



## **Notitie: definitieve EFSA-opinie PFAS – wetenschappelijke overwegingen voor RIVM besluitvorming over EFSA-TWI**

Finaal - 15 december 2020

RIVM

A. van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
www.rivm.nl

T 030 274 91 11  
info@rivm.nl

### **Inhoud**

<b>1.</b>	<b>Inleiding .....</b>	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Beschrijving verschillen tussen concept opinie en definitieve opinie .....</b>	<b>2</b>
2.1	Epidemiologische studies.....	2
2.2	Afleiding Point of Departure.....	2
2.3	Mengselbenadering/equipotentie.....	2
<b>3.</b>	<b>Reden EFSA voor het wel/niet aanpassen van onze commentaarpunten? ....</b>	<b>3</b>
3.1	Epidemiologische studies.....	3
3.2	Afleiding Point of Departure.....	3
3.2.1	Keuze eindpunt.....	3
3.2.2	Gebruikte dataset .....	4
3.2.3	Methode afleiding Point of Departure .....	5
3.3	Mengselbenadering/equipotentie.....	6
3.3.1	Mengselbenadering .....	6
3.3.2	Equipotentie .....	7
3.4	Onzekerheden .....	7
3.5	Aanvullende commentaarpunten van andere stakeholders.....	8
3.5.1	Gebruikt PBPK model.....	8
<b>4.</b>	<b>Hoe ziet het totaalbeeld er uit met de aanpassingen? Kunnen we hier op wetenschappelijke gronden mee instemmen?.....</b>	<b>8</b>
<b>5.</b>	<b>Conclusie RIVM expertgroep .....</b>	<b>9</b>
	<b>Bijlage A Afleiding TWI door EFSA .....</b>	<b>11</b>

## 1. Inleiding

De expertgroep is gevraagd om een beargumenteerd antwoord te geven op de vraag<sup>1</sup>:

*'Kan RIVM de door EFSA afgeleide gezondheidskundige grenswaarde op wetenschappelijke gronden voldoende onderschrijven? Indien ja, dan zal RIVM aanbevelen deze waarde te gebruiken in de humane risicobeoordeling en voor de afleiding van risicogrenzen (milieu). Indien nee, wat is dan het alternatief?'*

De benodigde bestudering van de [definitieve EFSA opinie](#) is afgebakend op basis van de RIVM commentarpunten op de concept opinie ter publieke consultatie en de [reactie van EFSA](#) daarop. Er is geen volledige review uitgevoerd van de definitieve opinie. Wel is nog gekeken naar het commentaar van andere stakeholders op punten waarop ook wij commentaar hadden. Andere commentarpunten zijn beschreven indien relevant voor de uiteindelijke weging.

## 2. Beschrijving verschillen tussen concept opinie en definitieve opinie

### 2.1 Epidemiologische studies

De epidemiologische studies waarop EFSA zich baseert bij de beoordeling van een causaal verband tussen blootstelling aan PFAS en immuunrespons, zijn dezelfde als die in de concept opinie. Het betreft negen artikelen, die de resultaten van zes studies beschrijven. Gegevens uit een studie van Abraham et al. uit 2020 worden, net als in de concept opinie, gebruikt om een grenswaarde af te leiden.

Ook t.a.v. andere (kritieke) eindpunten dan immunotoxiciteit is de definitieve opinie grotendeels gelijk aan de concept opinie. Verschillende stakeholders hebben tijdens de consultatie nog gewezen op additionele epidemiologische (en andere) studies. Hiervan zijn er slechts een paar alsnog door EFSA in de definitieve opinie opgenomen, de rest niet omdat ze van latere datum zijn dan de door EFSA gestelde deadline.

### 2.2 Afleiding Point of Departure

De grootste verandering in de definitieve opinie is dat EFSA nu de BMD-benadering heeft gebruikt om een Point of Departure (PoD) af te leiden uit de Abraham et al. studie, vanwege de kritiek van RIVM en diverse andere stakeholders op de eerder toegepaste NOAEC benadering. Omdat EFSA zelf niet over de individuele data uit de studie beschikte, heeft zij de auteurs gevraagd om een BMD analyse te doen. Deze is uitgevoerd m.b.v. PROAST en de resultaten zijn als Appendix K2 toegevoegd in de definitieve EFSA opinie. EFSA zegt de resultaten van de door de auteurs uitgevoerde BMD analyse te hebben kunnen reproduceren, o.b.v. uit de grafieken geëxtraheerde gegevens. Bijgevolg heeft EFSA voor de definitieve opinie de BMDL<sub>10</sub> van 17.5 ng/mL voor de som van 4 PFAS (als laagste BMDL<sub>10</sub> van 4 individuele modellen in PROAST zoals door de auteurs uit de ruwe data berekend) overgenomen als PoD, i.p.v. de eerder vastgestelde NOAEC van 31.9 ng/mL.

