie.

- RPF-waarden zijn bedoeld voor rechtstreekse blootstelling via voeding en drinkwater (Bil et al., 2021). Inhalatie van omgevingslucht is een vorm van rechtstreekse blootstelling. Door voor deze blootstellingsroute de RPF-waarden voor orale blootstelling toe te passen wordt verondersteld dat de effecten en de potentie van individuele PFAS hetzelfde zijn voor orale en inhalatoire blootstelling. Depositie is een vorm van onrechtstreekse blootstelling, waarbij bvb. biobeschikbaarheid voor gewassen (gemeten als bioconcentratiefactoren) een bepalende factor is in de blootstelling van de mens. RPF houdt hier geen rekening mee. Om die reden lijkt het aangewezen om voor PFAS-mengsels in depositie de meest eenvoudige benadering toe te passen, nl. de concentraties van elke PFAS gemeten in depositie op te tellen en te toetsen aan de depositienorm voor PFOS (of een andere referentiestof).
- De RPF-waarden voor externe blootstelling zijn gebaseerd op orale studies (en read-across). De toetsingswaarde voor lucht is bij voorkeur gebaseerd op inhalatiestudies. Aangezien deze niet voorhanden zijn werd de toetsingswaarde voor lucht berekend uit de orale toetsingswaarde. Analooq hiermee is het verantwoord om voor PFAS-mengsels RPF-waarden op basis van orale studies te gebruiken voor het bepalen van de toxiciteit van PFAS-mengsels in lucht. Dit veronderstelt dat de effecten via orale route en inhalatie gelijkaardig zijn. Deze werkwijze draagt bij aan de onzekerheid van de risicobeoordeling voor blootstelling aan PFAS-mengsels via omgevingslucht. Voor de stoffen zonder RPF kan de RPF van de referentiestof genomen worden. Hieruit blijkt dat het belangrijk is de wetenschappelijke vooruitgang inzake RPF op te volgen.
- Andere eindpunten zijn mogelijk belangrijker dan levertoxiciteit (Cousins et al., 2020). De toxicologische toetsingswaarde die gebruikt werd in de berekening van de norm voor lucht (4 PFAS) en depositie (PFOS) is de TDI van EFSA (EFSA, 2020) die gebaseerd is op verminderde vaccinatierespons bij baby's die borstvoeding kregen; de RPF is echter gebaseerd op een ander eindpunt, nl. levertoxiciteit. Dit is voor de Europese Commissie geen onoverkomelijk bezwaar om in haar finale voorstel voor milieukwaliteitsnormen voor PFAS in oppervlaktewater en grondwater de RPF-waarden gebaseerd op levertoxiciteit (en read-across) toe te passen, waaronder deze van Bil et al. (Bil et al., 2021) (meest rechtse kolom in Tabel 43).
- Het aantal PFAS met RPF is beperkt, *in vitro* high-throughput screening voor toxiciteit zou kunnen helpen om het aantal sterk uit te breiden (Cousins et al., 2020).
- Interne RPF-waarden zijn minder geschikt voor het aftoetsen aan een norm voor lucht of depositie omdat deze normen gebaseerd zijn op externe blootstelling. Deze interne waarden kunnen gebruikt worden als toetsingswaarden voor humane biomonitoringsdata.

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

Tabel 43: RPF-waarden voor PFAS

#C	Stof	(Bil et al., 2023) Immunotoxiciteit*		Abs. spleen	Globuline	Rel. lever	(Bil et al., 2022) Lever toxiciteit*	(Bil et al., 2021) ^a Lever toxiciteit*	(Behnisch et al., 2021) Schildklier toxiciteit**		(Amstutz, Cengo, Gehres, et al., 2022) Levertoxiciteit **		Gebruikt door EC (EC, 2022) voor oppervlakte en grondwaternormen	
		Abs. thymus	Rel. thymus						IC ₅₀ - based	PC ₈₀ - based	TC ₅₀ - based	AUC _{ROS} - based		
PFCA														
4	PFBA	-	-	-	-	1	2	0.05	0.0012	0.0018	-	0.4	0,05	
5	PFPeA	-	-	-	-	-	-	≤0.01 – ≤0.05	0.048	0.08	-	-	0,03	
6	PFHxA	6	7	-	0.9	6	10	0.01	0.16	0.19	-	0.3	0,01	
7	PFHpA	-	-	-	-	-	-	≤0.01 – ≤1	1.3	1.4	-	0.3	0,505	
8	PFOA	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	
9	PFNA	6	7	6	1	4	5	10	0.48	0.32	3.3	1.2	10	
10	PFDA	6	-	12	2	7	-	≤4 – ≤10	0.12	0.12	2.2	0.9	7	
11	PFUnA	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	4	
12	PFDoA	-	-	-	-	-	10	3	-	-	-	-	3	
13	PFTTrDA	-	-	-	-	-	-	≤0.3 – ≤3	-	-	-	-	1,65	
14	PFTeDA	-	-	-	-	-	-	0.3	-	-	-	-	0,3	
16	PFHxDA							0,02					0,02	
18	PFODA							0,02					0,02	
6	F-DIOX acid****												0,06	
Telomeeralcoholen														
6	6:2 FTOH							0,02					0,02	
8	8:2 FTOH							0,04					0,04	
PFSA														
4	PFBS	2	2	0.7	0.1	2	0.2	0.001	0.10	0.052	0.4	0.6	0,001	
5	PFPeS												0,3005	
6	PFHxS	0.2	0.7	0.3	0.03	0.6	0.6	0.6	2.5	1.6	0.7	0.8	0,6	

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

7	PFHpS	-	-	-	-	-	-	≤0.6 ≤2	-	2	1	-	-	1,3
8	PFOS	4	4	2	0.2	5	3	2	3	2	1.1	1		2
10	PFDS	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-		2
8	PFOSA								1,2	0,72				
6	HFPO-DA (GenX)							0,06						0,06
10	ADONA***							0,03						0,03

^a RPF-waarden gebaseerd op read-across: PFSA's (PFPeS, PFHpS, PFDS) en PFCA's (PFPeA, PFHpA, PFDA, PFTrDA).

* RPF- waarden gebaseerd op in vivo toxicologische data

** RPF- waarden gebaseerd op in vitro toxicologische data

*** propionzuur / ammonium 2,2,3-trifluor-3-(1,1,2,2,3,3,- hexafluor-3-(trifluormethoxy)propoxy)propanoaat

****azijnzuur / 2,2-difluor-2-((2,2,4,5-tetrafluor-5-(trifluormethoxy)-1,3-dioxolaan-4-yl)oxy)- (C6O4) (CAS 1190931-41-9)

Besluit:

Het gebruik van dosis-additie voor PFAS-mengsels is als pragmatische benadering te verantwoorden ook al is wetenschappelijk niet aangetoond dat het toxische werkingsmechanisme voor bvb. levertoxiciteit hetzelfde is bij alle PFAS met experimentele data. Door de zaak om te keren kan men dosis-additie toepassen tenzij er tegenargumenten zijn (interactie tussen PFAS of duidelijk verschillend werkingsmechanisme). RPF is een vorm van dosis-additie die rekening houdt met de toxische potentie.

Omdat de toetsingswaarde voor lucht is afgeleid van een orale toetsingswaarde is het vanuit een analoge en pragmatische benadering verantwoord de RPF-waarden die gebaseerd zijn op orale studies te gebruiken voor de beoordeling van PFAS-mengsels in lucht. De aanbevolen RPF-waarden zijn deze die de Europese Commissie gebruikt in haar finaal voorstel voor milieukwaliteitsnormen voor PFAS-mengsels in grond- en oppervlaktewater. Voor PFAS zonder RPF kan de RPF van de referentiestof worden gebruikt.

Voor depositie creëert het gebruik van RPF-waarden, die bedoeld zijn voor directe blootstelling, een grotere mate van onzekerheid aangezien inname via depositie een onrechtstreekse vorm van inname is en biobeschikbaarheid voor gewassen een belangrijke factor is in de blootstelling van de mens; hiermee houdt de RPF geen rekening. Om die reden wordt voorgesteld om voor PFAS-mengsels in depositie de meest eenvoudige benadering tot te passen nl. de concentraties van alle PFAS gemeten in depositie op te tellen en te toetsen aan de depositienorm voor PFOS (of een andere referentiestof). Indien deze wordt overschreden moet onderzocht worden of de beoordeling kan verfijnd worden door bvb. rekening te houden met relatieve biobeschikbaarheid in gewassen.

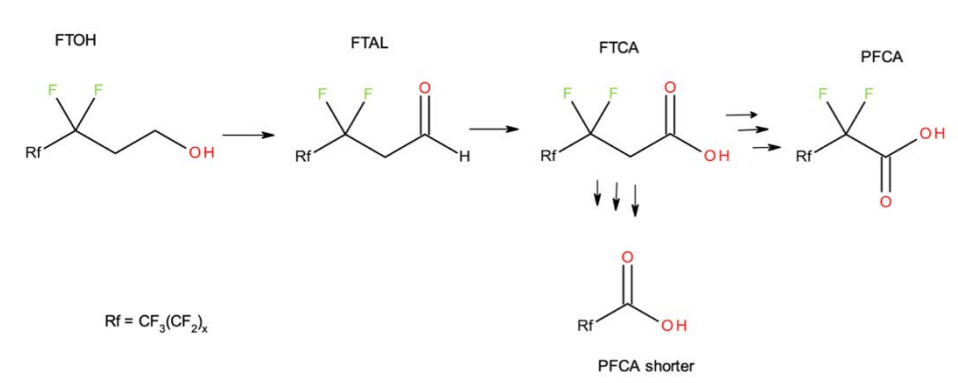
3.11 Methodologie voor beoordeling PFAS zonder toetsingswaarden

Voor de selectie van gezondheidkundige advieswaarden (GAW) wordt het protocol GAW zoals beschreven in (De Brouwere et al., 2020) gevolgd. Voor de meeste PFAS-verbindingen (o.a. vervangproducten en precursoren voor de uitgefaseerde PFOS en PFOA) zijn echter bitter weinig relevante en/of geen bruikbare huumaantoxicologische data voorhanden. Voor de PFAS stoffen waarvoor geen primaire, secundaire, maar ook geen tertiaire of quaternaire bronnen (o.a. ECHA database, publieke wetenschappelijke literatuur) voorhanden zijn, wordt overwogen of de optie 'read-across' kan worden toegepast ondermeer op basis van data van precursoren, dissociatie-, afbraak-, eindproducten. Zo wordt in het registratiedossier van sommige additieven gebruik gemaakt van read-across data van de PFAS-verbinding waarop het additief gebaseerd is. Het zijn meestal zouten die snel dissociëren met vrijgave van de desbetreffende PFAS-verbinding. Een precursor is een verbinding die het potentieel heeft om PFCA's of PFSA's te vormen. De biologische en chemische afbraak in het milieu is alleen relevant voor de PFAS precursoren. De niet gefluoreerde delen van de precursoren kunnen afgebroken worden waarna de geperfluoreerde PFSA's en PFCA's overblijven. Er wordt bekeken of de beoordeling op basis van de meer uitgebreide toxiciteitsdata van de eind-PFAS-verbindingen kan worden gemaakt.

Blootstelling van de mens aan persistente perfluoralkylzuren (PFAA's), waaronder PFOA, PFNA, PFHxS, en PFOS kan rechtstreeks plaatsvinden maar ook indirect. Precursoren van PFAA's zoals (di)polyfluoralkylfosfaten (diPAP's), fluortelomeeralcoholen (FTOH's), perfluorooctylsulfonamiden (FOSA's) en sulfonamidoethanolan (FOSE's), die kunnen worden omgezet in PFAA's, kunnen ook een bron van blootstelling zijn aan de 4 EFSA PFAS.

De meeste precursoren zoals de polyfluoroalkyl fosphaat esters (PAPs, diPAPs), en fluorotelomeer alcoholen (FTOH) breken af tot PFCA's zoals PFOA. Er is aangetoond dat diPAP's enzymatisch worden gehydrolyseerd om de overeenkomstige FTOH te vormen. Precursors die tot PFSA's zoals PFOS af kunnen breken zijn onder andere de perfluorooctaansulfonamidoethanol (FOSE) en perfluorooctaansulfonamides (FOSA). Niet alleen PFOS en PFOA worden gevormd tijdens de afbraak/metabolisatie van precursors. Veelal ontstaat een mengsel van verschillende PFAA's. Bijvoorbeeld bij de afbraak/biotransformatie van 8:2 FTOH worden PFHxA, PFHpA, PFNA, maar toch voornamelijk PFOA gevormd (Danish EPA, 2015b; Rand & Mabury, 2014; Wang et al., 2009).

