



Notitie implementatie van de EFSA som-TWI PFAS

RIVM – Finaal 7 april 2021

RIVM

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

T 030 274 91 11
info@rivm.nl

Samenvatting

De Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) heeft een nieuwe gezondheidskundige grenswaarde afgeleid voor PFAS in voedsel. Deze waarde is lager dan eerder gebruikte waarden en biedt daarmee meer bescherming. De grenswaarde wordt uitgedrukt in een zogenoemde Tolereerbare Wekelijkse Inname, TWI. EFSA maakte gebruik van de nieuwste wetenschappelijke inzichten op het gebied van de mogelijke gezondheidseffecten door blootstelling aan PFAS. Het RIVM gaat de nieuwe gezondheidskundige grenswaarde van EFSA gebruiken voor risicobeoordelingen en het afleiden van risicogrenzen voor deze groep stoffen.

Vertaalslag nodig

Voordat het RIVM deze nieuwe grenswaarde kan gebruiken, is het nodig om eerst een vertaalslag te maken. Dat komt omdat EFSA een TWI heeft afgeleid voor vier specifieke PFAS samen: PFOS, PFOA, PFNA en PFHxS. Er zijn situaties, bijvoorbeeld in bodem, drinkwater of oppervlaktewater, waarin naast de genoemde PFAS ook andere PFAS voorkomen die schadelijke effecten op de gezondheid kunnen hebben. Maar het kan ook zijn dat slechts één PFAS aanwezig is. Ook in deze gevallen is het wenselijk om de TWI te kunnen gebruiken. Daarom is de vertaalslag nodig. Het RIVM heeft verschillende mogelijkheden onderzocht om dit te doen.

Eenduidige methode om TWI te gebruiken

Het RIVM stelt een eenduidige methode voor om de EFSA-TWI te gebruiken die toepasbaar is in verschillende beleidskaders. Deze methode is de EFSA-TWI in combinatie met zogenoemde Relatieve Potentie Factoren (RPF's). Deze RPF's geven aan hoe schadelijk individuele PFAS zijn ten opzichte van PFOA. Met behulp van deze RPF's kunnen concentraties of blootstellingen van verschillende PFAS worden uitgedrukt in 'PFOA-eenheden' (zogenoemde PFOA-equivalenten, afgekort PEQ). Deze eenheden kunnen bij elkaar worden opgeteld. De som van deze PFOA-eenheden kan vervolgens worden vergeleken met de EFSA-TWI of risicogrens waaronder geen nadelige effecten voor de gezondheid verwacht wordt. De methode maakt het mogelijk om de EFSA-TWI of risicogrenzen op verschillende PFAS mengsels toe te passen. Deze aanpak is vergelijkbaar met de werkwijze voor dioxines en is dus niet nieuw.

Relatieve Potentie Factoren (RPF's) en onzekerheden

De EFSA-TWI en RPF's zijn bepaald op basis van verschillende effecten. De TWI gaat uit van immuuneffecten. De RPF's zijn afgeleid op basis van levereffecten. EFSA gaat ervan uit dat de vier beschouwde PFAS even schadelijk zijn. In de RPF-methode wordt onderkend dat de verschillende PFAS niet allemaal even schadelijk zijn. Door de RPF's te gebruiken, wordt aangenomen dat deze verschillen in schadelijkheid ook van toepassing zijn op andere effecten die kunnen worden veroorzaakt door PFAS, waaronder immuuneffecten. De RPF-methode houdt ook rekening met de mogelijkheid dat meerdere PFAS een effect kunnen veroorzaken. De door het RIVM voorgestelde methode is niet perfect, maar benadert waarschijnlijk de onderlinge potentieverschillen voor immuuneffecten door PFAS beter dan de aanname dat de verschillende PFAS even schadelijk zijn. Doordat de RPF-methode rekening houdt met (maximaal) 23 PFAS in plaats van vier, wordt de kans op gezondheidseffecten minder snel onderschat.