### 2.3 Mengselbenadering/equipotentie

Het gebruik van de mengselbenadering en de aanname dat de 4 PFAS equipotent zijn is onveranderd gebleven in de definitieve opinie, ondanks commentaren van diverse stakeholders hierop (zie paragraaf 3). Dit betekent dat de afgeleide TWI van

<sup>1</sup> 'Notitie werkwijze bestudering EFSA opinie over PFAS' dd 16 september 2020 (RIVM intern)

toepassing is op het mengsel van de 4 PFAS met de aanname dat deze 4 PFAS equipotent zijn.

### **3. Reden EFSA voor het wel/niet aanpassen van onze commentaarpunten**

#### **3.1 Epidemiologische studies**

*RIVM commentaren:*

Onze belangrijkste vraag over de uitvoering van het onderzoek van Abraham et al. betrof de inclusie van een subgroep van kinderen die in een 'dioxine hotspot' woonden. Een groot deel van de kinderen uit het onderzoek die flesvoeding kregen (en die daardoor relatief lage concentraties PFAS in hun bloed hadden), woonde in dit gebied. Onze zorg is dat de gehele studiebevolking uit twee verschillende subgroepen bestaat en dat de statistische analyse niet toereikend is om mogelijke versturende effecten door die verschillen (zoals verschillen in andere contaminanten in het bloed, sociaal-economische status, borstvoeding/flesvoeding) te ondervangen.

EFSA geeft aan dat het includeren van een extra subgroep juist bijdraagt aan de generaliseerbaarheid van de resultaten, en dat de resultaten ondersteund worden door andere studies. Dit is geen antwoord op onze vragen. Verder geeft EFSA aan dat bij de kinderen met de laagste concentraties PFAS er geen verschil was tussen borst- en flesgevoede kinderen in antilichaam concentraties. Of dit inderdaad zo is kan het RIVM niet verifiëren, omdat wij niet beschikken over de individuele data uit de Abraham et al. studie.

*Commentaren andere stakeholders:*

Bij de start van de publieke consultatie van de concept opinie was de Abraham studie nog niet gepubliceerd (dat was pas halverwege het consultatieproces het geval). Hierop werd door verschillende stakeholders kritiek geuit, omdat de data uit de studie dus niet beschikbaar waren voor review of om zelf analyses op te doen. EFSA geeft als respons dat de individuele data uit de studie vanwege data-bescherming ook voor hen niet beschikbaar waren, maar dat de concept opinie alle relevante data uit de ongepubliceerde studie bevatte, evenals de op hun verzoek door de auteurs uitgevoerde extra analyse op het effect van de som van de 4 PFAS op de immuunrespons (te vinden in Appendix K van de concept opinie).

#### **3.2 Afleiding Point of Departure**

##### **3.2.1 Keuze eindpunt**

*RIVM commentaren:*

Alhoewel het RIVM het met EFSA eens is dat de dier- en humane studies lijken te wijzen op een effect van PFAS op het immuunsysteem, betreffen de beschikbare studies voornamelijk PFOS en PFOA, en in mindere mate ook andere PFAS zoals PFNA, PFDA, PFHxS, PFUnDA en PFDoDA. Voor andere PFAS dan genoemde zijn er geen studies voor dit eindpunt. Desondanks acht het RIVM (net als andere stakeholders) het waarschijnlijk dat ook andere PFAS dan de genoemde, zoals bijvoorbeeld PFHxA, een effect zouden kunnen hebben op het immuunsysteem. De door EFSA voorgestelde TWI houdt echter alleen rekening met de PFAS die aantoonbaar aanwezig waren in de Abraham et al. studie (te weten, PFOS, PFOA, PFNA en PFHxS). Om te verdisconteren voor het feit dat andere potentieel immunotoxische PFAS niet in de TWI zitten, heeft het RIVM voorgesteld om een extra onzekerheidsfactor toe te passen.

EFSA denkt ook dat andere PFAS dan de 4 waar de TWI voor is afgeleid een immuun effect kunnen hebben, maar zegt met die veronderstelling niets te kunnen doen omdat het voor de meeste andere PFAS niet is onderzocht. EFSA heeft als reactie op het commentaar in de definitieve opinie wel een extra zin toegevoegd dat andere PFAS ook invloed kunnen hebben op het immuunsysteem, maar vindt het toepassen van een extra onzekerheidsfactor te conservatief, gezien het type eindpunt. EFSA vindt nl. de afname in vaccinatie respons eerder een risicofactor voor ziekte (te weten een verhoogd infectie risico), dan een ziekte an sich. Op dit punt is EFSA niet consistent want, onder verwijzing naar WHO/IPCS 2012<sup>2</sup>, rechtvaardigt EFSA het gebruik van dit type eindpunt als PoD juist door aan te geven dat er wetenschappelijke consensus is over afname in vaccinatie respons als adverse effect, als maat voor functionele beperking van het immuunsysteem.