In een vereenvoudigd schema wordt de algemeen gevolgde biotransformatie/metabolisme trajecten weergegeven (Danish EPA, 2015b), overgenomen van Martin et al., 2005):



De opname, eliminatie en biotransformatie van mono- en di-PAP's met verschillende ketenlengtes zijn onderzocht bij ratten (D'eon en Mabury, 2007, 2011 in (Danish EPA, 2015b). Hiertoe behoren 4:2 en 6:2 fluorotelomeer mono- en diesters die in het tweede artikel werden bestudeerd. De opname en biologische beschikbaarheid van 4:2- en 6:2-dieters waren vrijwel volledig en veel groter dan voor 8:2- en 10:2-dieters. Mono-esters werden niet in het bloed waargenomen, maar PFCA-afbraakproducten wel. Er wordt aangenomen dat MonoPAP's in de darm worden gehydrolyseerd tot FTOH's en fosforzuur. De eliminatiehalfwaardetijden uit het bloed na blootstelling aan een maagsonde waren 2 dagen voor 4:2 diPAP en 3,9 dagen voor 6:2 diPAP en namen toe met de ketenlengte. De enige verbinding die in de urine werd aangetroffen was 4:2 diPAP-glucuronide en 4:2 diPAP-sulfaat, maar het was nog steeds geen belangrijke eliminatieroute, aangezien het slechts 0,03% van de toegediende dosis kon uitmaken. Ook na 24 uur waren de fecesniveaus slechts verantwoordelijk voor 1% van de maagdosis voor 6:2 monoPAP, 3% voor 4:2 diPAP en 9% voor 6:2 diPAP. De uitscheiding in de ontlasting nam in de loop van de tijd toe en 48 uur na de maagsonde werd 21% van de 4:2 diPAP en 65% van de 6:2 diPAP via de ontlasting geëlimineerd.

De belangrijkste PFOS-precursoren in de lucht aanwezig, zijn onder te brengen in de FOSA en FOSE groepen, en hun intermediären zoals de perfluorooctaansulfonamido azijnzuren: FOSA(A), MeFOSA(A), EtFOSA(A), MeFOSE, EtFOSE (Balk et al., 2019; Gebbink et al., 2015).

De belangrijkste PFOA-precursoren die in de binnenlucht aanwezig zijn, zijn onder te brengen in de vluchtige FTOH groep (6:2 FTOH, 8:2 FTOH), voor huisstof zijn dat de PAP/diPAP groep in het huisstof (8:2, 6:2, 6:2/8:2, and 8:2 diPAPs) (Balk et al., 2019; Morales-McDevitt et al., 2021; Rand & Mabury, 2014).

PFOS/PFOA kunnen dus in het bloedserum terechtkomen via externe blootstelling aan precursoren die in het lichaam omgezet worden tot PFOS/PFOA. Empirisch bewijs dat blootstelling aan precursoren koppelt aan PFAA's in het serum van de mens is nog beperkt.

In de studie van Balk et al. (Balk et al., 2019) werd bij het bepalen van de interne blootstelling van 10.5-jarige Finse kinderen rekening gehouden met precursoren voor PFOS en PFOA aanwezig in binnenhuislucht en huisstof. Volgens de berekeningen bedroeg het aandeel PFOS in het serum afkomstig van precursoren tussen 2-6% van de totale hoeveelheid PFOS. Voor PFOA was het aandeel afkomstig van precursoren tussen 0.4-3% van de totale hoeveelheid PFOA. In een gelijkaardige studie uitgevoerd bij volwassenen door Gebbink et al. (Gebbink et al., 2015) werd de indirecte blootstelling via precursoren van groter belang bevonden: 11 tot 33% voor PFOS en 13 to 64% voor PFOA, voor het laag en hoog blootstellingsscenario, respectievelijk.

Een nauwkeurige beoordeling van de interne indirecte blootstelling aan PFCA's en PFSA's is momenteel niet haalbaar vanwege de grotendeels onbekende absorptie-efficiëntie en PK-parameters van de meeste PFCA- en PFSA-precursoren. Schattingen van biotransformatiefactoren van PFAA-precursoren en absorptie-efficiënties worden meestal bepaald in experimenten met knaagdieren, wat de extrapolatie naar het menselijk metabolisme bemoeilijkt. Trudel et al. (Trudel et al., 2008) stelden een absorptie-efficiëntie voor PFOA en PFOS bij mensen voor van 0.66, 0.8 en 0.91 (laag tot hoog blootstellingsscenario). Deze waarden worden gebruikt in modelering voor zowel directe als indirecte blootstelling aan PFOS en PFOA en precursoren. De biotransformatiefactoren voor PFOS-precursoren zouden tussen 9% en >32% liggen (Balk et al., 2019). Betreffende de impact van inhalatie van PFAS en PFAS-precursoren op de gezondheid (interne blootstelling) is het wetenschappelijk onderzoek nog volop in ontwikkeling.

Om een idee te geven hoe tot op heden werd te werk gegaan bij modelering: In Gebbink et al. (Gebbink et al., 2015) heeft men verondersteld dat op 4:2-telomeer gebaseerde precursoren alleen worden gemetaboliseerd tot PFBA, op 6:2-telomeer gebaseerde precursoren tot PFHxA, op 8:2-telomeer gebaseerde precursoren tot PFOA, op 10:2-telomeer gebaseerde precursoren tot PFDA, en op 12:2-telomeer gebaseerde precursoren tot PFDoDA. Biotransformatiefactoren voor FTOH's werden eerder geschat door Vestergren et al. (Vestergren et al., 2008) gebaseerd op literatuurgegevens als 0.0002, 0.005 en 0.017 voor respectievelijk de lage, middelmatige en hoge blootstellingsscenario's. Deze factoren vertegenwoordigen de variatie van biotransformatiefactoren van op telomeren gebaseerde precursoren van PFCA's. Biotransformatiefactoren voor diPAP's zijn bepaald in rattenstudies, en zijn afhankelijk van de ketenlengte. DiPAP's met een ketenlengte $\leq 6:2/6:2$ hadden een biotransformatiefactor van 0.01, terwijl diPAP's met een langere ketenlengte ($>6:2/6:2$) een biotransformatiefactor van ongeveer 0.1 hadden. Deze biotransformatiefactoren werden gebruikt in het scenario met middelmatige blootstelling. Omdat er geen aanvullende literatuurgegevens beschikbaar waren, werden de biotransformatiefactoren voor diPAP's in het scenario met lage en hoge blootstelling gekozen als een factor 10 lager en respectievelijk hoger dan in het scenario met gemiddelde blootstelling.

Makey et al. (Makey et al., 2017) hebben een positieve correlatie vastgesteld tussen precursor-PFAS in de lucht/stof binnenshuis en hun afbraakproducten, PFAA's in de overeenkomstige maternale sera. In vijftig serumstalen verzameld in 2007-2008 van zwangere vrouwen (2^{de} trimester) in Vancouver, Canada, werden PFAA's geanalyseerd, terwijl PFAA's en precursoren werden gemeten in de bijpassende luchtstalen en in gezeefd stofzuigerstof ($<150 \mu\text{m}$) die in de slaapkamer werden verzameld (passieve monsternamen). Concentraties van de precursoren waren hoger dan die van PFAA's in lucht en stof. Er werden positieve associaties waargenomen tussen 10:2 FTOH in de lucht en het serum PFOA en PFNA, en tussen MeFOSE in de lucht en het serum PFOS. Gemiddeld waren de serum-

PFOS-concentraties 2.3 ng/ml (95%CI: 0.40, 4.3) hoger bij deelnemers met MeFOSE-concentraties in de lucht in het hoogste tertiel ten opzichte van het laagste tertiel. De resultaten suggereren dat PFAA-precursoren in de lucht een bron waren van blootstelling aan PFOA, PFNA en PFOS in deze populatie. In deze studie wordt ook verwezen naar eerdere literatuur. Er wordt geschat dat 9 tot 32% precursor-PFOS kan worden gebiotransformeerd naar PFOS, maar dit is wel species- en geslachts-specifiek. In biotransformatiestudies werd aangetoond dat lange-keten FTOH's (8:2, 10:2) kunnen oxideren in knaagdieren hepatocyten tot PFOA en PFNA. Er zijn al verscheidene biotransformatieschema's voorgesteld. Inhalatie zou voor volwassenen de dominante blootstellingsroute zijn voor FTOH's (ten opzichte van blootstelling via huisstof). Butt et al. (Butt et al., 2014) vermeldt één studie uitgevoerd via inhalatoire weg (rat) met 8:2 FTOH. De metabolische opbrengst qua PFOA zou consistent zijn met de orale dosering. Daarentegen werden diPAP's in het huisstof waargenomen in de Makey et al. studie (Makey et al., 2017). Butt et al. (Butt et al., 2014) geeft een overzicht betreffende de biotransformatie van op fluorotelomeren gebaseerde verbindingen, met focus op de verbindingen die uiteindelijk worden afgebroken, oxideren, metaboliseren tot PFCA's. De meeste studies zijn uitgevoerd met microbiële systemen of knaagdieren. Studies met ratten hebben aangetoond dat diPAP's in vivo kunnen hydrolyseren om FTOH's en uiteindelijk PFOA en/of PFNA te vormen. In deze studie wordt ook verwezen naar het feit dat de orale biobeschikbaarheid voor 8:2 diPAP slechts minimaal zou zijn (0.5-3.7%).

De resultaten uit de studies suggereren dat FTOH's (6:2, 8:2, 10:2), gevolgd door de FOSA's (MeFOSA, EtFOSA), FOSE's (MeFOSE, EtFOSE) het meest prominent lijken in de luchtstalen (binnenlucht in huizen). De meest voorkomende precursoren in huisstof zijn diPAP's (dominante homologen 6:2, 6:2/8:2, 8:2/12:2, 10:2), MeFOSA, EtFOSA, MeFOSE, EtFOSE, FTOH's (6:2, 8:2, 10:2).

Uit de jongerenstudie HBM uitgevoerd door het interdisciplinair consortium van de universiteiten en onderzoeksinstituten UAntwerpen, VITO, PIH, UHasselt en VUB (Consortium UAntwerpen, VITO, PIH, UHasselt en VUB, 2023) is gebleken dat in het huisstof PFAS-precursoren en andere PFAS-componenten relevant kunnen zijn naast de 4 EFSA-PFAS die tot nu toe het meest werden bestudeerd. Rond de impact van de omgevingslucht op de externe blootstelling is er momenteel ook nog maar weinig onderzoek beschikbaar voor de regio rond 3M in Zwijndrecht. De blootstellingsmodellering in deze studie is gericht op de orale blootstellingsroute daar deze route volgens de huidige wetenschappelijke inzichten de meest relevante is. Om de route via inademen van omgevingslucht beter in kaart te kunnen brengen, zijn meer gegevens nodig over PFAS in omgevingslucht. Hierbij hoort ook de omgevingslucht binnen in huis. PFAS-houdende sprays en andere PFAS-bevattende producten kunnen de luchtkwaliteit in huis beïnvloeden. Ook het gebruik van PFAS-houdende cosmetica en verzorgingsproducten kunnen via huidcontact van belang zijn voor de blootstelling. Er is nood aan meetgegevens en gegevens over transfer naar het lichaam om de impact hiervan op de serumgehalten mee te kunnen nemen in de modellering in de toekomst. De binnenlucht is dus niet bemonsterd in deze studie, huisstof wel.

Enkele conclusies: De FTOH's en FOSA's/FOSE's zijn vluchtig en eerder te vinden in de lucht, (di)PAP's worden eerder aangetroffen in het stof.

Er kan verder geconcludeerd worden dat de studie naar de degradatie / biotransformatie / metabolisatie van de op fluorotelomeren gebaseerde verbindingen een uitdaging is en dat door de complexiteit het moeilijk blijft duidelijke biotransformatieschema's vast te leggen. Ook blijkt uit de wetenschappelijke literatuur dat nog heel weinig is gekend en veel onzekerheid is in verband de biobeschikbaarheid.

Omwille van de nog vele hiaten in de wetenschappelijke kennis van de fluorotelomeer precursoren wordt voorgesteld om een tijdelijk referentiekader te gebruiken.

Als worst-case benadering (volledige biobeschikbaarheid, volledige metabolisatie) kan worden afgetoetst aan de toetsingswaarden voor PFCA's en PFSA's: Voor de FOSA en FOSE precursoren wordt dit de toetsingswaarde van PFOS zoals ook voorgesteld door Danish EPA (Danish EPA, 2015a). Voor de (di)PAP's en FTOH's kan opgesplitst worden: zoals bijvoorbeeld 4:2 (di)PAP en 4:2 FTOH naar PFBA, 6:2 (di)PAP en 6:2 FTOH naar PFHxA of PFOA, 8:2 en 6:2/8:2 (di)PAP en 8:2 FTOH naar PFOA, 10:2 (di)PAP en 10:2 FTOH naar PFNA.

Dat zou dan betekenen dat de inhalatoire blootstelling van deze precursoren zou kunnen worden opgeteld bij de 4EFSA en dat alles samen kan getoetst worden aan de inhalatoire toetsingswaarde van de 4EFSA.