Inhoud

1.	Introductie en doel van deze notitie	3
2.	Drie aandachtspunten bij het toepassen van de EFSA som-TWI.....	3
2.1	Relevantie van de door EFSA geselecteerde PFAS(1)	3
2.2	Mengselverhouding tussen verschillende PFAS(2) en aanname van equipotentie(3) .	3
3.	Mogelijke opties voor het gebruik van de EFSA-TWI	4
4.	Geselecteerde methode: RPF.....	5
5.	Voordelen van de RPF-methode	5
6.	Nadelen van de RPF-methode	6
7.	Implicaties van het gebruiken van de RPF-methode	6
	Literatuurlijst.....	9
	Appendix A1: EFSA procedure voor afleiding TWI	11
	Appendix A2: Mengselverhouding van PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS	14
	Appendix B: Beschrijving en vergelijking van de verschillende methoden om de EFSA-TWI toe te passen.....	16
	Appendix C: Relatieve potentie factoren	20

1. **Introductie en doel van deze notitie**

In haar opinie over perfluoralkyl-stoffen (PFAS) presenteert EFSA een gezondheidskundige grenswaarde (tolerable weekly intake; TWI) voor de som van vier PFAS (PFOS, PFOA, PFNA en PFHxS) (EFSA, 2020a). Na evaluatie heeft het RIVM besloten om de EFSA-TWI te gebruiken als basis voor de gezondheidskundige beoordeling van PFAS (RIVM, 2020a en 2020b). Deze notitie belicht een aantal aandachtspunten voor het toepassen van de EFSA-TWI en geeft vervolgens aan hoe het RIVM de EFSA-TWI gaat gebruiken en waarom. In deze notitie worden verschillende opties besproken en er is één optie geselecteerd die het meest geschikt wordt geacht om de EFSA-TWI breed toepasbaar te maken: met deze optie kan zowel over individuele PFAS iets worden gezegd, als over de vier PFAS waar EFSA naar heeft gekeken, als over andere mengsels van PFAS. De geselecteerde methode voor het gebruik van de EFSA-TWI zal door RIVM worden toegepast in het werk op het gebied van PFAS voor verschillende beleidskaders (uniforme aanpak). Een generieke beschrijving van de doorwerking van een TWI in verschillende beleidskaders is gegeven in de notitie 'Status van een EFSA-opinie en de rol van een gezondheidskundige grenswaarde in verschillende beleidskaders' (Bulder et al, 2020).

2. **Drie aandachtspunten bij het toepassen van de EFSA som-TWI**

2.1 **Relevantie van de door EFSA geselecteerde PFAS(1)**

EFSA heeft gekozen voor een gezondheidskundige grenswaarde voor de som van PFOS, PFOA, PFNA en PFHxS. Deze PFAS zijn als som beoordeeld omdat EFSA ervan uitgaat dat deze vier PFAS hetzelfde kritische effect veroorzaken en omdat dit de voornaamste PFAS zijn die in bloed van mensen zijn aangetroffen. De studie waar EFSA haar TWI op baseert, laat zien dat PFAS gevonden in bloedserum voor 90% uit deze vier PFAS bestaat¹. Daarbij is er alleen een associatie tussen PFOA en het effect op het immuunsysteem gevonden. EFSA sluit echter niet uit dat dit effect mogelijk ook door de andere drie PFAS veroorzaakt is.

De vier PFAS die EFSA in haar opinie voor blootstelling via voedsel beschouwt, zijn niet per definitie ook de meest relevante PFAS voor andere blootstellingsroutes, milieucompartimenten en beleidskaders. We weten bijvoorbeeld dat in bodem, drinkwater, oppervlaktewater en grondwater ook andere PFAS voorkomen. In deze matrices en in voedsel worden met de huidige analyse methoden maximaal 10 tot 20 verschillende PFAS aangetroffen (Brandsma et al., 2019; Gebbink et al., 2017; Wintersen et al., 2020; EU, 2020). Naast de vier door EFSA beoordeelde PFAS is er daarom in de praktijk behoefte aan de beoordeling van een bredere groep PFAS. Dit is belangrijk om de risico's van mengsels van PFAS goed in te kunnen schatten. Andersom kunnen in bepaalde situaties juist individuele risicogrenzen of normen nodig zijn, bijvoorbeeld als de vier PFAS niet allemaal voorkomen of gemeten zijn.