*Commentaren andere stakeholders:*

Diverse stakeholders hebben in de publieke consultatie aangegeven zich te kunnen vinden in de immuneeffecten als meest kritieke effect, maar voor een aantal van hen is het onduidelijk wanneer een verminderde vaccinatie respons echt 'adverse' wordt. Met andere woorden, wat is de critical effect size (CES) voor een verminderde vaccinatie respons, gezien ook het feit dat de vaccinatie respons zeer variabel is in mensen. EFSA geeft als respons dat de default CES 5% is (en dat hebben zij voor de dierstudies ook gebruikt), maar dat ze nu in de definitieve opinie een zin hebben opgenomen dat ze voor de humane studies naar 10% zijn gegaan vanwege de grote variabiliteit in de data. Mogelijk is de variabiliteit bij mensen inderdaad groter dan bij proefdieren (want een meer heterogene populatie). Maar de grotere variabiliteit zou ook te wijten kunnen zijn aan de onderzoeksopzet van de studie. Aan de andere kant: het is niet ongebruikelijk om als CES voor een ongewenst effect een afkappunt van 10% te nemen (dat wordt bijvoorbeeld ook gehanteerd voor de inhibitie van acetylcholinesterase).

### 3.2.2 Gebruikte dataset

*RIVM commentaren:*

RIVM heeft aangegeven dat de beschikbare humane studies, inclusief de Abraham et al. studie, te onzekere dosis-respons relaties laten zien om een robuuste BMD analyse toe te laten (zie ook punt 3.2.3 hieronder). Alhoewel er ook onzekerheden zitten in de dierstudies, zag RIVM daarvoor nog wel mogelijkheden voor een BMD analyse, omdat die in het gedoseerde gebied een goede dosis-respons laten zien. Om beter gebruik te maken van de dierdata, heeft RIVM derhalve aan EFSA geopperd om aanvullende data te zoeken. Die aanvullende data zouden nuttige informatie kunnen verstrekken om de dosis-respons modellen te begrenzen en een informatieve BMD analyse mogelijk maken voor een betrouwbare PoD.

EFSA is van mening dat de met PROAST uitgevoerde BMD modellering wel een duidelijke dosis-respons laat zien voor de Abraham et al. studie en dat, in combinatie met consistente bevindingen in andere dier- en humane studies, de op de Abraham et al. studie gebaseerde BMDL<sub>10</sub> van 17.5 ng/mL voor de PFAS4-som een valide PoD is voor effecten op het immuunsysteem. EFSA geeft aan niet op de suggesties van RIVM ten aanzien van de dierdata in te gaan, omdat de EFSA-werkgroep [over BMD-modellering] reeds eerder had geconcludeerd dat er geen geschikte BMDLs konden worden afgeleid uit de betreffende dierstudies, en derhalve

<sup>2</sup> WHO/IPCS (World Health Organization/International Programme on Chemical Safety), 2012. Guidance for immunotoxicity risk assessment for chemicals. Available online: <http://www.inchem.org/documents/harmproj/harmproj/harmproj10.pdf>

had geadviseerd om een NOAEL/C-benadering toe te passen. EFSA stelt daarnaast dat het toepassen van beperkingen in de modellering niet in overeenstemming is met de richtlijnen, niet kan worden toegepast in de beschikbare PROAST-modellen en dat de informatie over het betreffende effect te variabel is om de dosis-respons modellen te sturen. RIVM kan zich niet vinden in deze argumenten. Als de data te slecht/beperkt zijn bevonden voor BMD analyse, dan zijn ze zeker niet informatief om een betrouwbare NOAEL/C op af te leiden. Beperkingen zijn bovendien wel degelijk toegestaan en mogelijk binnen de PROAST software. Daarbij is de volledige range aan (zeer variabele) data precies wat we nodig hebben om begrenzingen in te stellen.

*Commentaren andere stakeholders:*

Uit de commentaren van een aantal stakeholders blijkt dat zij zich wel kunnen vinden in de immuueffecten als meest kritieke effect, en dat zij de humane studies van Grandjean et al. en van Abraham et al. de op dit moment beste studies daarvoor vinden, maar dat zij desalniettemin de data hierin niet als valide genoeg gezien om als basis te kunnen fungeren voor het afleiden van een PoD en vervolgens een TWI. Zij zouden liever een meer robuuste PoD zien. Of zij daarmee een PoD uit dierstudies bedoelen, danwel een PoD voor een ander effect dan op de immuunrespons, is niet duidelijk. EFSA interpreteert 'meer robuust' als 'voorkeur voor BMD boven NOAEC', en geeft als respons dat ze nu een meer robuuste PoD hebben, want een BMDL<sub>10</sub> i.p.v. een NOAEC.