C4 vervangers: PFBS is vermoedelijk het uiteindelijke afbraakproduct van enkele van de op perfluorbutaansulfonylfluoride gebaseerde stoffen (D'eon et al., 2006). Net als andere PFAS is PFBS een groeiend probleem geworden als gevolg van het intensieve gebruik in de afgelopen 15 jaar, aangezien het in de periode 2006-2010 steeds vaker werd gedetecteerd in menselijk bloedserum (Glynn et al., 2012). Van de precursor verbindingen zoals perfluoro-n-butaan sulfonamide (FBSA) en methylperfluoro-n-butaan sulfonamide (MeFBSA) is geweten dat ze afbreken tot PFBA en PFBS. Het alcohol n-methylperfluorbutaansulfonamidoethanol (MeFBSE) breekt snel af tot MeFBSA, die verder afbreekt tot PBSA en FBSA breekt verder af tot PFBA en PFBS, naar analogie van het proces zoals bij FOSE tot PFOS (D'eon et al., 2006). PFBS is het uiteindelijke afbraakproduct/metabolisatieproduct van een reeks PFBS-precursoren of PFBS-gerelateerde stoffen. Nielsen (Nielsen, 2017) heeft een literatuurstudie uitgevoerd naar de afbraak van PFBS-gerelateerde stoffen tot PFBS. In deze studie werden verscheidene stofklassen geïdentificeerd als voorlopers van PFBS. Deze omvatten de PFBS-zouten, sulfonzuurhalogeniden, sulfonalkyl-/olefine-/arylesters, sulfonamiden, sulfonen en gefluoreerde polymeren met zijketens die het PFBS-gedeelte bevatten. Perfluorbutaansulfonezuur vertegenwoordigt ook een voorloper van PFBS door oxidatie tot de vereiste sulfonzuurgroep. De afbraaktijd voor de precursoren hangt af van hun specifieke identiteit. Neutrale precursoren zullen in veel gevallen een hogere dampspanning hebben en een sterkere neiging om zich via de lucht te verspreiden.

Er is geen ECHA registratiedossier voor FBSA (Cas# 30334-69-1) beschikbaar. Pubchem is heel summier qua toxiciteitsdata. Er zijn geen data in verband met toxico-kinetiek of studies met herhaalde toedieningen. MeFBSA (Cas# 68298-12-4) wordt verdacht van schade aan te richten aan de vruchtbaarheid of het ongeboren kind (ECHA, zelf-classificatie). De toxicologische informatie in het ECHA registratie dossier is echter summier. Er zijn geen toxico-kinetiek data weergegeven. Er is 1 gecombineerde herhaalde toediening met screening voor reproductie-/ontwikkelingstoxiciteit OECD TG 422 studie (oraal, rat, 2004) in het dossier beschikbaar. De NOAEL in deze studie is vastgesteld op 150 mg/kg bw/d gebaseerd op het kritische neuropathologische effect (meningitis in hersenen, ruggemerg) en effect op het mannelijk voortplantingssysteem (epididymides) bij de hogere dosis (1000 mg/kg bw/d). De oestrus cycliciteit, ontwikkelingsneurotoxiciteit, ontwikkelings immunotoxiciteit, schildklier (orgaan, hormonen) werd niet onderzocht. Er zijn geen verder studies met herhaalde toediening. Er zijn geen DNELs afgeleid.

Er is wel een recente gepubliceerde studie (Rericha et al., 2022) waarin de ontwikkelingstoxiciteit wordt vergeleken van enkele korte-keten PFAS verbindingen in de zebrafish, ondersteund door transcriptomics en analytische metingen van de lichaamsbelasting. Volgende PFAS verbindingen werden onderzocht: (perfluorbutaansulfonaat (PFBS), perfluoropentaanzuur (PFPeA), perfluorbutaansulfonamide (FBSA) en 4:2 fluortelomeersulfonzuur (4:2 FTS). Na statische blootstellingen 8 uur na bevruchting (hpf) aan elke chemische stof (1-100 mM), werden morfologische en gedragsmatige eindpunten beoordeeld bij 24 en 120 hpf. Alleen FBSA veroorzaakte een

abnormale morfologie, terwijl blootstelling aan alle verbindingen afwijkend larvengedrag veroorzaakte. De normale genexpressie werd enkel bij FBSA significant verstoord bij 48 hpf RNA-sequencing na blootstelling aan 47 mM. De gemeten weefselconcentraties waren FBSA > PFBS > 4:2 FTS > PFPeA. Deze studie toont aan dat functionele hoofdgroepen invloed hebben op bioactiviteit en bioconcentratie. De resultaten van deze studie brengen de bijkomende vraag of PFAS met equivalente lichaamsbelasting vergelijkbare ontwikkelingstoxiciteit zou veroorzaken.

Gebruikmakend van deze recente data, het gebrek aan regulatorische (herhaalde toediening, reproductie/ontwikkelings) toxiciteitsstudies, en wetende dat FBSA afbreekt tot PFBA en PFBS kan gebruik gemaakt worden van het voorzorgsprincipe. Er is niets gekend over de degradatie efficiëntie, biobeschikbaarheid van deze precursoren. Er wordt voorgesteld om een grenswaarde toe te passen in dezelfde grootte orde van de andere C4 PFAS PFBA en PFBS. Dat zou dan betekenen als worst-case benadering dat de inhalatoire blootstelling aan deze precursoren en belangrijke intermediairen, als secundaire bron van PFBS, zou kunnen worden getoetst aan de inhalatoire toetsingswaarde van PFBS en dat de som van de bijdrage van de emissies/blootstellingen van deze precursoren en PFBS kan getoetst worden aan de inhalatoire toetsingswaarde van PFBS.

Besluit:

Het gebruik van dosis-additie voor PFAS zonder toetsingswaarden (precursoren) is als pragmatische benadering te verantwoorden ook al is de degradatie efficiëntie, biobeschikbaarheid, en metabolisatie van de precursoren nog niet voldoende gekend en is het wetenschappelijk niet aangetoond dat het toxische werkingsmechanisme volledig hetzelfde is als voor het uiteindelijke gevormde PFAS. Door de zaak om te keren kan men dosis-additie toepassen tenzij er tegenargumenten zijn. Omwille van de nog vele hiaten in de wetenschappelijke kennis van de precursoren wordt voorgesteld om een tijdelijk referentiekader te gebruiken. Als eenvoudige benadering (volledige biobeschikbaarheid, volledige metabolisatie) kan worden afgetoetst aan de toetsingswaarden voor de eind PFCA's en PFSA's. Omwille van de onzekerheid wordt voorgesteld om voor de precursoren (PFAS zonder toetsingswaarden) ook de meest eenvoudige benadering tot te passen nl. de concentraties van alle PFAS (precursoren en belangrijke intermediairen) gemeten op te tellen bij hun referentiestof. Indien deze wordt overschreden moet onderzocht worden of de beoordeling kan verfijnd worden door bvb. rekening te houden met o.a. hun biobeschikbaarheid, degradatie-/ metabolisatie-efficiëntie.

Naar mate in de nabije toekomst de kennis rond deze precursoren toeneemt, is opvolging en validatie aangewezen in een opvolgmodel.

Tabel 44: Overzicht van de enkele precursoren die in meetcampagnes worden meegenomen en hun finale PFAS

Precursor naam	Afkorting	CAS nr	Finale PFAS
Perfluor-n-butaansulfonamide	FBSA	30334-69-1	PFBS
n-methylperfluor-n-butaansulfonamide	MeFBSA	68298-12-4	PFBS
Perfluorooctaansulfonamide	FOSA	754-91-6	PFOS
n-methylperfluor-n-octaansulfonamide	MeFOSA	31506-32-8	PFOS
n-ethylperfluor-n-octaansulfonamide	EtFOSA	4151-50-2	PFOS
Perfluor-n-octaansulfonamido azijnzuur	FOSAA	2806-24-8	PFOS
n-methylperfluor-n-octaansulfonamido azijnzuur	MeFOSAA	2355-31-9	PFOS
n-ethylperfluor-n-octaansulfonamido azijnzuur	EtFOSAA	2991-50-6	PFOS
6:2 fluortelomeer fosfaat monoester	6:2 PAP	57678-01-0	PFHxA/PFOA
6:2 fluortelomeer fosfaat diester	6:2 diPAP	57677-95-9	PFHxA/PFOA
8:2 fluortelomeer fosfaat monoester	8:2 PAP	57678-03-2	PFOA
8:2 fluortelomeer fosfaat diester	8:2 diPAP	678-41-1	PFOA
6:2/8:2 fluortelomeer fosfaat diester	6:2/8:2 diPAP	943913-15-3	PFOA
4:2 fluortelomeer alcohol	4:2 FTOH	2043-47-2	PFBA
6:2 fluortelomeer alcohol	6:2 FTOH	647-42-7	PFHxA/PFOA
8:2 fluortelomeer alcohol	8:2 FTOH	678-39-7	PFOA

3.12 Evaluatie tijdelijke toetsingswaarden EFSA-4

De grenswaarde van EFSA voor de som van de concentraties van PFOA+PFOS+PPFHxS+PFNA werd afgeleid op basis van een epidemiologische studie gebaseerd op immuniteitseffecten bij baby's (1 jaar oud). Deze TDI neemt pragmatisch aan dat de relatieve potentie van deze 4 PFAS dezelfde is. De onderliggende aanname is dat er een empirische link is tussen de door het RIVM gebruikte eindpunt lever hypertrofie, waarop het oorspronkelijk gebruik van het concept relatieve potentie factoren (RPF) is gestoeld, en het immuno respons eindpunt dat naar voor geschoven werd door EFSA als meest gevoelige eindpunt. Deze benadering werd recent door Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) in hun opinie bevestigd (SCHEER, 2022). De RPF's kunnen echter variëren afhankelijk van het beoogde eindpunt / doelwitorgaan en daarom beveelt het SCHEER aan de literatuur nauw op te volgen om eventuele nieuwe RPF-gegevens die beschikbaar komen te evalueren op hun bruikbaarheid.

3.12.1 Orale tijdelijke toetsingswaarde

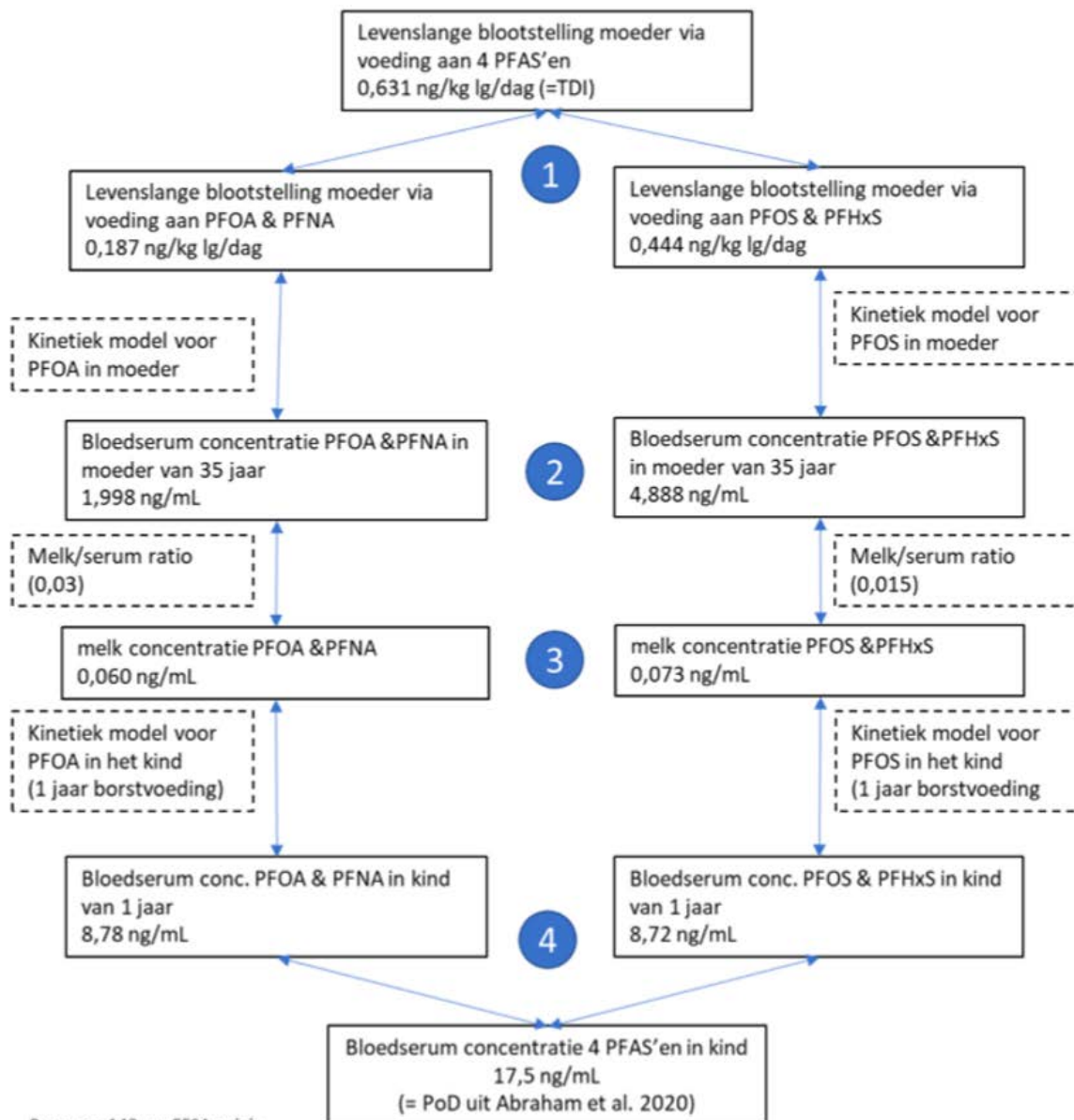
De Europese Autoriteit voor voedselveiligheid (EFSA) heeft haar wetenschappelijk advies (EFSA, 2020) over de risico's voor de humane gezondheid van PFAS in levensmiddelen in de definitieve versie gepubliceerd op 17 september 2020. De publicatie bestudeert de vier PFAS-stoffen, waaronder perfluorhexaansulfonzuur (PFOS), perfluoroctaanzuur (PFOA), perfluononaanzuur (PFNA) en perfluorhexaansulfonzuur (PFHxS), die bijdragen aan meer dan de helft van de blootstelling. Het document stelt een groepsgrens vast voor deze 4 PFAS stoffen: de toelaatbare wekelijkse inname (TWI) = 4,4 ng/kg lichaamsgewicht/week.