2.2 **Mengselverhouding tussen verschillende PFAS(2) en aanname van equipotentie(3)**

Om de EFSA-TWI te kunnen interpreteren en te vertalen naar nationale risicogrenzen, is het van belang om inzicht te hebben in hoe de EFSA-TWI is afgeleid. Appendix A geeft hiervan een overzicht. Kern hierbij is dat EFSA voor de vier PFAS de hoeveelheid heeft berekend die volwassenen langdurig dagelijks mogen binnenkrijgen, zonder dat het bloedserum van borstgevoede kinderen de kritische

¹ De Abraham et al. (2020) studie heeft gebruik gemaakt van bloedmonsters die eind jaren 1990 zijn genomen. Andere PFAS zijn ook geanalyseerd, maar deze zijn niet aangetroffen (<LOD).

waarde voor immuuneffecten bereikt. EFSA veronderstelt daarbij dat, op serumconcentratieniveau, de vier geselecteerde PFAS elk even potent (equipotent) zijn en dat hun effecten optellen.

Deze aannames van EFSA bepalen in grote mate de manier waarop de EFSA-TWI toegepast kan worden (Appendices A1 en A2). Een van de belangrijkste constatering hierbij is dat de EFSA-TWI afhankelijk is van de verhouding tussen PFOA&PFNA enerzijds en PFOS&PFHxS anderzijds. Dit betekent dat de EFSA-TWI in principe alleen toepasbaar is op mengsels met dezelfde mengselverhouding als de verhouding in de studie van Abraham et al. (2019) waarop de EFSA-TWI is gebaseerd. EFSA gaat er daarnaast vanuit dat de vier PFAS in gelijke mate immunotoxiciteit kunnen veroorzaken. Dat wil zeggen de vier PFAS worden equipotent geacht op serumniveau. EFSA veronderstelt echter ook verschillen in toxicokinetiek tussen PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS (zie Appendix A). Dat betekent dus dat externe doses niet equipotent kunnen zijn. Toch beveelt EFSA aan om de som van de vier PFAS te gebruiken zonder rekening te houden met (interne of externe) potentieverschillen. EFSA geeft aan dat zij voor immuuneffecten geen Relatieve Potentie Factoren (RPF's) heeft kunnen afleiden vanwege gebrek aan geschikte studies, en dat zij daarom als pragmatische keuze equipotentie aanneemt. Van andere effecten van PFAS (bijvoorbeeld levereffecten) weten we dat PFAS niet equipotent zijn. Het RIVM acht het aannemelijk dat verschillende PFAS ook als het gaat om immuuneffecten niet equipotent zijn. Als dat het geval is, zal de EFSA-TWI wederom niet toepasbaar zijn op andere mengselverhoudingen. Dit is een belangrijk punt, waar later in deze notitie verder op in wordt gegaan. Een andere constatering is dat EFSA een groot aantal andere PFAS buiten beschouwing heeft gelaten, bij gebrek aan informatie over effecten op het immuunsysteem van deze stoffen alsook omdat de vier PFAS voor 90% bijdragen aan de PFAS concentratie in bloedserum. Andere PFAS dragen echter wel bij aan de (externe) blootstelling. Zo wordt de blootstelling via voedsel voor de helft bepaald door andere PFAS dan de EFSA-4 PFAS². Het is niet uit te sluiten dat deze PFAS ook bijdragen aan de (toxicologische) effecten. De mate van de bijdrage aan het effect is afhankelijk van de potentie van de andere PFAS. Focus op enkel de EFSA-4 PFAS kan leiden tot onderschatting van het risico mocht er in situaties sprake zijn van blootstelling aan ook andere PFAS.