3.2.3 *Methode afleiding Point of Departure*

*RIVM commentaren:*

RIVM heeft in zijn commentaren aangegeven dat de gevolgde NOAEC benadering niet valide is omdat deze niets over de werkelijke toxiciteit zegt en dat in alle gevallen de BMD de voorkeur verdient boven een NOAEL/C. EFSA heeft zich dit ook gerealiseerd en daarom in de definitieve opinie de BMD-benadering gebruikt om een PoD af te leiden uit de Abraham et al. studie (zie onder 2B). EFSA is daarbij teruggevallen op individuele modellen, hetgeen volgens de EFSA BMD guidance kan als 'model averaging' niet mogelijk blijkt. Dat klopt, maar het RIVM heeft in zijn commentaren geïllustreerd dat de dosis-respons relaties verkregen uit de Abraham studie zeer onzeker zijn, en derhalve ongeschikt om een relevante en betrouwbare PoD op af te leiden. In haar reactie op dit commentaar heeft EFSA aangegeven dat zij van mening is dat de PROAST BMD modellering wel een significante dosis-respons laat zien, en dat in combinatie met consistente bevindingen in andere dier- en mens studies de BMDL<sub>10</sub> van 17.5 ng/mL voor de PFAS4-som wel een valide PoD is. Wel zegt EFSA het 'ongoing' werk aan de verbetering van de BMD software zeer te steunen, om betere modellering van dit type data mogelijk te maken. Echter, de kwaliteit van de data is in dit geval de grootste bron van onzekerheid, en niet de software.

*Commentaren andere stakeholders:*

Net als RIVM hebben diverse andere stakeholders kritiek geuit op het feit dat EFSA in de afleiding van de TWI niet hun preferente PoD (een BMDL) heeft gebruikt, maar een NOAEC. Eén stakeholder (dr. Grandjean) heeft daarom zelf de resultaten van BMD-modelling aangeleverd op de eigen studiegegevens (met analyses op zowel de individuele data als op de decile data). Ook de Abraham et al. studie hebben zij nog geanalyseerd (op decile data, aangezien individuele data niet beschikbaar zijn). De resultaten voor de som van 4 PFAS laten volgens dr. Grandjean zien dat het haalbaar is de BMD benadering toe te passen op deze humane data en dat dat aannemelijke resultaten oplevert. EFSA zegt de analyse van dr. Grandjean niet te

kunnen verifiëren, omdat de gegevens aangeleverd tijdens de publieke consultatie daarvoor te weinig detail bevatten, en omdat zij de ruwe data van de Grandjean studie niet ter beschikking hadden. RIVM heeft in de publieke consultatie periode ook geprobeerd (op basis van quantiel informatie) de data van de Grandjean studie te analyseren. Daaruit kwam naar voren dat die data dezelfde problematiek vertonen als de Abraham et al. studie (zeer veel variatie, kleine dosis range, een BMD betrouwbaarheidsinterval lopend van nul tot oneindig), met data die niet voldoende informatief zijn om een PoD uit af te leiden. Wij concluderen dus iets anders dan dr. Grandjean.

In hun overwegingen beroept EFSA zich op het feit dat in meerdere studies dosis-respons informatie aanwezig blijkt te zijn, en dat de BMDL<sub>10</sub> van 17.5 ng/mL uit de Abraham et al. studie redelijk overeen komt met de BMDLs die dr. Grandjean heeft berekend. EFSA heeft daarmee dr. Grandjean's analyses kwalitatief meegenomen in haar beslissing dat de dosis-respons informatie in de data van Abraham et al. wél een voldoende basis kon vormen voor het afleiden van een BMDL en bijgevolg een TWI.

### **3.3 Mengselbenadering/equipotentie**

#### **3.3.1 Mengselbenadering**

*RIVM commentaren:*

RIVM heeft opgemerkt dat naast de 4 PFAS ook blootstelling aan andere PFAS plaatsvindt, en dat deze mogelijk een effect op het immuunsysteem kunnen hebben.

EFSA onderkent het feit dat er ook blootstelling aan andere PFAS plaatsvindt. Maar alhoewel de 4 PFAS voor ongeveer de helft bijdragen aan de (externe) blootstelling via voeding van het totaal aan 28 PFAS. merkt EFSA op dat van alle PFAS die in het serum van kinderen en volwassenen in de studie van Abraham et al. worden aangetroffen, het merendeel (>85%) bestaat uit de 4 PFAS waarvoor de TWI is afgeleid. Om pragmatische redenen heeft EFSA gekozen om de mengselbenadering te beperken tot deze 4 PFAS, ook al omdat er voor andere PFAS niet tot nauwelijks gegevens voorhanden zijn voor effecten op het immuunsysteem. RIVM constateert dat de serum monsters uit de studie van Abraham et al. dateren uit 1997-1999. De trend dat de afgelopen jaren de blootstelling aan PFOA en PFOS afneemt en die aan andere PFAS juist toeneemt, is dus in de keuze van EFSA voor de 4 betreffende PFAS niet meegenomen.