Het kritieke gezondheidseffect, waarop de TWI is gebaseerd, is de verminderde reactie van het immuunsysteem op vaccinatie. Dit verschilt van het vorige advies (EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), 2018) dat verhoogde cholesterol gebruikte als het belangrijkste kritieke effect. In 2018 had het agentschap verschillende TWI's vastgesteld voor PFOS en PFOA, maar het agentschap heeft deze waarden opnieuw geëvalueerd om rekening te houden met de recentere wetenschappelijke kennis en om zijn meest recente richtsnoeren voor de beoordeling van gecombineerde blootstelling aan meerdere chemische stoffen te volgen (EFSA Scientific Committee, 2019). De op gezondheid gebaseerde richtwaarde die door de EFSA werd afgeleid, is gebaseerd op bevindingen uit de studies van Grandjean et al. (Grandjean et al., 2012) en Abraham et al. (Abraham et al., 2020). De som van de vier PFAS's werd gebruikt om een BMDL₁₀ van 17,5 ng/mL serum (zuigelingen blootgesteld via borstvoeding gedurende 1 jaar) te verkrijgen, die als basis diende voor het afleiden van de uiteindelijke TWI-waarde. Dit werd verduidelijkt in een Notitie geschreven door RIVM (RIVM, 2021) in verband met de implementatie van de EFSA som-TWI PFAS. In deze notitie is de mengselverhouding PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS in de TWI uitgelegd. Het volgende argumentatieschema (Figuur 14) zorgt voor verheldering.

Argumentatiestappen in afleiding TWI (of TDI):

- 1 Moeder wordt levenslang blootgesteld en
- 2 bouwt daardoor een serumspiegel op.
- 3 Bij geboorte kind gaat een deel van de 4 PFAS'en van lichaam moeder naar melk
- 4 Kind krijgt borstvoeding en bouwt ook serumspiegel op

Deze stappen zijn omgekeerd uitgerekend om van de PoD (BMDL in kind) tot een TDI (in potentiële moeder) te komen.



Figuur 14 Schematische weergave van de argumentatiestappen in de afleiding van de EFSA-TWI voor PFAS, naar (RIVM, 2021).

De TWI is de hoeveelheid die volwassenen dagelijks mogen binnenkrijgen, zonder dat de kritische waarde voor immuuneffecten wordt bereikt in het serum van kinderen gevoed met moedermelk. Daarbij is aangenomen dat de vier PFAS in het bloed van het kind even potent zijn in het veroorzaken van deze immuuneffecten en dat PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS ieder de helft van de POD opvullen (RIVM, 2021). PFOA en PFNA worden door EFSA als dezelfde stof beschouwd omdat wordt aangenomen dat beide stoffen even potent zijn en ook dezelfde kinetiek hebben. De aanname dat PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS ieder de helft van de POD opvullen, is gebaseerd op de overeenkomstige PFOA&PFNA (17,4 ng/mL) en PFOS&PFHxS (17,3 ng/mL) concentraties die gevonden zijn in het bloed van kinderen in de studie van Abraham et al. (Abraham et al., 2020). Voor de borstgevoede kinderen in de studie van (Abraham et al., 2020) waren de gemiddelde bloedconcentraties: PFOA = 16,8 ng/mL, PFOS = 15,2 ng/mL, PFHxS = 2,1 ng/mL en PFNA = 0,6 ng/mL. De TWI is opgebouwd als de som van een PFOA&PFNA en een PFOS&PFHxS deel, die onderling van elkaar afhankelijk zijn. Als een van de twee delen hoog is, dan moet het andere deel laag zijn om onder de POD te blijven. Gesommeerd mogen ze niet tot overschrijding van de POD leiden, d.w.z. 17,5 ng som PFAS/mL in het serum van 1-jarige zuigelingen. Ten tweede valt op dat een verschillende blootstelling aan PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS in de moeder (van 0.187:0.444, dus ongeveer 1:2), leidt tot een gelijke serumconcentratie in kind. Met andere woorden, als de moeder aan twee delen PFOS&PFHxS wordt blootgesteld, resulteert dat in dezelfde serumconcentratie in het kind als na blootstelling aan één deel PFOA&PFNA. Dit is grotendeels te verklaren door de verschillende melk/serum ratio's voor PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS, en in mindere mate door de verschillen in toxicokinetiek in de PBK modellen die zijn toegepast. De PBK-conversie factoren zijn de volgende:

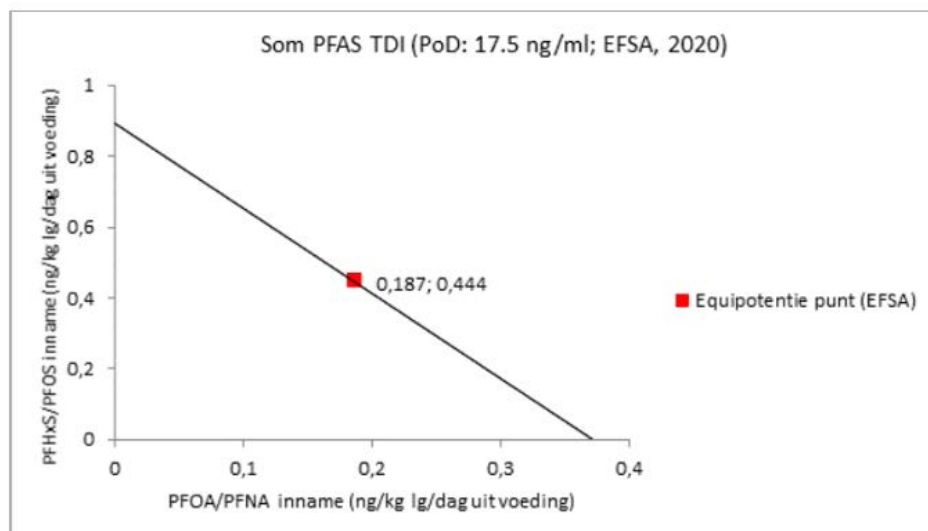
PFOA&PFNA conversiefactor: $8,78 \text{ ng/mL} / 0,187 \text{ ng/kg lg/dag} \approx 50$

PFOS&PFHxS conversiefactor: $8,72 \text{ ng/mL} / 0,444 \text{ ng/kg lg/dag} \approx 20$.

Samengevat: de serum spiegel van de 1-jarige zuigeling = $50 \cdot \text{maternale PFOA\&PFNA inname} + 20 \cdot \text{maternale PFOS\&PFHxS inname}$.

De equipotentie aanname is dus op niveau van het serum van het 1-jarige kind, niet op het niveau van de (externe) inname van de moeder (zie Figuur 15).

De maximaal toelaatbare PFOA&PFNA blootstelling (die leidt tot opvulling van de POD in het 1-jarige kind) is gelijk is aan $17,5/50 \approx 0,4 \text{ ng/kg lg/dag}$, en dat is beduidend lager dan de TDI van $0,63 \text{ ng som PFAS/kg lg/dag}$. Voor PFOS&PFHxS geldt dit niet, hier is de maximaal toelaatbare blootstelling $17,5/20 \approx 0,9 \text{ ng/kg lg/dag}$, en dat is hoger dan de TDI van $0,63 \text{ ng som PFAS/kg lg/dag}$.



Figuur 15 Lijn waaronder een mengsel de POD niet opvult. Het EFSA equipotentie punt komt overeen met 8.78 ng/mL serum voor PFOA&PFNA en 8.72 ng/mL serum PFOS&PFHxS, naar (RIVM, 2021).

Opvullen van de TWI is een conceptueel eenvoudige methode, duidelijk, en praktisch bruikbaar voor het afleiden van risicogrenzen, maar houdt geen rekening met potentieverschillen: de blootstelling aan enkel PFOA&PFNA zou dan voor een overschrijding van de POD zorgen, terwijl de blootstelling aan alleen PFOS&PFHxS iets hoger zou mogen zijn voordat de POD wordt opgevuld. Als er slechts blootstelling aan 1 van de 4 EFSA PFAS aannemelijk is, dan zou die de TWI mogen opvullen. Deze methode is minder worst-case dan de TWI delen door 4.

Gebruikmakend van de werkwijze uit het GAW protocol, is nagekeken of er sedert 2020 nog instanties (primaire, secundaire, tertiaire bronnen) gezondheidkundige grenswaarden hebben afgeleid voor deze EFSA-4 PFAS verbindingen.

Het U.S. Environment Protection Agency (US EPA) moet nog een karakterisering van de gezondheidsrisico's in verband met blootstelling aan PFAS publiceren op zijn Integrated Risk Information System (IRIS) platform. Er wordt momenteel gewerkt aan een beoordeling voor twee van de vier PFAS's van de EFSA, PFHxS en PFNA. Voor PFOS en PFOA is een ontwerp uit 2021 nog steeds niet goedgekeurd.

In juli 2023 publiceerde US EPA een ontwerp van de IRIS toxicologisch review van Perfluorohexanesulfonic Acid (PFHxS) en de gerelateerde zouten voor een openbare commentaarperiode van 60 dagen en externe peer review met als deadline 22 september 2023 (US EPA, 2023a). In het ontwerp wordt een chronische orale RfD van 4×10^{-10} mg/kg lg/d afgeleid op basis van verminderde serum anti-tetanus- en anti-difterie antilichaamconcentraties bij kinderen. Deze op de gezondheid gebaseerde richtwaarde is het resultaat van een analyse van de geïdentificeerde effecten van PFHxS op de menselijke gezondheid en afgeleide orgaan-/systeemspecifieke RfD's (osRfD's) voor zowel schildklier- (Ramhøj et al., 2018) als ontwikkelingsimmuuneffecten (Budtz-Jørgensen & Grandjean, 2018; Grandjean et al., 2012).

Op 14 maart 2023 kondigde US EPA de voorgestelde National Primary Drinking Water Regulation (NPDWR) voor zes PFAS (PFOA, PFOS, PFNA, HFPO-DA, PFHxS en PFBS) aan. US EPA verwacht de verordening eind 2023 af te ronden (US EPA, 2023c).

US EPA publiceerde in juni 2022 een tussentijds levenslang gezondheidsadvies (iHA) voor PFOA en PFOS voor drinkwater (US EPA, 2022e) dat dient ter vervanging van de gezondheidsadviezen die het US EPA in 2016 uitbracht. Er is een iHA van 0,02 ng/L voor PFOS en 0,004 ng/L voor PFOA in drinkwater vastgesteld en deze is, net als bij EFSA (EFSA, 2020), gebaseerd op de verlaagde immuunrespons op vaccinatie na blootstelling aan PFAS met behulp van de kritische studies (Grandjean et al., 2012) en (Budtz-Jørgensen & Grandjean, 2018). De tussentijdse gezondheidsadviezen blijven van kracht totdat US EPA een nationale primaire drinkwaterverordening vaststelt.

Deze laatst genoemde studies (US EPA, 2022e, 2023c) baseren zich beiden op een RfD die nog niet officieel is goedgekeurd door EPA. Het extern peer-review draft rapport voor o.a. PHOS dateert van December 2021 en mag nog niet worden geciteerd. De 'Science Advisory Board' heeft in Augustus 2022 besloten dat er nog een aantal methodologische tekortkomingen waren. Sindsdien is nog geen nieuwe draft versie verschenen.

In maart 2020 stelde het Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Minimale Risico niveaus (MRL's) vast voor de vier PFAS (ATSDR, 2021). Deze MRL's dienen als schatting van de dagelijkse blootstelling aan PFAS dat de mens kan hebben zonder te resulteren in een significant risico op nadelige, niet-kanker gerelateerde effecten gedurende een bepaalde blootstellingsduur. De MRL voor PFOS werd berekend als 2 ng/kg lg/d op basis van vertraagde oogopening en verminderd lichaamsgewicht van de pup zoals aangetoond in de studie van Luebker et al. (Luebker et al., 2005). PFOA had een MRL van 3 ng/kg lg/d gebaseerd op effecten op het skelet bij muizen zoals gerapporteerd door Koskela et al. (Koskela et al., 2016). PFNA had eveneens een MRL van 3 ng/kg lg/d, maar met als kritisch effect een verminderd lichaamsgewicht en ontwikkelingsachterstand bij muizen volgens Das et al. (Das et al., 2015). Tot slot werd de MRL van PFHxS berekend als 0,02 µg/kg/dag op basis van de studie van Butenhoff et al. (Butenhoff et al., 2009) waarbij schildklierepitheliale hypertrofie/hyperplasie bij ratten werd vastgesteld.