3. **Mogelijke opties voor het gebruik van de EFSA-TWI**

Met de EFSA-opinie als startpunt beschrijft Appendix B een aantal opties voor het beoordelen van individuele PFAS en PFAS mengsels op basis van de EFSA-TWI. Een breed toepasbare methode is gewenst om de verschillende situaties in verschillende beleidskaders op een uniforme manier te kunnen beoordelen. Idealiter houdt de methode rekening met de hierboven beschreven drie aandachtspunten die volgens het RIVM voortkomen uit de EFSA-opinie en met de wens om te komen met een breed toepasbare methode, namelijk:

- 1) dat de methode toepasbaar is voor individuele PFAS, de vier PFAS waar EFSA naar heeft gekeken, alsook andere PFAS dan de door EFSA beschouwde vier;
- 2) dat het wenselijk is om PFAS mengsels met verschillende verhoudingen te kunnen beoordelen;
- 3) dat bij voorkeur verschillen in potentie tussen PFAS wel worden meegenomen.

Als vierde aandachtspunt is het van belang dat:

² EFSA heeft in totaal 28 PFAS bekeken. De 13 PFAS die de andere helft van de blootstelling uitmaken, worden buiten beschouwing gelaten en 11 andere PFAS zijn niet gedetecteerd in voedsel (EFSA, 2020a).

4) de methode conceptueel eenvoudig is, en praktisch toepasbaar. RIVM heeft zes opties opgesteld over hoe de EFSA-TWI praktisch zou kunnen worden ingezet (Appendix B). De zes opties verschillen in de mate waarin ze rekening houden met deze aandachtspunten. Uiteindelijk heeft RIVM de Relatieve Potentie Factor-methode (optie e in Appendix B) geselecteerd als optie die het best voldoet aan de bovengenoemde punten. Deze keuze wordt hieronder verder onderbouwd en toegelicht.

Andere opties om de EFSA-TWI toe te passen worden door het RIVM minder geschikt geacht dan de RPF-methode (zie Appendix B). Dit komt voornamelijk omdat ze enkel toepasbaar zijn op de EFSA-4 PFAS. Verder resulteert een aantal methoden in meerdere TWI's of risicogrenzen voor verschillende combinaties van PFAS, wat conceptueel lastig te interpreteren is en praktisch moeilijk uitvoerbaar.

4. Geselecteerde methode: RPF

De voorgestelde uniforme aanpak voor de beoordeling van individuele PFAS en PFAS mengsels maakt gebruik van relatieve potentie factoren (RPF's) die toegepast kunnen worden op (externe) blootstelling en concentraties (bijv. in drinkwater of voedselproducten) van verschillende PFAS. De RPF's geven de toxische potentie weer van individuele PFAS ten opzichte van PFOA en verdisconteren de verschillen in toxische potentie (veroorzaakt door verschillen in toxicokinetiek en toxicodynamiek) tussen PFAS. Er zijn op dit moment RPF's op basis van levereffecten beschikbaar voor 23 PFAS (Bil et al. 2021, Appendix C). Om te zorgen voor een brede toepasbaarheid, wordt verondersteld dat de RPF's gelden voor zowel de lineaire als vertakte vormen van deze 23 PFAS³. De RPF's zijn niet toepasbaar op interne (bijv. serum) concentraties, omdat de hoogte van de RPF's (gedeeltelijk) afhangt van de kinetiek van PFAS. Voor het beoordelen van PFAS mengsels in humaan bloed worden momenteel interne RPF's afgeleid voor een beperkt aantal PFAS (Bil et al., in prep). Met behulp van de RPF's kunnen concentraties (in o.a. voedsel, water, bodem) of blootstellingen van verschillende PFAS worden uitgedrukt als de som van PFOA-equivalenten (PEQ), die vervolgens afgezet kan worden tegen een voor PFOA afgeleide humaan toxicologische risicogrens of gezondheidkundige grenswaarde (bijvoorbeeld de TDI/TWI als maat voor de maximaal toelaatbare dagelijkse inname). Als gezondheidkundige grenswaarde voor PFOA (equivalenten) gebruiken we de EFSA-TWI⁴. We veronderstellen dat PFOA een logische keus is als index stof (met RPF van 1) aangezien de auteurs (Abraham et al. 2020) van de onderliggende studie, waarop de EFSA-TWI is gebaseerd, concluderen dat er alleen een associatie is van immuuneffecten met PFOA, en niet met de andere drie PFAS. In de tekstbox op pagina 5 en 6 van deze notitie wordt aan de hand van een aantal voorbeelden de toepassing van de RPF methodiek geïllustreerd.