RIVM heeft tijdens de bestudering van de definitieve opinie daarom gezocht naar recentere serumgehalten. Uit analyses van gehalten aan PFAS (PFOA, PFOS, PFHxS, PFHpS, PFNA, PFDA, PFUnDA) in Nederlands navelstrengbloed (2011-2013) blijkt dat de 4 PFAS (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS) voor 95.3 % aan het totale (gemiddelde) gehalte bijdroegen, terwijl dit voor PFDA 1.8 % was en voor PFUnDA 1.1 %. EFSA vermeldt Europa breed vergelijkbare waarden van respectievelijk 89.5 %, 2.5 % en 2.3 % over de periode 2011 - 2018. Ondanks een verschuivende trend, lijken de patronen in serumgehalten in Nederlands navelstrengbloed niet heel anders dan in de Abraham studie, al weten we niet of dat in de toekomst ook zo blijft.

*Commentaren andere stakeholders:*

Zie bij 3.3.2.

### 3.3.2 *Equipotentie*

RIVM commentaren:

Het RIVM heeft, net als diverse andere stakeholders, tijdens de publieke consultatie aangegeven dat equipotentie van de 4 PFAS niet aannemelijk is. Hierdoor is het sommeren van de 4 PFAS omgeven met onzekerheden. Bovendien is niet duidelijk uit de concept opinie of de equipotentie op extern dan wel intern niveau is gedaan.

EFSA geeft aan dat er eerst meer gegevens beschikbaar zullen moeten komen voor de diverse PFAS en hun effecten op het immuunsysteem, alvorens de relatieve potentie van de verschillende PFAS bepaald kan worden. Daarvoor zijn op dit moment geen/onvoldoende gegevens. Op het voorstel van RIVM en een andere stakeholder om beschikbare relatieve potentiefactoren voor levereffecten (zoals bijvoorbeeld de door RIVM in 2018 voorgestelde RPFs) toe te passen als een soort van gevoeligheidsanalyse, merkt EFSA op dat het onzeker is of er wel een gemeenschappelijk werkingsmechanisme achter de verschillende effecten zit, en gaat derhalve niet op het voorstel in.

De gebruikelijke manier om met potentie rekening te houden is volgens EFSA op extern niveau, en dat is dan ook wat ze aangeven voor equipotentie te hebben gedaan. Maar als de stappen worden gevolgd die EFSA heeft genomen om van PoD (intern) naar TWI (extern) te komen (zie schema in bijlage A) blijkt echter dat EFSA haar afleiding heeft gebaseerd op interne equipotentie. De consequentie van deze verwisseling is dat blootstelling aan een andere mengselverhouding zal resulteren in een hoger (als er meer PFOA/PFNA in de mix zit) of een lager risico (als er meer PFOS/PFHxS aanwezig is) vergeleken met het risico op basis van de aanname van externe equipotentie. Aannemende dat er dosis-respons informatie in de Abraham et al. studie zit, is de daaruit afgeleide TWI alleen geldig voor de mengselverhouding waar EFSA mee heeft gerekend.

*Commentaren andere stakeholders:*

Eén stakeholder vraagt om meer duidelijkheid ten aanzien van de aannames en rationale voor keuze van het onderliggende model (zoals component-based, of dosis additie) in de mengselbenadering, en vraagt EFSA om de onderbouwing te baseren op de EFSA guidance ten aanzien van mengsels. EFSA's respons hierop (nl. dat dit wel duidelijk is, want gebaseerd op het voorkomen van de 4 PFAS in humaan serum en dat de 4 PFAS zijn meegenomen in studies naar effecten op de vaccinatie respons), is geen antwoord op de vraag.

Zoals hierboven beschreven (maar niet aangegeven in de RIVM commentaren) merkt ook een aantal stakeholders op dat, wanneer de samenstelling van het mengsel afwijkt van de gemiddelde samenstelling waarvan EFSA uitgaat, de toxiciteit van het mengsel kan veranderen. Bijvoorbeeld, wanneer het mengsel alleen uit PFOA zou bestaan dan zou de toxiciteit van het 'mengsel' verdubbelen. Stakeholders merken verder op dat er ook andere PFAS in het mengsel zitten en dat de toxicologische evaluatie ook die PFAS moet betreffen.