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

In Tabel 45 zijn de bevindingen van de verschillende instanties sedert 2020 samengevat.
Tabel 45: Op gezondheid gebaseerde richtwaarden voor de 4-EFSA PFAS sedert 2020

Agentschap	Stof	Op gezondheid gebaseerde richtwaarde	Waarde	Eenheid	Kritisch effect	Belangrijkste en bijbehorende onderzoeken (Type onderzoek)	Jaar
EFSA	PFOS PFOA PFNA PFHxS	TWI	4,4 0,63	ng/kg lg/week ng/kg lg/d	Verlaagde antilichaamtiters voor difterie bij 1-jarige zuigelingen.	Abraham et al. (2020) Grandjean et al. (2012)	September 2020
EPA	PFOS	iHA drinkwater.	0,02	ng/L	Onderdrukking van de difterie respons bij 7-jarige kinderen.	Grandjean et al. (2012) Budtz-orgensen en Grandjean (2018)	Juni 2022
EPA	PFOA	iHA drinkwater.	0,004	ng/L	Onderdrukking van de tetanusvaccinrespons bij 7-jarige kinderen.	Grandjean et al. (2012) Budtz-orgensen en Grandjean (2018)	Juni 2022
EPA (ontwerp)	PFHxS	Chronische oRfD	400	ng/kg lg/d	Schildklier- en ontwikkelingsimmuuneffecten.	(Ramhøj et al., 2018) Grandjean et al. (2012) Budtz-Jørgensen en Grandjean (2018)	Juli 2023
ATSDR	PFOS	MRL	2	ng/kg lg/d	Vertraagde oogopening en verminderd lichaamsgewicht van de pup.	Luebker et al. (2005).	Maart 2020
ATSDR	PFOA	MRL	3	ng/kg lg/d	Effecten op het skelet bij muizen.	Koskela et al. (2016).	Maart 2020
ATSDR	PFNA	MRL	3	ng/kg lg/d	verminderd lichaamsgewicht en ontwikkelingsachterstand bij muizen.	Das et al. (2015).	Maart 2020
ATSDR	PFHxS	MRL	20	ng/kg lg/d	Schildklier epitheliale hypertrofie/hyperplasie bij ratten.	Butenhoff et al. (2009).	Maart 2020

Tot op heden zijn geen nieuwe toetsingswaarden/richtwaarden afgeleid, door erkende betrouwbare instanties, die gebaseerd zijn op nieuwe verkregen inzichten en studies in verband met de toxiciteit of onderliggende werkingsmechanismen voor deze 4 PFAS verbindingen.

Uit de bloedonderzoeken naar PFAS uitgevoerd in opdracht van de Vlaamse overheid in de regio rond 3M Zwijndrecht (Consortium UAntwerpen, VITO, PIH, UHasselt en VUB, 2023; VITO & PIH, 2021) blijkt de verdeling van de 4 EFSA verbindingen in het bloed als volgt:

Tabel 46: Verdeling van de 4 EFSA PFAS in de bloedonderzoeken uitgevoerd in de regio rond 3M Zwijndrecht

Verdeling in bloed (µg/L, mediaan)				
	PFOS	PFHxS	PFOA	PFNA
2021	20.8	1.47	1.47	0.43
2023	7.30	0.54	1.10	0.26

Uit deze cijfers blijkt dat het nog steeds aanvaardbaar is om in het kader van depositie, de toetsingswaarde voor PFOS = 0.63 ng/kg lg/d te behouden.

3.12.2 Potentie van deze 4 EFSA PFAS verbindingen

De gezondheidskundige grenswaarde door EFSA (EFSA, 2020) afgeleid voor de som van de concentraties van PFOA+PFOS+PPFHxS+PFNA, is gebeurd op basis van een epidemiologische studie gebaseerd op immuniteitseffecten bij baby's (1 jaar oud). Er werd een toelaatbare wekelijkse inname (TWI) van 4.4 ng/kg bw/week vastgesteld voor orale blootstelling, wat overeenkomt met een serumconcentratie van 6.9 ng/ml bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Voor een toelaatbare dagelijkse inname (TDI) komt dit op 0.63 ng/kg lg/dag. EFSA geeft niet aan hoe deze 4 PFAS ten opzichte van elkaar gewogen dienen te worden. Deze TWI neemt eigenlijk pragmatisch aan dat de 4 PFAS even schadelijk zijn, namelijk de relatieve potentie van deze 4 PFAS dezelfde is voor immunologisch suppressieve effecten in de mens. Met andere woorden, de somwaardebenadering werd toegepast zoals beschreven in sectie 3.12.1.

De relatieve potentie factor benadering bouwt voort op de aanname van dosistoevoeging. Er bestaat een onderliggende aanname dat er een empirische link is tussen de door het RIVM gebruikte eindpunt lever hypertrofie, waarop het oorspronkelijk gebruik van het concept relatieve potentie factoren (RPF) is gestoeld, en het immuno respons eindpunt dat naar voor geschoven werd door EFSA als meest gevoelige eindpunt. Deze benadering werd door Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) in hun opinie bevestigd (SCHEER, 2022). De RPF's kunnen echter variëren afhankelijk van het eindpunt en daarom werd door SCHEER aanbevolen om de literatuur nauw op te volgen en om eventuele nieuwe RPF-gegevens die beschikbaar komen te evalueren op hun bruikbaarheid.

Ondertussen zijn nieuwe inzichten verworven rond de RPF-benadering (zie ook 3.10 Haalbaarheid somparameters).

Het gebruik van de RPF-benadering erkent dat de verschillende PFAS-verbindingen niet allemaal even schadelijk zijn (Bil et al., 2021). In de RPF-benadering wordt de toxiciteit van een PFAS-verbinding vergeleken met de index stof (PFOA). Door de concentratie dan te vermenigvuldigen met de RPF kan dan een PFOA-equivalent berekend worden.

Er werd een database met levereindpunten opgezet voor 16 PFAS, gebruikmakend van gegevens met dezelfde species (rat), geslacht (mannelijk) en blootstellingsroute (oraal) en vergelijkbare blootstellingsduur (42-90 dagen). Dosis-responsanalyse werd toegepast om de relatieve potenties af te leiden. Bovendien werden de RPF's van zeven andere perfluoralkylzuren geschat op basis van read-across. Dit resulteerde in de relatieve potenties van 22 PFAS vergeleken met de potentie van de indexverbinding PFOA. De verkregen RPF's

kunnen dan worden toegepast op gemeten PFAS-hoeveelheden, wat resulteert in de som van PFOA-equivalenten in een mengsel. Er werd geconcludeerd dat perfluoralkylcarbon- en sulfonzuren met 7 tot 12 geperfluoreerde koolstofatomen even krachtig of krachtiger zijn dan PFOA. Perfluoralkylcarbon- en sulfonzuren met kortere en langere ketens werden minder krachtig bevonden. De RPF (externe blootstelling, afgeleid vanuit levergeïnduceerde toxiciteit bij knaagdieren) met indexverbinding PFOA = 1: PFOS = 2, PFHxS = 0.6, PFNA = 10.

Bill en medewerkers (Bil et al., 2022) hebben ook onderzocht of de RPF benadering kon worden gebruikt in humane biomonitoring. Er kon voor 9 PFAS verbindingen RPF op bloed serum niveau worden afgeleid, namelijk voor PFBA, PFHxA, PFNA, PFDoDA, PFOS, HPFO-DA, PFOA, PFBS, PFHxS. De interne RPF's voor PFAS zijn gebaseerd op levereffecten met primaire input uit humane biomonitoringstudies. Ze zijn namelijk gebaseerd op tijdgewogen gemiddelde (TWA) serumconcentraties uitgedrukt als relatief levergewicht bij de mannelijke rat, verkregen uit subchronische toxiciteitsstudies met herhaalde doses. De RPF's werden afgeleid door gelijktijdige aanpassing van parallelle curven en het uitdrukken van de relatieve potentie van elke PFAS ten opzichte van de indexverbinding PFOA. De RPF (intern bloedserum, afgeleid vanuit levergeïnduceerde toxiciteit, verhoogd relatief levergewicht bij knaagdieren) met indexverbinding PFOA = 1: PFOS = 3, PFHxS = 0.6, PFNA = 5.

De vier EFSA-PFAS zijn multi-orgaan toxische stoffen met een variërende potentie voor levertoxiciteit, ontwikkelingstoxiciteit, nefrotoxiciteit, immunotoxiciteit, carcinogeniteit en hormoonontregeling, zoals is aangetoond in zowel dierenstudies als in epidemiologische studies.

Bij de RPF-benadering wordt aangenomen dat deze verschillen in schadelijkheid voor levertoxiciteit ook gelden voor de andere effecten die door PFAS veroorzaakt kunnen worden, waaronder immuuneffecten.

Rekening houdend met het feit dat de EFSA TWI gebaseerd was op de immunosuppressieve effecten bij de mens, heeft het team van Bil (Bil et al., 2023) onderzocht of met behulp van beschikbare gegevens over immunosuppressie bij zowel knaagdieren als de mens het mogelijk was om interne RPF's af te leiden. De toxicokinetische modellen beschreven in (Bil et al., 2022) werden hierbij gebruikt.

Interne RPF's werden met succes afgeleid voor PFAS op basis van het gewicht van de thymus (absoluut en relatief) van de rat, het gewicht van de milt (absoluut) en de globulineconcentratie (28-dagen studies). De immunotoxische potentie in serum werd bepaald in de volgorde PFDA > PFNA > PFHxA > PFOS > PFBS > PFOA > PFHxS. De interne RPF's voor PFAS in serum, gebaseerd op verlaagd gewicht van lymfoïde organen van ratten, zijn vergelijkbaar met de eerder vastgestelde voor verhoogd gewicht van rattenlever, waardoor het vertrouwen in de algehele toepasbaarheid van deze RPF's wordt versterkt.

Tabel 47: Samenvatting RPF voor de 4-EFSA PFAS (Bil et al., 2021, 2022, 2023)

Stof	Interne RPF						Externe RPF
	Thymus (abs) (28 d studies)	Thymus (relatief) (28 d studies)	Milt (absoluut) (28 d studies)	Globulines (28 d studies)	Lever (28 d studies)	Lever (42-90d studies)	
PFOA	1	1	1	1	1	1	1
PFOS	4	4	2	0.2	5	3	2
PFHxS	0.5	0.7	0.3	0.03	0.6	0.6	0.6
PFNA	6	7	6	1	4	5	10

Daarnaast, werd door Bil en medewerkers (Bil et al., 2023) ook een aanpak aangewend waarbij de interne RPF's werden afgeleid op basis van epidemiologische data door optimalisatie van de dosis-responscurve waarbij werd gekeken naar antilichaamconcentraties in het serum en sleutel populaties uit de National Health Examination Survey (NHANES). De epidemiologische gegevens lieten omgekeerde associaties zien voor de som van PFOA, PFNA, PFHxS en PFOS met serumantilichaamconcentraties tegen bof en rubella, maar uit de gegevens konden geen betrouwbare interne RPF-schattingen worden afgeleid. De resulterende interne RPF's voor PFOA, PFNA, PFHxS en PFOS op basis van antilichaamconcentraties tegen bof en rubella waren groot ($> 10^2$ voor de bof en $> 10^4$ voor rubella) en de betrouwbaarheidsintervallen varieerden in de meeste gevallen van nul tot oneindig. De onderste 5%-betrouwbaarheidsgrens van de interne RPF afgeleid voor PFOS op basis van de rubella data en de onderste 5%-betrouwbaarheidsgrens van de interne RPF afgeleid voor PFOS en PFNA op basis van de bof data waren respectievelijk 0.5, 0.08 en 1.2. De bovenste betrouwbaarheidsgrenzen van 5% van alle interne RPF's naderden het oneindige.

Uit deze publicaties blijkt dat er nog steeds geen éénduidige wetenschappelijke invulling is in verband met de verdeling van de som over de 4 PFAS in de door EFSA vastgestelde TWI voor de som van PFOA, PFOS, PFNA, PFHxS.

Het besluit van hoofdstuk 3.10 Haalbaarheid somparameters (Omdat de toetsingswaarde voor lucht is afgeleid van een orale toetsingswaarde is het vanuit een analoge en pragmatische benadering verantwoord de RPF-waarden die gebaseerd zijn op orale studies te gebruiken voor de beoordeling van PFAS mengsels in lucht. De aanbevolen RPF-waarden zijn deze die de Europese Commissie (EC, 2022) gebruikt in haar finaal voorstel voor milieukwaliteitsnormen voor PFAS-mengsels in grond- en oppervlaktewater, Tabel 43: RPF-waarden voor PFAS), geldt niet voor de EFSA-4 PFAS. Omwille van de equipotentie aanname voor immunotoxische effecten op niveau van het serum van het 1-jarige kind, en niet op het niveau van de (externe) inname van de moeder, in het vaststellen van de groeps-TWI voor de som van de 4 EFSA PFAS, en de nog steeds onduidelijke wetenschappelijke invulling in verband met de verdeling van de som, wordt in het kader van de lucht norm voor de EFSA-4 PFAS geen rekening gehouden met de RPF maar wordt voorlopig nog de meest eenvoudige benadering aangehouden: optellen van de blootstelling en toetsen aan de norm van de som van de 4 EFSA PFAS (op basis van de gecombineerde zelfde target toxiciteit, grosso modo vergelijkbare toxicokinetische eigenschappen en lange halfwaardetijden, accumulatie gedrag).

Voor depositie creëert het gebruik van RPF-waarden, die bedoeld zijn voor directe blootstelling, een grotere mate van onzekerheid aangezien inname via depositie een onrechtstreekse vorm van inname is en biobeschikbaarheid voor gewassen een belangrijke factor is in de blootstelling van de mens; hiermee houdt de RPF geen rekening. Voorlopig wordt dus geen rekening gehouden met de verdeling en wordt in het kader van depositie de meest eenvoudige benadering toegepast, namelijk optellen en toetsen aan de depositienorm van 0.63 ng PFOS/kg lg/d.