5. Voordelen van de RPF-methode

Belangrijke voordelen van de RPF-methode zijn dat deze toepasbaar is zowel op individuele PFAS, als op de vier PFAS waar EFSA naar heeft gekeken als op meer PFAS dan de EFSA-4 PFAS en dat de gebruikte TWI niet afhankelijk is van de mengselverhouding tussen verschillende PFAS. Andere voordelen zijn dat het concept eenvoudig is, en al bekend in de risicobeoordeling voor andere chemische

³ In rapportages van PFAS-concentraties wordt niet altijd onderscheid wordt gemaakt tussen de verschillende vormen. Ook is er bij de afleiding van de RPF's geen onderscheid gemaakt tussen verschillende vormen.

⁴ Merk op dat hiermee de EFSA-TWI dus niet 1 op 1 wordt overgenomen maar als basis wordt gebruikt voor de beoordeling van individuele PFAS en mengsels van PFAS in combinatie met RPF's.

stoffen. De aanpak wordt namelijk ook al toegepast met de vergelijkbare Toxische Equivalentie Factoren (TEF's) voor dioxines. Door de EFSA-TWI te gebruiken als PFOA-TWI, is er (in tegenstelling tot sommige andere opties) maar één TWI, TDI of risicogrens nodig om de som aan PFOA-equivalenten (PEQ) mee te vergelijken, wat de toepassing aanzienlijk vereenvoudigt. Ten slotte is het een voordeel van de RPF-methode dat in een later stadium (mits beschikbaar) aanvullende stofspecifieke informatie mee genomen kan worden. In het geval van indirecte blootstelling aan PFAS in bodem en water, bijvoorbeeld via vis, groente of fruit, kunnen stofspecifieke bioaccumulatie factoren (BAF's) worden gebruikt om de risico's van PFAS in oppervlaktewater, grondwater of bodem te beoordelen. Ook kan bij aanvullende informatie nog gecorrigeerd worden voor verschillen in de verdeling over melk en serum.

6. Nadelen van de RPF-methode

Een nadeel van de RPF-methode is dat de beschikbare RPF's zijn afgeleid voor levereffecten in de rat, terwijl de EFSA-opinie uitgaat van effecten op het immuunsysteem. In Bil et al. (2021) wordt bediscussieerd dat bij gebrek aan immuunspecifieke factoren uit humane studies de RPF's ook toegepast zouden kunnen worden op andere effecten en op mensen, maar validatie van brede toepassing van de huidige RPF-waarden is wenselijk. Een eerste aanzet voor deze validatie is uitgevoerd door het RIVM. Daaruit blijkt dat vergelijkbare potentieverschillen tussen PFAS aanwezig zijn in meerdere eindpunten, zoals verscheidene orgaangewichten, hormoonspiegels, klinische chemie, witte bloedcelparameters en pathologie-eindpunten. Het is dus niet zo dat deze potentieverschillen alleen gezien worden bij levereffecten. Over het algemeen zijn deze PFAS potenties vergelijkbaar met hetgeen in Bil et al. (2021) wordt gevonden. Met betrekking tot de EFSA-4 PFAS is de volgorde (van lage naar hoge potentie): PFHxS < PFOA < PFOS < PFNA. EFSA is van mening dat de beschikbare RPF's niet gebruikt kunnen worden voor immuuneffecten gezien de onzekerheid over een gemeenschappelijk werkingsmechanisme van immuun- en levereffecten (EFSA, 2020b). Verder houden de RPF's geen rekening met de mogelijke verschillen tussen PFAS in hun verdeling over melk en serum. Het RIVM herkent deze punten, echter, het RIVM vindt rekening houden met relatieve potenties van PFAS gezien de bovengenoemde beschikbare wetenschappelijke informatie, beter te verdedigen dan de aanname van equipotentie die door EFSA is gedaan. Zoals gezegd verdient het wel de aanbeveling om op termijn de RPF's te valideren voor immuuneffecten.