### 3.4 **Onzekerheden**

*RIVM commentaren:*

RIVM heeft in zijn commentaren de suggestie gedaan om een onzekerheidsfactor toe te passen om te compenseren voor de onzekerheid in de afleiding van de PoD, voor de aanname van equipotentie, en voor de beperking van de mengselbenadering tot 4 PFAS terwijl andere PFAS ook bijdragen aan de blootstelling en zeer waarschijnlijk ook immunotoxisch zijn. EFSA wil geen aanvullende onzekerheidsfactor(en)

toepassen met als reden dat de TWI anders te conservatief zou worden en dat de afname in vaccinatie respons eerder een risicofactor voor ziekte (te weten een verhoogd infectie risico) dan een ziekte is. Dit gaat tegen de gangbare risicobeoordelingspraktijk in waarbij rekening wordt gehouden met onzekerheden door onzekerheidsfactoren toe te passen. Een zeer conservatieve TWI (en een goede beschrijving van de onzekerheden, of liever het betrouwbaarheidsinterval rond de TWI) zou erop duiden dat de TWI zeer onzeker is en verfijnd moet worden, terwijl ook met de onzekerheden rekening wordt gehouden in plaats van de onzekerheden te negeren.

*Commentaren andere stakeholders:*

Diverse stakeholders, voornamelijk van de industrie, wijzen op de onzekerheden in de EFSA afleiding van de TWI. Naast de door RIVM genoemde zijn dat bijvoorbeeld het onbekend zijn van het mechanisme achter de immuun effecten, dat de verschillende studies zowel overeenkomsten alsook inconsistenties laten zien, en dat onzeker is of een verandering in vaccinatie respons wel adverse is. Een aantal van hen is van mening dat de door EFSA afgeleide TWI dan ook bovenmatig conservatief is, en hooguit als 'provisional' beschouwd zou moeten worden.

### **3.5 Aanvullende commentaarpunten van andere stakeholders**

#### **3.5.1 Gebruikt PBPK model**

Naar aanleiding van diverse commentaren van stakeholders op (onderdelen van) van het PBPK model heeft EFSA een onzekerheids- en gevoeligheidsanalyse toegevoegd (in Appendix M van de definitieve opinie) op variatie in verschillende modelparameters in het door hen gebruikte PBPK model (een aangepaste versie van het Loccisano model) en dit model vergeleken met het Minnesota model. EFSA ziet het door hen gebruikte model als fit-for-purpose, met resultaten die goed overeenkomen met het Minnesota model (dat alleen voor PFOA is).

RIVM observatie (niet ingediend in de commentaren) is dat consequentie van het gebruik van dit PBPK model (i.e. modified Loccisano) is, en in het bijzonder één model parameter daarin, dat de TWI niet volledig beschermend is. Indien de TWI door enkel PFOA wordt opgevuld, wordt de kritische bloedconcentratie overschreden.

## **4. Hoe ziet het totaalbeeld er uit met de aanpassingen? Kunnen we hier op wetenschappelijke gronden mee instemmen?**

1) Er zijn aanwijzingen voor effecten van PFAS op het immuunsysteem. Immuuneffecten lijken plaats te vinden bij lagere serum gehalten PFAS dan effecten op cholesterol (EFSA 2018) en op lever gewicht/hypertrofie (RIVM 2016). Het RIVM onderschrijft de keuze van EFSA om voor de afleiding van de TWI immuuneffecten als meest kritische effect te nemen.

2) Er zitten diverse zwakheden in de beschikbare dataset voor effecten op het immuunsysteem, waardoor de expert groep de door EFSA gebruikte PoD (BMDL<sub>10</sub> van 17.5 ng/mL), en bijgevolg de afgeleide TWI, niet als heel robuust ziet. EFSA geeft zelf ook aan dat er nog diverse verbeteringen mogelijk zijn in de onderliggende gegevens: "Concerning potential adverse effects, studies on effects of other PFASs, and in particular those of PFNA and PFHxS on the immune system should be conducted. Studies for the potential critical effects that allow for a derivation of potency factors for PFASs should be conducted. [...] More longitudinal epidemiological studies are needed on human endpoints, in particular prospective vaccination studies covering more varied types of vaccines, different populations, as well as more studies on other immune outcomes including risk of infections. Most



epidemiological studies examine associations between health-related outcomes and single PFASs separately in spite of co-exposures. For risk assessment, results for the sum of several PFASs should be reported”.

Het RIVM steunt de wenselijkheid van meer studies/data, maar dat helpt ons nu niet verder. RIVM heeft zelf ook nog wat aanvullende mogelijkheden voor verbetering voorgesteld tijdens de publieke consultatie, maar EFSA is daar niet op in gegaan. Het is echter de vraag of RIVM o.b.v. de beschikbare gegevens tot een meer robuust en minder onzeker alternatief kan komen. Dit kan zeker niet op korte termijn, en ook niet zonder de individuele data uit de humane studie(s) en/of zonder het verkrijgen van aanvullende dierdata uit bestaande literatuur.