3.12.3 Inhalatoire tijdelijke toetsingswaarde

Lantis, in samenwerking met VITO/VMM, hanteert tot op heden een tijdelijke inhalatoire grenswaarde voor de som van de 4 EFSA-verbindingen: 0.4 – 2.2 ng (som van PFOS, PFNA, PFHxS, PFOA)/m³, jaargemiddelde concentratie, chronische blootstelling (VITO, 2021).

De volgende onderbouwing werd hierbij gebruikt:

- Startpunt: 4,4 ng/kg bw/week, TWI advieswaarde voor orale chronische blootstelling (EFSA, 2020).

Toxicologische toetsingswaarden voor de geselecteerde PFAS verbindingen

- Omrekening naar inhalatie equivalent: (volgens ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8, 2012).
- Volwassene: lichaamsgewicht = 70 kg, inhalatie volume = 20 m³/dag
- Allocatiefactor voor het compartiment lucht: 20% of 100%

Voor de omrekening naar een inhalatie equivalent zijn de volgende veronderstellingen in overweging genomen:

- Vergelijkbare PFAS distributie percentages in dezelfde doelwitsystemen/organen.
- Absorptie-effiëntie oraal/inhalatie: geen aanpassing doorgevoerd.
- Geen contra-indicatie voor route-naar-route extrapolatie.
- Geen portal of entry effecten

Zoals reeds beschreven zijn tot op heden geen nieuwe richtwaarden afgeleid (oraal), door erkende betrouwbare instanties, die gebaseerd zijn op nieuwe verkregen inzichten en studies in verband met de toxiciteit of onderliggende werkingsmechanismen voor deze 4 PFAS verbindingen. Er zijn ook geen richtwaarden afgeleid voor blootstelling via inhalatie.

Er kan echter nog een verfijning worden doorgevoerd voor kinderen. Er werd geopteerd voor een verfijning voor een kind van 6-11 jaar.

Net als voor de andere besproken PFAS verbindingen (PFBA, PFBS, HFPO-DA, 6:2 FTS, PFPrA) werd met een allocatie factor 20% gewerkt.

De volgende onderbouwing wordt gebruikt:

- Startpunt: 4,4 ng/kg bw/week, TWI advieswaarde voor orale chronische blootstelling (EFSA, 2020), overeenkomend met 0.63 ng/kg lg/d.
- Omrekening naar inhalatie equivalent: (volgens ECHA-richtsnoer over informatie-eisen en chemische veiligheidsbeoordeling, hoofdstuk R.8, 2012), Volwassene: lichaamsgewicht = 70 kg, inhalatie volume = 20 m³/dag
- Kind (6-11j): lichaamsgewicht = 30 kg, inhalatie volume = 13 m³/dag
- Allocatiefactor lucht: 20%

Resultaat inhalatoire toetsingswaarde voor de som van PFOS, PFNA, PFHxS, PFOA:

Volwassene = 0.4 ng/m³ voor \sum PFOS, PFNA, PFHxS, PFOA

Kind = 0.3 ng/m³ voor \sum PFOS, PFNA, PFHxS, PFOA

4 BESLUIT

Op basis van voorkomen en het toxicologisch profiel werden 5 PFAS verbindingen (PFBA, PFBS, HFPO-DA, 6:2 FTS, PFPrA) geselecteerd om individuele toetsingswaarden voor het luchtcompartiment af te leiden. Voor het bepalen van toetsingswaarden voor de depositie flux worden - wegens de hogere complexiteit van afleiding - 2 PFAS verbindingen (PFOS en PFBA) geselecteerd (zie afzonderlijk rapport). Het afleiden van de individuele toetsingswaarden voor lucht gebeurde aan de hand van een diepte analyse en een getrapte benadering volgens de methodiek opgesteld door AZG en VITO (De Brouwere et al., 2020). Voor de meeste van de geselecteerde PFAS verbindingen waren primaire, secundaire, en tertiaire bronnen voorhanden. Enkel voor 6:2 FTS werd een gezondheidskundige grenswaarde volledig *de novo* afgeleid startend uit quaternaire bronnen (o.a. ECHA database, publieke wetenschappelijke literatuur).

De afgeleide inhalatoire toetsingswaarden voor de 5 geselecteerde PFAS verbindingen zijn hieronder samengevat.

	Inhalatoir (ng/m ³)		Meest kritische doelwit orgaan/systeem
	Volwassene	Kind	
PFBA	700	460	Lever, schildklier
PFBS	200	140	Schildklier
HPFO-DA	2.1	1.4	Lever
6:2 FTS	45	30	Immunititeit (milt)
PFPrA	370	245	Lever

Deze toetsingswaarden zijn van toepassing voor de beoordeling van blootstelling op langere termijn (chronische blootstelling) en het is dan ook aanbevolen conclusies pas te trekken op basis van een langere meetcampagne bvb 3 maanden om piekconcentraties uit te kunnen vlakken. De jaargemiddelde concentraties van PFBA, PFBS, HFPO-DA, PFPrA (indicatief) en 6:2FTS (indicatief) in zwevend stof gemeten op verschillende meetlocaties in Vlaanderen liggen ver onder de afgeleide toetsingswaarden.

Naast het afleiden van individuele toetsingswaarden werd ook nagegaan of voor de nieuwe toetsingswaarden het nuttig kan zijn om bepaalde parameter te sommeren of niet en dit op basis van de bevinding dat de lever een duidelijk primair doelorgaan is voor meerdere PFCAs en PFSA's. Momenteel zijn er nog onvoldoende mengsel toxiciteitsdata over PFAS-verbindingen beschikbaar om dosis-additiviteit naar voor te schuiven als een wetenschappelijk voldoende robuuste benadering voor de risico-beoordeling van PFAS-mengsels. Verschillende PFAS-verbindingen (C4-C8) die effecten veroorzaken op dezelfde doelorganen (zoals lever) hebben niet allemaal een gelijkaardig werkingsmechanisme. Anderzijds is het gebruik van dosis-additie voor PFAS-mengsels als pragmatische benadering misschien in de toekomst te verantwoorden voor PFAS verbindingen met weinig relevante en/of geen bruikbare huumaantoxicologische data zoals precursoren/degradatie producten en zou kunnen gesteld worden dat dosis-additie kan toegepast worden tenzij er tegenargumenten zijn (interactie tussen PFAS of duidelijk verschillend werkingsmechanisme) die aantonen dat sommering niet kan. Voor de in deze studie bestudeerde PFAS verbindingen gaat de voorkeur naar de directe toetsing aan de individuele toetsingswaarden afgeleid voor het lucht compartiment.

Finaal werd ook het tijdelijk toetsingkader voor de EFSA-4 geëvalueerd. Voorlopig zijn er geen nieuwe elementen naar boven gekomen die het noodzakelijk maken dit tijdelijk toetsingskader aan te passen.

LITERATUURLIJST

- Abe, T., Takahashi, M., Kano, M., Amaike, Y., Ishii, C., Maeda, K., Kudoh, Y., Morishita, T., Hosaka, T., Sasaki, T., Kodama, S., Matsuzawa, A., Kojima, H., & Yoshinari, K. (2017). Activation of nuclear receptor CAR by an environmental pollutant perfluorooctanoic acid. *Archives of Toxicology*, *91*(6), 2365–2374. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1888-3>
- 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>
- ADEQ AR US. (2021). https://www.adeq.state.ar.us/downloads/WebDatabases/PermitsOnline/NPDES/PermitInformation/AR0037770_Emails%20and%20Info%20-%20PFAS%20Temporary%20Pretreatment%20System_20210211.pdf. https://www.adeq.state.ar.us/downloads/WebDatabases/PermitsOnline/NPDES/PermitInformation/AR0037770_Emails_and_Info_-_PFAS_Temporary_Pretreatment_System_20210211.pdf
- Amstutz, V. H., Cengo, A., Gehres, F., Sijm, D. T. H. M., & Vrolijk, M. F. (2022). Investigating the cytotoxicity of per- and polyfluoroalkyl substances in HepG2 cells: A structure-activity relationship approach. *Toxicology*, *480*(July), 153312. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153312>
- Amstutz, V. H., Cengo, A., Sijm, D. T. H. M., & Vrolijk, M. F. (2022). The impact of legacy and novel perfluoroalkyl substances on human cytochrome P450: An in vitro study on the inhibitory potential and underlying mechanisms. *Toxicology*, *468*(February), 153116. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2022.153116>
- ANSES. (2012). *ANSES Opinion Request No. 2012-SA-0235. EXTRACT of OPINION of 22 April 2013 of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the application for authorisation to use 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctanesulphonic acid*. <https://www.anses.fr/en/system/files/EAUX2012sa0235EN.pdf>
- ANSES. (2016). *ANSES Opinion Request No 2015-SA-0173. OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the application for authorisation to use 3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-tridecafluorooctanesulphonic acid (CAS No. 27619-97-2) and*. <https://www.anses.fr/en/system/files/EAUX2015SA0176EN.pdf>
- ANSES. (2017). *Opinion of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the "development of chronic reference values by the oral route for four perfluorinated compounds: perfluorohexanoic acid (PFHxA), perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS)*. <https://www.anses.fr/en/system/files/SUBSTANCES2015SA0130EN.pdf>
- ATSDR. (2009). *Draft Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. May 2009*.
- ATSDR. (2021). *Toxicological Profile for Perfluoroalkyls - Release May 2021. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, May, 1–993*. <https://doi.org/10.15620/cdc:59198>
- Balk, F. G. P., Winkens Pütz, K., Ribbenstedt, A., Gomis, M. I., Filipovic, M., & Cousins, I. T. (2019). Children's exposure to perfluoroalkyl acids—a modelling approach. *Environmental Science: Processes and Impacts*, *21*(11), 1875–1886. <https://doi.org/10.1039/c9em00323a>
- Beekman, M., Zweers, P., Muller, A., De Vries, W., Janssen, P., & Zeilmaker, M. (2016). *Evaluation of substances used in the GenX technology by Chemours, Dordrecht. Letter report 2016-0174. RIVM, Bilthoven*.
- 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-TRβ

- CALUX® bioassay and assessment of PFASs mixtures in technical products. *Environment International*, 157(May), 106791. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106791>
- Berggren, E., Amcoff, P., Benigni, R., Blackburn, K., Carney, E., Cronin, M., Deluyker, H., Gautier, F., Judson, R. S., Kass, G. E. N., Keller, D., Knight, D., Lilienblum, W., Mahony, C., Rusyn, I., Schultz, T., Schwarz, M., Schüürmann, G., White, A., ... Worth, A. (2015). Chemical safety assessment using read-across: Assessing the use of novel testing methods to strengthen the evidence base for decision making. *Environmental Health Perspectives*, 123(12), 1232–1240. <https://doi.org/10.1289/ehp.1409342>
- Bijland, S., Rensen, P., Pieterman, E., Maas, A., van der Hoorn, J., van Erk, M., Havekes, L., Willems van Dij, K., Chang, S., Ehresman, D., Butenhoff, J., & Princen, H. (2011). Perfluoroalkyl sulfonates cause alkyl chain length-dependent hepatic steatosis and hypolipidemia mainly by impairing lipoprotein production in APOE*3-Leiden CETP mice. *Toxicol Sci*, 123, 290–303.
- Bil, W., Ehrlich, V., Chen, G., Vandebriel, R., Zeilmaker, M., Luijten, M., Uhl, M., Marx-Stoelting, P., Halldorsson, T. I., & Bokkers, B. (2023). Internal relative potency factors based on immunotoxicity for the risk assessment of mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in human biomonitoring. *Environment International*, 171(January), 107727. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107727>
- 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), 1–15. <https://doi.org/10.1289/EHP10009>
- Bogdanska, J., Sundstrom, M., Bergstrom, U., Borg, D., Abedi-Valugerdi, M., Bergman, A., Depierre, J., & Nobel, S. (2014). Tissue distribution of S-35-labelled perfluorobutanesulfonic acid in adult mice following dietary exposure for 1-5 days. *Chemosphere*, 98, 28–36.
- Bohannon, M. E., Narizzano, A. M., Guigni, B. A., East, A. G., & Quinn, M. J. (2023). Next-generation PFAS 6:2 fluorotelomer sulfonate reduces plaque formation in exposed white-footed mice. *Toxicological Sciences*, 192(1), 97–105. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfad006>
- 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>
- Butenhoff, J., Bjork, J., Chang, S., Ehresman, D., Parker, G., Das, K., Lau, C., Lieder, P., van Otterdijk, F., & Wallace, K. (2012). Toxicological evaluation of ammonium perfluorobutyrate in rats: twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies. *Reproductive Toxicology*, 33, 513–530.
- Butenhoff, J., Chang, S., Ehresman, D., & York, R. (2009). Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of potassium perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Reprod Toxicol*, 27(3–4), 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2009.01.004>
- Butt, C. M., Muir, D. C. G., & Mabury, S. A. (2014). Biotransformation pathways of fluorotelomer-based polyfluoroalkyl substances: A review. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33(2), 243–267. <https://doi.org/10.1002/etc.2407>
- Caverly Rae, J., Craig, L., Slone, T., Frame, S., Buxton, L., & Kennedy, G. (2015). Evaluation of chronic toxicity and carcinogenicity of ammonium 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)-propanoate in Sprague–Dawley rats. *Toxicol Rep*, 2, 939–949. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2015.06.001>
- CCME. (2006). *A protocol for the derivation of environmental and human soil quality*