7. Implicaties van het gebruiken van de RPF-methode

Door de RPF's te gebruiken in combinatie met de EFSA-TWI, wordt aangenomen dat ook andere PFAS een effect kunnen hebben op het immuunsysteem en wordt een schatting gegeven van de mate van dit effect per stof. Op deze manier wordt rekening gehouden met de mogelijkheid dat blootstelling aan verschillende PFAS optellen en gezamenlijk een effect kunnen veroorzaken. Dit is van belang om een risicoschatting van meerdere PFAS die in de praktijk samen voorkomen te kunnen doen. De wens om rekening te houden met cumulatieve blootstelling aan stoffen wordt zowel in Nederland als in Europa uitgesproken (RLI, 2020; EU, 2020). Zoals gezegd, is het aan de andere kant goed om ons te realiseren dat de beschikbare RPF's validatie behoeven en dat ze sommige verschillen tussen individuele PFAS niet verdisconteren⁵. Verder zijn RPF's maar voor een beperkt

⁵ O.a. omdat ze gebaseerd zijn op levereffecten en geen onderscheid maken tussen verschil in verdeling over moedermelk en bloeds serum.

aantal PFAS beschikbaar en kan met deze methode dus alleen iets over die PFAS gezegd worden. PFAS waarvoor geen RPF beschikbaar is, kunnen voorlopig niet worden beoordeeld met deze methode. Indien beoordeling van deze PFAS gewenst is, zal eerst een RPF voor de betreffende PFAS moeten worden afgeleid, of een losstaande beoordeling o.b.v. een stofspecifieke risicogrens of gezondheidskundige grenswaarde moeten worden uitgevoerd.

De voorgestelde RPF methode is niet perfect, maar we denken dat er een minder grote fout wordt gemaakt bij het inschatten van het werkelijke risico als potentieverschillen tussen PFAS worden verdisconteert en meerdere PFAS kunnen worden geïncorporeerd bij het berekenen van het risico. De methode doet recht aan het uitgangspunt van EFSA dat kinderen moeten worden beschermd tegen immuuneffecten en dat meerdere PFAS dit effect kunnen veroorzaken.

Gezien de verschillen in potentie tussen PFAS en de schier eindeloze hoeveelheid verschillende verhoudingen waarin PFAS kunnen voorkomen, is het bij voorbaat niet vast te stellen of de gekozen methode strenger of minder streng is dan de andere mogelijke methodes. Wel zal het zo zijn dat door een methode te gebruiken waarbij rekening wordt gehouden met 23 in plaats van 4 PFAS, het risico minder snel onderschat wordt als leden van deze groep van 23 PFAS ook daadwerkelijk gelijktijdig voorkomen.

Voorbeelden van berekening met de RPF-methode.

Merk op dat de voorbeelden gaan over directe orale blootstelling van mensen aan PFAS. Dit kan gaan over inname via voedsel of drinkwater, of directe inname van oppervlaktewater of bodem. In geval van indirecte blootstelling, bijv. aan gecontamineerde bodem via groente of fruit, zijn (stof specifieke) bioaccumulatiefactoren (BAF's) nodig.

1—Mengsel van meerdere PFAS in drinkwater

In onderstaande tabel zijn voor een aantal PFAS fictieve concentraties in drinkwater aangenomen. De concentratie van elke PFAS wordt uitgedrukt in PFOA-equivalenten (PEQ) door de concentraties gemeten in water te vermenigvuldigen met de bijbehorende RPF. De som van de PFOA-equivalenten kan worden vergeleken met een PFOA risicogrens of norm afgeleid van de EFSA-TWI. Voor concentraties in vis (gemeten in ng/g) kan eenzelfde berekening worden gemaakt. Zie Appendix C voor de afkortingen van de PFAS.