3) Wat opvalt is dat EFSA, ondanks de constatering dat nog diverse verbeteringen mogelijk zijn, niet een extra onzekerheidsfactor heeft toegepast bij de afleiding van de TWI. De belangrijkste reden voor EFSA om geen extra onzekerheidsfactor toe te passen is omdat zij het eindpunt (afname in vaccinatie respons) niet zien als adverse, want niet een ziekte maar slechts een risicofactor voor ziekte. Een andere reden is dat de BMDL<sub>10</sub> (17.5 ng/mL) lager is dan de in de concept opinie vastgestelde NOAEC (31.9 ng/mL), en daarmee dus ook al meer beschermend. Daarnaast geeft EFSA aan dat in de Abraham et al. studie reeds een gevoelige subpopulatie voor immuuneffecten, nl. kinderen, is onderzocht. Het RIVM is van mening dat de diverse zwakheden in de beschikbare dataset het toepassen van een onzekerheidsfactor rechtvaardigen, om te compenseren voor de onzekerheid in de afleiding van de PoD, voor de aanname van equipotentie, en voor de beperking van de mengselbenadering tot 4 PFAS. De vraag is dan wel hoe groot die factor moet zijn; vanwege de diversiteit aan onzekerheden is een standaardfactor niet van toepassing, en zullen verschillende getalsmatige keuzes te beargumenteren zijn.

4) Vanwege de onzekerheden rond de BMDL<sub>10</sub> is het lastig in te schatten hoe conservatief deze is. Vanwege het grote betrouwbaarheidsinterval zou de werkelijke BMDL<sub>10</sub> namelijk bij een hogere dosis dan 17.5 ng/mL kunnen liggen of juist bij een lagere dosis. Om de EFSA TWI enigszins in perspectief te kunnen plaatsen, is gekeken hoe de PoD van 17.5 ng/mL voor de som van 4 PFAS in 1-jarige kinderen, corresponderend met 6.9 ng/mL in moeders, zich verhoudt tot grenswaarden voor PFAS die recent zijn afgeleid (puur als indicatie, afleiding niet in detail bestudeerd). De meest recente grenswaarden betreffen de HBM-II waarden voor PFOA en PFOS zoals begin 2020 vastgesteld door het Humane Biomonitoring Comité van het Duitse UBA, met inachtneming van een 5-tal eindpunten, waaronder een verminderde immuunrespons. Voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd bedragen de HBM-II waarden respectievelijk 5 en 10 ng/mL, welke gezien worden als interventiewaarden (hierboven is niet per definitie gezondheidsschade te verwachten, maar zijn wel monitoring/maatregelen nodig). De in 2018 vastgestelde HBM-I waarden (waar beneden geen effecten op de gezondheid zijn te verwachten) bedragen respectievelijk 2 en 5 ng/mL. Hiermee vergeleken, ligt de grenswaarde van EFSA in dezelfde orde grootte.

## 5. Conclusie RIVM expertgroep

De expertgroep is van mening dat, wetenschappelijk gezien, de onderbouwing van de EFSA TWI niet heel robuust is, vanwege onzekerheden in de PoD, de aanname van equipotentie en de beperking tot 4 PFAS. Hierdoor bestaat de mogelijkheid dat de TWI niet conservatief genoeg, of juist onnodig conservatief, is. We zijn niet in staat om op korte termijn met een alternatieve, meer robuuste TWI te komen, noch

is een goed onderbouwd voorstel te doen voor de grootte van een extra onzekerheidsfactor.

De in 2016 door RIVM afgeleide grenswaarde voor PFOA o.b.v. levereffecten (89 ng/mL) is  $\pm$  13 maal hoger dan de EFSA grenswaarde van 6.9 ng/mL. De gezondheidkundige grenswaarde van het RIVM is daarmee mogelijk niet afdoende beschermend voor de immuneeffecten van PFAS. Willen we daar toch voor beschermen, dan kunnen we concluderen dat de EFSA grenswaarde voor 4 PFAS een vergelijkbare tot iets grotere bescherming biedt dan de door UBA vastgestelde HBM-waarden voor twee individuele PFAS.

Bovenstaande in aanmerking nemend zou een pragmatische optie kunnen zijn om vooralsnog de EFSA TWI, ondanks de geconstateerde beperkingen, toch als basis te gebruiken voor verder werk aan PFAS binnen RIVM. Daarbij wil de expertgroep wel nadrukkelijk aantekenen dat een dergelijke optie dus niet betekent dat de gevolgde methodiek om tot de TWI voor 4 PFAS te komen voldoende wetenschappelijk robuust bevonden wordt.