- guidelines. Canadian Council of Ministers of the Environment.*
- Chang, S. C., Das, K., Ehresman, D. J., Ellefson, M. E., Gorman, G. S., Hart, J. A., Noker, P. E., Tan, Y. M., Lieder, P. H., Lau, C., Olsen, G. W., & Butenhoff, J. L. (2008). Comparative pharmacokinetics of perfluorobutyrate in rats, mice, monkeys, and humans and relevance to human exposure via drinking water. *Toxicological Sciences*, *104*(1), 40–53. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn057>
- Cheng, B., Alapaty, K., Zartarian, V., Poulakos, A., Strynar, M., & Buckley, T. (2022). Per- and polyfluoroalkyl substances exposure science: current knowledge, information needs, future directions. *International Journal of Environmental Science and Technology*, *19*(10), 10393–10408. <https://doi.org/10.1007/s13762-021-03710-7>
- Chengelis, C., Kirkpatrick, J., Myers, N., Shinohara, M., Stetson, P., & Sved, D. (2009). Comparison of the toxicokinetic behavior of perfluorohexanoic acid (PFHxA) and nonafluorobutane-1-sulfonic acid (PFBS) in cynomolgus monkeys and rats. *Reprod Toxicol*, *27*, 400–406.
- Clark, Dawn, & The Chemours Company. (2021). *Letter to EPA, Office of Pollution Prevention and Toxics regarding propanoic acid, 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(1,1,2,2,3,3,3-heptafluoropropoxy)-CAS RN 13252-13-6 (also known as HFPO-DA)*. https://heronet.epa.gov/heronet/index.cfm/reference/details/reference_id/8631852
- Consortium UAntwerpen, VITO, PIH, UHasselt en VUB. (2023). *Jongerenstudie HBM - omgeving 3M - Resultatenrapport. Departement Omgeving, Vlaams Planbureau voor Omgeving*. https://www.hbm-pfas.be/wp-content/uploads/2023/04/Jongerenstudie_HBM_omgeving3M_resultatenrapport_24april2023.pdf
- Cousins, I. T., Dewitt, J. C., Glüge, J., Goldenman, G., Herzke, D., Lohmann, R., Miller, M., Ng, C. A., Scheringer, M., & Vierke, L. (2020). Strategies for grouping per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) to protect human and environmental health. *Environ Sci Process Impacts*, *22*(7), 1444–1460. <https://doi.org/10.1039/d0em00147c>. Strategies
- D'eon, J. C., Hurley, M. D., Wallington, T. J., & Mabury, S. A. (2006). Atmospheric Chemistry of N-methyl Perfluorobutane Sulfonamidoethanol, C₄F₉SO₂N(CH₃)CH₂CH₂OH: Kinetics and Mechanism of Reaction with OH. *Environmental Science & Technology*, *40*, 1862–1868.
- Danish EPA. (2015a). *Perfluoroalkylated substances: PFOA, PFOS and PFOSA Evaluation of health hazards and proposal of a health based quality criterion for drinking water, soil and ground water* (Issue 1665). <http://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/04/978-87-93283-01-5.pdf>
- Danish EPA. (2015b). *Short-chain polyfluoroalkyl substances (PFAS): a literature review of information on human health effects and environmental fate and effect aspects of short-chain PFAS* (Issue 1707). <https://www2.mst.dk/Udgiv/publications/2015/05/978-87-93352-15-5.pdf>
- Das, K., Grey, B., Rosen, M., & et al. (2015). Developmental toxicity of perfluorononanoic acid in mice. *Reprod Toxicol*, *51*, 133–144. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.12.012>
- Das, K., Grey, B., Zehr, R., Wood, C., Butenhoff, J., Chang, S., Ehresman, D., Tan, Y., & Lau, C. (2008). Effects of perfluorobutyrate exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci*, *105*, 173–181.
- De Brouwere, K., Van Holderbeke, M., Cornelis, C., & et al. (2020). *Protocol for the selection of health-based reference values (RV). Report for the Flemish Agency for Care and Health (AZG). VITO*.
- De Silva, A. O., Armitage, J. M., Bruton, T. A., Dassuncao, C., Heiger-Bernays, W., Hu, X. C., Kärrman, A., Kelly, B., Ng, C., Robuck, A., Sun, M., Webster, T. F., & Sunderland, E. M. (2021). PFAS Exposure Pathways for Humans and Wildlife: A Synthesis of Current Knowledge and Key Gaps in Understanding. *Environmental Toxicology and Chemistry*, *40*(3), 631–657. <https://doi.org/10.1002/etc.4935>
- DeLuca, N. M., Minucci, J. M., Mullikin, A., Slover, R., & Cohen Hubal, E. A. (2022). Human exposure pathways to poly- and perfluoroalkyl substances (PFAS) from indoor media: A

- systematic review. *Environment International*, 162(October 2021), 107149. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107149>
- EC. (2022). *Voorstel voor een richtlijn tot wijziging van Richtlijn 2000/60/EG tot vaststelling van een kader voor communautaire maatregelen betreffende het waterbeleid, Richtlijn 2006/118/EG betreffende de bescherming van het grondwater tegen verontreiniging en acht.*
- ECHA. (2012). *Guidance on information requirements and chemical safety assessment - Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version 2.1. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland.* https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258?t=1353928039897
- ECHA. (2023a). *ECHA (European Chemicals Agency) – REACH Registration Dossier for CAS number 27619-97- 2. Beschikbaar op: <https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/24637/7/6/1>. Beoordeeld Juni 2023.*
- ECHA. (2023b). *ECHA registratiedossier CAS # 756-13-8. <https://echa.europa.eu/lv/registration-dossier/-/registered-dossier/19473>. Geraadpleegd Juni 2023.*
- EFSA. (2020). Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal*, 18(9). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>
- EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain). (2018). Scientific Opinion on the risk to human health related to the presence of perfluorooctane sulfonic acid and perfluorooctanoic acid in food. *EFSA Journal*, 16(12), 284.
- EFSA Scientific Committee. (2019). Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. *EFSA Journal*, 17(3), 75634, 77pp.
- Expertisecentrum PFAS. (2018). *Poly- en Perfluor Alkyl Stoffen (PFAS). Kennisdocument over stofeigenschappen, gebruik, toxicologie, onderzoek en sanering van PFAS in grond en grondwater.*
- Fàbrega, F., Kumar, V., Benfenati, E., Schuhmacher, M., Domingo, J., & Nadal, M. (2015). Physiologically based pharmacokinetic modeling of perfluoroalkyl substances in the human body. *Toxicol Environ Chem*, 97, 814–827.
- 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. *Toxicol Sci*, 155, 409–419.
- Foreman, J., Chang, S., Ehresman, D., Butenhoff, J., Anderson, C., Palkar, P., Kang, B., Gonzalez, F., & Peters, J. (2009). Differential Hepatic Effects of Perfluorobutyrate Mediated by Mouse and Human PPAR-alpha. *Toxicol Sci*, 110, 204–211.
- Gannon, S., Fasano, W., Mawn, M., Nabb, D., Buck, R., Buxton, L., Jepson, G., & Frame, S. (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(18), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2015.12.006>
- Gebbink, W. A., Berger, U., & Cousins, I. T. (2015). Estimating human exposure to PFOS isomers and PFCA homologues: The relative importance of direct and indirect (precursor) exposure. *Environment International*, 74, 160–169. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2014.10.013>
- Gervois, P., Kleemann, R., Pilon, A., Percevault, F., Koenig, W., Staels, B., & Kooistra, T. (2004). Global Suppression of IL-6-induced Acute Phase Response Gene Expression after Chronic in Vivo Treatment with the Peroxisome Proliferator-activated Receptor- α Activator Fenofibrate. *Journal of Biological Chemistry*, 279(16), 16154–16160. <https://doi.org/10.1074/jbc.M400346200>
- Glynn, A., Berger, U., Bignert, A., Ullah, S., Aune, M., Lignell, S., & Darnerud, P. O. (2012). Perfluorinated alkyl acids in blood serum from primiparous women in Sweden: Serial sampling during pregnancy and nursing, and temporal trends 1996-2010. *Environmental*

- Science and Technology*, 46(16), 9071–9079. <https://doi.org/10.1021/es301168c>
- 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(January), 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>
- Goosey, E., & Harrad, S. (2012). Perfluoroalkyl substances in UK indoor and outdoor air: Spatial and seasonal variation, and implications for human exposure. *Environment International*, 45(1), 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.04.007>
- Grandjean, P. (2018). Delayed discovery, dissemination, and decisions on intervention in environmental health: a case study on immunotoxicity of perfluorinated alkylate substances. *Environmental Health*, 17, 62. <https://doi.org/doi.org/10.1186/s12940-018-0405-y>
- Grandjean, P., Andersen, E., Budtz-Jørgensen, E., & et al. (2012). Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds [published correction appears in JAMA. 2012 Mar 21;307(11):1142]. *JAMA*, 307(4), 391–397. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.2034>
- Grandjean, P., & Landrigan, P. (2014). Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol.*, 13(3), 330–338. [https://doi.org/doi:10.1016/S1474-4422\(13\)70278-3](https://doi.org/doi:10.1016/S1474-4422(13)70278-3)
- Hall, A., Elcombe, C., Foster, J., T, H., Kaufmann, W., Knippel, A., Küttler, K., Malarley, D., Maronpot, R., Nishikawa, A., Nolte, T., Schulte, A., Strauss, V., & York, M. (2012). Liver hypertrophy: a review of adaptive (adverse and non-adverse) changes--conclusions from the 3rd International ESTP Expert Workshop [Review]. *Toxicol Pathol*, 40(7), 971–994. <https://doi.org/10.1177/01926233124448935>
- Haug, L. S., Huber, S., Becher, G., & Thomsen, C. (2011). Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated. *Environ Int*, 37, 687–693.
- Health Canada. (1995). *Guidelines for Canadian drinking water quality. Supporting documentation, part I. Approach to the derivation of drinking water guidelines.*, Ottawa, ON: Environmental Health Directorate.
- Hoke, R. A., Ferrell, B. D., Ryan, T., Sloman, T. L., Green, J. W., Nabb, D. L., Mingoia, R., Buck, R. C., & Korzeniowski, S. H. (2015). Aquatic hazard, bioaccumulation and screening risk assessment for 6: 2 fluorotelomer sulfonate. *Chemosphere*, 128, 258–265.
- Huang, M., Dzierlenga, A., Robinson, V., Waidyanatha, S., Devito, M., Eifrid, M., Granville, C., Gibbs, S., & Blystone, C. (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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxrep.2019.06.016>
- IARC. (1995). *Peroxisome Proliferation and its role in Carcinogenesis. IARC Technical Report No. 24. ISBN 92 832 1439 0.* https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2022/09/IARC_1995.Tech-Rep_No.24Consensus_Report.pdf
- ITRC. (2017). *History and Use of Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS). Washington DC, USA.*
- ITRC. (2018). *Environmental Fate and Transport for Per- and Polyfluoroalkyl Substances.*
- Janssen, P. (2016). *Derivation of a lifetime drinking-water guideline for 2,3,3,3-tetrafluoro-2-(heptafluoropropoxy)propanoic acid (FRD- 902). Advies van 17 november 2016 aan Jelka Appelman, Ministerie van IenM. Project nummer M/300007/16/PF. Bilthoven, Nederland, RIVM.*
- Kersten, S., & Stienstra, R. (2017). The role and regulation of the peroxisome proliferator activated receptor alpha in human liver. *Biochimie*, 136, 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.12.019>
- Koskela, A., Finnilä, M., Korkalainen, M., & et al. (2016). Effects of developmental exposure