PFAS	Fictieve concentratie (ng/L)	RPF	PFOA-equivalenten (PEQ, ng/L)
PFBS	5	0,001	0,005
PFHxS	1	0,6	0,6
PFHpS	1	2	2
PFOS	1	2	2
PFBA	5	0,05	0,25
PFPeA	5	0,05	0,25
PFHxA	6	0,01	0,06
PFHpA	3	1	3
PFOA	4	1	4
HFPO-DA (~GenX)	6	0,06	0,36
Som PFOA-equivalenten			12,5

2—Mengsel van de EFSA-4 PFAS in voedingsmiddelen

Analoog aan drinkwater zijn concentraties in voedingsmiddelen (categorieën) uitgangspunt voor de inname van een mengsel PFAS uit de voedsel. Zo vermeldt EFSA (2020a, tabel 4) voor de categorie ei en ei-producten als hoogste (gemiddelde) concentraties:

- 0,35 µg PFOS/g product;
- 0,21 µg PFOA/g product;
- 0,098 µg PFNA/g product;
- 0,06 µg PFHxS/g product.

Vermenigvuldiging met de bij deze PFAS horende RPF's (PFOS: 2; PFOA: 1; PFNA: 10; PFHxS: 0.6) en somming levert dan een PFOA-equivalent van 1,93 µg PFOA-eq/g product. Deze som van de PFOA-equivalenten kan worden vergeleken met een PFOA risicogrens of norm afgeleid van de EFSA-TWI.

3—Risicobeoordeling van blootstelling aan de EFSA-4 PFAS via voedsel

Een hoge blootstelling uit voedsel (volwassenen) aan PFOA, PFNA, PFHxS en PFOS bedraagt (tabel 10, EFSA 2020a):

- 16,3 ng PFOS/kg lg/dag;
- 15,9 ng PFOA/kg lg/dag;
- 15,4 ng PFNA/kg lg/dag;
- 15,2 ng PFHxS/kg lg/dag.

Vermenigvuldigd met de RPF's (PFOS: 2; PFOA: 1; PFNA: 10; PFHxS: 0.6), somming en uitgedrukt per week levert dan een PFOA-equivalent van 1481 ng/kg lg/week op. Deze blootstelling kan worden vergeleken met de EFSA-TWI van 4,4 ng/kg lg/week.

4—Risicobeoordeling van blootstelling aan één (willekeurige) PFAS

Als enkel één PFAS wordt beoordeeld, wordt de blootstelling van die PFAS uitgedrukt in PFOA-equivalenten door de blootstelling te vermenigvuldigen met de bijbehorende RPF. De PFOA-equivalenten kunnen vervolgens worden vergeleken met de EFSA-TWI.

Voorbeeld 4a:

Een hoge blootstelling uit voedsel (volwassenen) aan PFHxA in Europa is ongeveer 16 ng/kg lg/dag (tabel 10, EFSA 2020a). Vermenigvuldigd met de RPF (0,01) van PFHxA levert dit een PFOA-equivalent van 0,16 ng/kg lg/dag, oftewel 1,12 ng/kg lg/week, op. Deze blootstelling kan worden vergeleken met de EFSA-TWI van 4,4 ng/kg lg/week.

Voorbeeld 4b:

Stel, de blootstelling uit voedsel en drinkwater aan HFPO-DA (~GenX) is 21 ng/kg lg/dag. Vermenigvuldigd met de RPF (0,06) van HFPO-DA levert dit een PFOA-equivalent van 1,26 ng/kg lg/dag, oftewel 8,8 ng/kg lg/week, op. Deze blootstelling kan worden vergeleken met de EFSA-TWI van 4,4 ng/kg lg/week.

Literatuurlijst

Abraham K, Mielke H, Fromme H, Volkel W, Menzel J, Peiser M, Zepp F, Willich SN and Weikert C (2020). Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological marker in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response. *Archives of Toxicology*, 94, 2131–2147.

ATSDR (2018). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Draft for Public Comment. June 2018.