Eén lid van de expertgroep ondersteunt deze pragmatische optie echter niet, want vindt de onzekerheden rondom de TWI te groot, en daarmee de TWI niet informatief voor duiding van mogelijke risico's. Een andere optie zou volgens dit lid kunnen zijn dat RIVM zelf een grenswaarde voor PFAS gaat proberen af te leiden, al vraagt dat tijd en aanvullende data.

## Bijlage A Afleiding TWI door EFSA

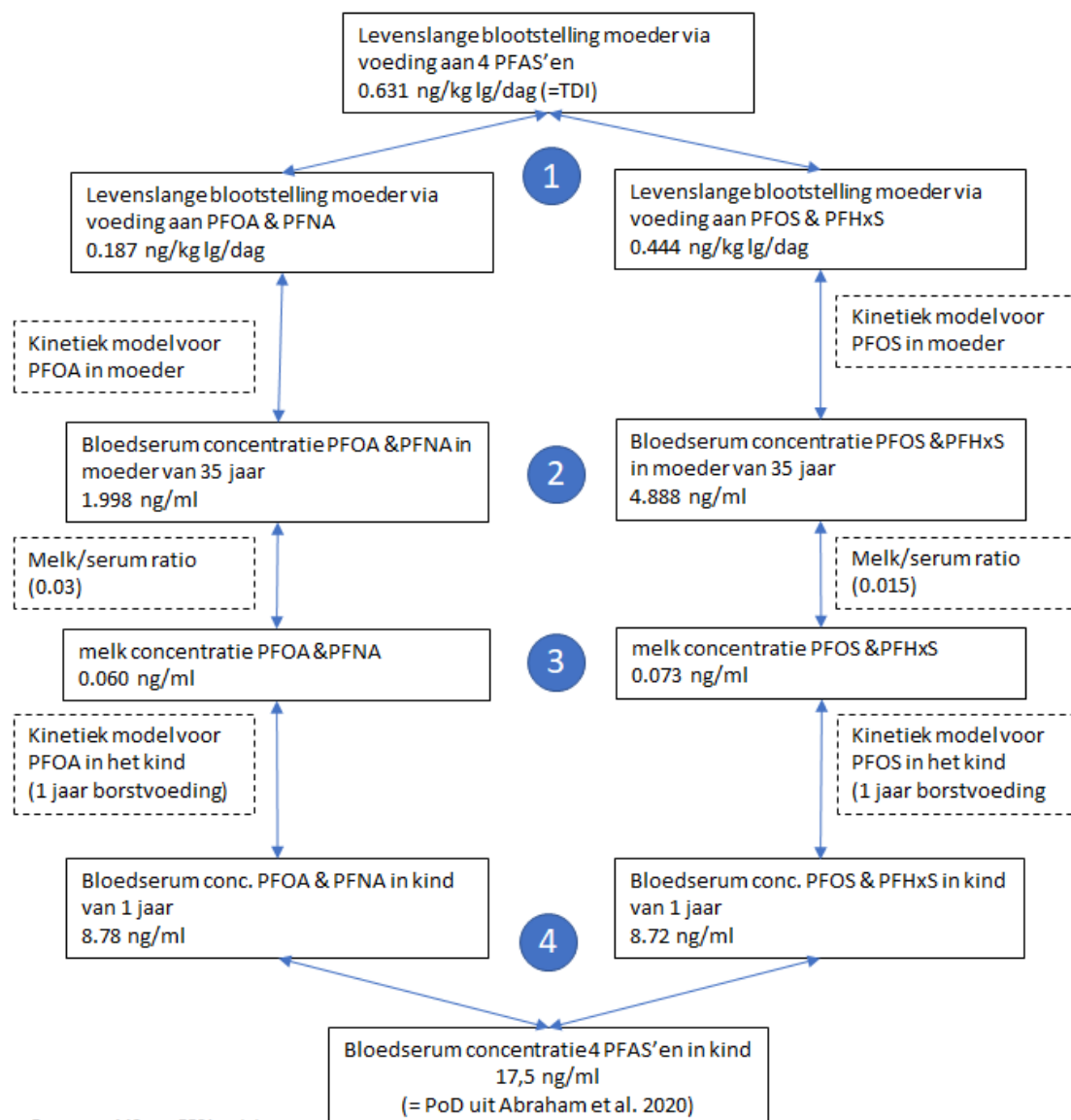
Argumentatiestappen in afleiding TWI (of TDI):

- 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.

NB1: omdat kinetiek en bloed/melk ratio verschillend is tussen PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS splitst de route van TDI naar bloedserum conc kind (en v.v.) zich.

NB2: merk op dat een verschillende blootstelling aan PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS in de moeder (van 0.187:0.444 ~ 1:2), leidt tot een gelijke serumconc in kind



Bron: pag 143 van EFSA opinie