- to perfluorooctanoic acid (PFOA) on long bone morphology and bone cell differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol*, 301, 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.04.002>
- Krishnan, K., & Carrier, R. (2013). The use of exposure source allocation factor in the risk assessment of drinking-water contaminants. *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B: Critical Reviews*, 16(1), 39–51. <https://doi.org/10.1080/10937404.2013.769419>
- Lau, C., Rumpler, J., Das, K., Wood, C., Schmid, J., Strynar, M., & Wambaugh, J. (2020). Pharmacokinetic profile of Perfluorobutane Sulfonate and activation of hepatic nuclear receptor target genes in mice. *Toxicology*, 441, 152522. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2020.152522>
- Lieder, P. H., Chang, S.-C., York, R. G., & Butenhoff, J. . (2009). Toxicological evaluation of potassium perfluorobutanesulfonate in a 90-day oral gavage study with Sprague–Dawley rats. *Toxicology*, 255, 45–52.
- 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, 33–45.
- Luebker, D., Case, M., York, R., Moore, J., Hansen, K., & Butenhoff, J. (2005). Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology*, 215(1–2), 126–148. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2005.07.018>
- Makey, C. M., Webster, T. F., Martin, J. W., Shoeib, M., Harner, T., Dix-Cooper, L., & Webster, G. M. (2017). Airborne Precursors Predict Maternal Serum Perfluoroalkyl Acid Concentrations. *Environmental Science and Technology*, 51(13), 7667–7675. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b00615>
- MDH. (2022). *Air Toxicological Summary for: perfluorobutane Sulfonic Acid (PFBS)*. <https://www.health.state.mn.us/communities/environment/risk/docs/guidance/air/pfbs.pdf>
- Morales-McDevitt, M. E., Becanova, J., Blum, A., Bruton, T. A., Vojta, S., Woodward, M., & Lohmann, R. (2021). The Air That We Breathe: Neutral and Volatile PFAS in Indoor Air. *Environmental Science and Technology Letters*, 8(10), 897–902. <https://doi.org/10.1021/acs.estlett.1c00481>
- NASF. (2019). *6:2 Fluorotelomer Sulfonate (6:2 FTS) Toxicology at a Glance*. <https://cswab.org/wp-content/uploads/2019/11/6-2-FTS-Summary-Toxicology-Technical-Support-Documents-NASF-March-2019.pdf>
- NCDEQ. (2018). *North Carolina Department of Environmental Quality and North Carolina Department of Health and Human Services: Secretaries' Science Advisory Board Review of the North Carolina Drinking Water Provisional Health Goal for GenX*. NCDEQ, Raleigh, NC.
- Nielsen, C. J. (2017). *Potential PFBS and PFHxS Precursors - Literature study and theoretical assessment of abiotic degradation pathways leading to PFBS and PFHxS (M-792)*. University of Oslo.
- NTP. (2019a). *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) rats*. (.)
- NTP. (2019b). *Pathology Peer Review of Liver Findings for H- 28548: Subchronic Toxicity 90 Day Gavage Study in Mice (DuPont-18405-1307). Study Number WIL-189225*. National Institute of Environmental Health Sciences, NTP Pathology Working Group, Research Triangle Park, N.
- OECD. (2013). Synthesis paper on per- and polyfluorinated chemicals (PFCs)-OECD/UNEP Global PFC Group. *OECD Environment, Health and Safety Publications*, 60.
- OEHHA. (2021). *Notification Level Recommendation Perfluorobutane Sulfonic Acid in Drinking Water for Perfluorobutane Sulfonic Acid (PFBS) in Drinking Water*. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/water/chemicals/nl/pfbsnl011321.pdf>
- Olsen, G., Chang, S., Noker, P., Gorman, G., Ehresman, D., Lieder, P., & Butenhoff, J. (2009).

- A comparison of the pharmacokinetics of perfluorobutanesulfonate (PFBS) in rats, monkeys, and humans. *Toxicology*, 256, 65–74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2008.11.008>
- Palazzolo, S., Caligiuri, I., Sfriso, A. A., Mauceri, M., Rotondo, R., Campagnol, D., Canzonieri, V., & Rizzolio, F. (2022). Early Warnings by Liver Organoids on Short-and Long-Chain PFAS Toxicity. *Toxics*, 10(2), 1–12. <https://doi.org/10.3390/toxics10020091>
- Peters, J., Berghmans, P., Jacobs, G., Voorspoels, S., Spruyt, M., Bertels, D., De Brouwere, K., Hofmann, J., Hufkens, N., Poelmans, E., & Van Deun, M. (2022). *Studie naar PFAS in lucht en deposities in de omgeving van 3M en Zwijndrecht*. https://assets.vlaanderen.be/image/upload/v1656586327/VITO_-_VMM_-_Eindrapport_-_PFAS_in_zwevend_stof_en_depositie_jul21-jan22_gef4x4.pdf
- Poothong, S., Papadopoulou, E., Padilla-Sánchez, J. A., Thomsen, C., & Haug, L. S. (2020). Multiple pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs): From external exposure to human blood. *Environment International*, 134(June 2019), 105244. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.105244>
- Ragnarsdóttir, O., Abdallah, M. A. E., & Harrad, S. (2022). Dermal uptake: An important pathway of human exposure to perfluoroalkyl substances? *Environmental Pollution*, 307(April). <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.119478>
- Ramhøj, L., Hass, U., Boberg, J., & et al. (2018). Perfluorohexane Sulfonate (PFHxS) and a Mixture of Endocrine Disruptors Reduce Thyroxine Levels and Cause Antiandrogenic Effects in Rats. *Toxicol Sci.*, 163(2), 579–591. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy055>
- Rand, A. A., & Mabury, S. A. (2014). Protein binding associated with exposure to fluorotelomer alcohols (FTOHs) and polyfluoroalkyl phosphate esters (PAPs) in rats. *Environmental Science and Technology*, 48(4), 2421–2429. <https://doi.org/10.1021/es404390x>
- Reicha, Y., Cao, D., Truong, L., Simonich, M. T., Field, J. A., & Tanguay, R. L. (2022). Sulfonamide functional head on short-chain perfluorinated substance drives developmental toxicity. *iScience*, 25(2), 103789. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103789>
- RIVM. (2021). *Notitie implementatie EFSA-TWI PFAS. Finaal 7 april 2021. april*, 1–20.
- Rushing, B., Hu, Q., Franklin, J., McMahan, R., Dagnino, S., Higgins, C., Strynar, M., & DeWitt, J. (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.
- Russell, M. H., Himmelstein, M. W., & Buck, R. C. (2015). Inhalation and oral toxicokinetics of 6:2 FTOH and its metabolites in mammals. *Chemosphere*, 120, 328–335. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.07.092>
- Rutgers, M., & et al. (2019). *Risicogrenzen GenX (HFPO-DA) voor grond en grondwater. RIVM Briefrapport 2019-0027. RIVM, Bilthoven*. <https://doi.org/10.21945/RIVM-2019-0027>
- SCHEER. (2022). *Scientific Opinion on “Draft Environmental Quality Standards for Priority Substances under the Water Framework Directive” Diclofenac. March*, 1–16.
- Schultz, T. W., Amcoff, P., Berggren, E., Gautier, F., Klaric, M., Knight, D. J., Mahony, C., Schwarz, M., White, A., & Cronin, M. T. D. (2015). A strategy for structuring and reporting a read-across prediction of toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 72(3), 586–601. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.05.016>
- 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>
- Shoeib, M., Harner, T., Webster, G., & Lee, S. (2011). Indoor sources of poly- and perfluorinated compounds (PFCS) in Vancouver, Canada: implications for human exposure. *Environ Sci Technol.*, 45(19), 7999–8005. <https://doi.org/10.1021/es103562v>
- Stahl, T., Mattern, D., & Brunn, H. (2011). Toxicology of perfluorinated compounds.

- Environmental Sciences Europe*, 23(1), 1–52. <https://doi.org/10.1186/2190-4715-23-38>
- Sunderland, E. M., Hu, X., & Dassuncao, C. (2019). A review of pathways of human exposure to PFAS. *Physiology & Behavior*, 173(3)(1), 665–676. <https://doi.org/10.1038/s41370-018-0094-1.A>
- Takacs, M., & Abbott, B. (2007). Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (alpha, beta/delta, gamma) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci*, 95(1), 108–117. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfl135>
- TCEQ. (2023). *Per- and Poly-fluoroalkyl substances (PFAS)*. February 14, 2023. <https://www.tceq.texas.gov/downloads/toxicology/pfc/pfcs.pdf>
- Trudel, D., Horowitz, L., Wormuth, M., Scheringer, M., Cousins, I., & Hungerbühler, K. (2008). Estimating consumer exposure to PFOS and PFOA. Erratum in: *Risk Anal.* 2008 Jun;28(3):807. *Risk Anal.*, 28(2), 251–269. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2008.01017.x>
- UBA. (2022). *Best available techniques for PFOS substitution in the surface treatment of metals and plastics and analysis of alternative substances to PFOS when used in equipment for chromium plating and plastic etching. Final report. Texte 13/2022*. ISSN 1862-4804. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/1410/publikationen/2022-03-02_texte_13-2022_best-available-techniques-pfos-substitution.pdf
- US EPA. (2000). *Methodology for deriving ambient water quality criteria for the protection of human health.*, Washington, DC: Office of Science and Technology, Office of Water.
- US EPA. (2021a). *Human Health Toxicity Values for Hexafluoropropylene Oxide (HFPO) Dimer Acid and Its Ammonium Salt (CASRN 13252-13-6 and CASRN 62037-80-3)*. Also Known as “GenX Chemicals.” EPA/822/R-21/010. EPA, Office of Water, Health and Ecological Criteria Division, Wa.
- US EPA. (2021b). *Human Health Toxicity Values for Perfluorobutane Sulfonic Acid and Related Compound Potassium Perfluorobutane Sulfonate*. EPA/600/R-20/345F.
- US EPA. (2021c). *Toxicological Review of Perfluorobutanoic Acid [CASRN 375-22-4] and Related Salts*. EPA/635/R-20/424a External Review Draft for review purposes, October 2021, Integrated Risk Information System Center for Public Health and Environmental Assessment Office o.
- US EPA. (2022a). *Drinking Water Health Advisory: Hexafluoropropylene Oxide (HFPO) Dimer Acid (CASRN 13252-13-6) and HFPO Dimer Acid Ammonium Salt (CASRN 62037-80-3), Also Known as “GenX Chemicals.”* EPA/822/R-22/005. EPA, Office of Water, Health and Ecological Criteria Div.
- US EPA. (2022b). *IRIS Toxicological Review of Perfluorobutanoic Acid (PFBA, CASRN 375-22-4] and Related Salts*. EPA Document Number: EPA/635/R-22/277Fc, December 2022, Integrated Risk Information System Center for Public Health and Environmental Assessment Office of Resear. www.epa.gov/iris
- US EPA. (2022c). *IRIS Toxicological Review of Perfluorobutanoic Acid (PFBA, CASRN 375-22-4] and Related Salts*. EPA Document Number: EPA/635/R-22/277Fc, December 2022 (Issue December).
- US EPA. (2022d). *ORD staff handbook for developing IRIS assessments [EPA Report]*. (EPA 600/R-22/268). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Center for Public Health and Environmental Assessment. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris_drafts/recordisplay.cfm?deid=356370
- US EPA. (2022e). *Technical fact sheet—Drinking water health advisories for four PFAS (PFOA, PFOS, GenX chemicals, and PFBS)*: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water, Health and Ecological Criteria Division, EPA 822–F–22–002, June 2022, 7 p., accessed Septemb.
- US EPA. (2023a). *IRIS Toxicological Review of Perfluorohexanesulfonic Acid (PFHxS) and Related Salts (Public Comment and External Review Draft)*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/635/R-23/056.

- US EPA. (2023b). *ORD Human Health Toxicity Value for Perfluoropropanoic Acid (CASRN 422-64-0 | DTXSID8059970)*. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-22-042F, 2023. https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_report.cfm?Lab=CPHEA&dirEntryId=358291
- US EPA. (2023c). *Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFAS): Proposed PFAS National Primary Drinking Water Regulation (March 14, 2023)* (“EPA, Proposed PFAS NPDWR Announcement”).
- Vestergren, R., Cousins, I. T., Trudel, D., Wormuth, M., & Scheringer, M. (2008). Estimating the contribution of precursor compounds in consumer exposure to PFOS and PFOA. *Chemosphere*, 73(10), 1617–1624. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.08.011>
- VITO. (2021). *Tussentijdse bevindingen PFAS concentraties in fijn stof in de omgevingslucht Oosterweel Luchtmetingen zomer 2021*. 2021/HEALTH/R/2592, Oktober 2021.
- VITO, & PIH. (2021). *Bevolkingsonderzoek PFAS bij omwonenden van de 3M site in Zwijndrecht*. 2021. Update 02/2022.
- Vlaamse Overheid. (2022). *Verspreiding en risico's van PFAS in Vlaanderen. Derde tussentijds rapport van de opdrachthouder voor de aanpak van de PFAS-problematiek aangesteld door de Vlaamse Regering*.
- Vlaeminck, K., Briels, N., Viaene, K., Vangheluwe, M., & Verdonck, F. (2023). *Oriënterend onderzoek naar verspreiding van PFAS in Vlaanderen: Afvalwater, oppervlaktewater, waterbodem, biota & grondwater; Rapport ARCHE Consulting, Gent, D/2023/3241/110*.
- Wang, N., Szostek, B., Buck, R., Folsom, P., Sulecki, L., & Gannon, J. (2009). 8-2 fluorotelomer alcohol aerobic soil biodegradation: pathways, metabolites, and metabolite yields. *Chemosphere*, 75(8), 1089–1096. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.01.033>
- Winkens, K., Giovanoulis, G., Koponen, J., Vestergren, R., Berger, U., Karvonen, A. M., Pekkanen, J., Kiviranta, H., & Cousins, I. T. (2018). Perfluoroalkyl acids and their precursors in floor dust of children's bedrooms – Implications for indoor exposure. *Environment International*, 119(June), 493–502. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.06.009>
- Xu, Y., Fletcher, T., Pineda, D., Lindh, C., 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, 77004.
- Yang, L., Wang, Z., Shi, Y., Li, J., Wang, Y., Zhao, Y., Wu, Y., & Cai, Z. (2016). Human placental transfer of perfluoroalkyl acid precursors: Levels and profiles in paired maternal and cord serum. *Chemosphere*, 144, 1631–1638.
- Zhang, J., Ren, Z., & Chen, M. (2023). Immunotoxicity and Transcriptome Analyses of Zebrafish (*Danio rerio*) Embryos Exposed to 6:2 FTSA. *Toxics*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/toxics11050459>

**vision on technology
for a better world**