<https://wwwn.cdc.gov/TSP/ToxProfiles/ToxProfiles.aspx?id=1117&tid=237> (Accessed 18-03-2021).

Bil, W., M. Zeilmaker, S. Fragki, J. Lijzen, E. Verbruggen and B. Bokkers (2021). Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 40, 859-870. DOI: 10.1002/etc.4835

Bil, W., M. Zeilmaker and B. Bokkers (in prep.). Internal Relative Potency Factors for the Risk Assessment of Mixtures of Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Biomonitoring

Brandsma, S. H., J. C. Koekkoek, M. J. M. van Velzen and J. de Boer (2019). The PFOA substitute GenX detected in the environment near a fluoropolymer manufacturing plant in the Netherlands. *Chemosphere* 220: 493-500.

Bulder A, Van de Ven B, Van der Aa M, Smit E, Wintersen AM, Geraerts L, Pronk MEJ, Beekman M, Bokkers BGH, Verhoeven JK (2020). Notitie: status van een EFSA-opinie en de rol van een gezondheidskundige grenswaarde in verschillende beleidskaders. Finaal, 15 december 2020. <https://www.rivm.nl/documenten/notitie-status-van-efsa-opinie-en-rol-van-gezondheidskundige-grenswaarde-in>

EC (2020). Chemical Strategy for Sustainability Towards a Toxic-Free Environment. Brussel, 14.10.2020. COM(2020) 667 final. <https://ec.europa.eu/environment/pdf/chemicals/2020/10/Strategy.pdf>

EU (2020). Herziene Europese Drinkwaterrichtlijn 2020, de door Europese Raad aangenomen versie: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-6230-2020-INIT/en/pdf>

EFSA (2020a). Opinion on the risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA Journal* 2020;18(9):6223, 391 pp.

EFSA (2020b). Outcome of a public consultation on the draft risk assessment of perfluoroalkyl substances in food. Approved 8 September 2020. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1931>

Gebbink, W. A., L. van Asseldonk and S. P. J. van Leeuwen (2017). Presence of Emerging Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) in River and Drinking Water near a Fluorochemical Production Plant in the Netherlands. *Environ Sci Technol* 51(19): 11057-11065

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 Toxicity Report Series. Research Triangle Park, NC. Report Number: 96 Research Triangle Park, NC. DOI: <https://doi.org/10.22427/NTP-TOX-96>

NTP (2019b). NTP technical report on the toxicity studies of perfluoroalkyl carboxylates (perfluorohexanoic acid, perfluorooctanoic acid, perfluorononanoic acid, and perfluorodecanoic acid) administered by gavage to Sprague Dawley (Hsd:Sprague Dawley SD) rats. NTP Toxicity Report Series. Research Triangle Park, NC. Report Number: 97 Research Triangle Park, NC. DOI: <https://doi.org/10.22427/NTP-TOX-97>

RIVM (2020a). Notitie: Conclusie RIVM gebruik EFSA-TWI PFAS, RIVM, 15 december 2020. <https://www.rivm.nl/documenten/notitie-conclusie-rivm-gebruik-efsa-twi-pfas>

RIVM (2020b). Notitie: definitieve EFSA-opinie PFAS – wetenschappelijke overwegingen voor RIVM besluitvorming over EFSA-TWI, RIVM, 15 december 2020. <https://www.rivm.nl/documenten/pfas-rivm-expertnotitie>

Raad voor de leefomgeving, RLI (2020). Greep op gevaarlijke stoffen. Februari 2020. https://www.rli.nl/sites/default/files/rli-advies_greep_op_gevaarlijke_stoffen_def.pdf

Wintersen, A., Spijker, J., Breemen, P. v., & Wijnen, H. v. (2020). Achtergrondwaarden per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS) in de Nederlandse landbodem. (2020-0100). Retrieved from Bilthoven: <https://www.rivm.nl/publicaties/achtergrondwaarden-perfluoralkylstoffen-pfas-in-nederlandse-landbodem>

Appendix A1: EFSA procedure voor afleiding TWI

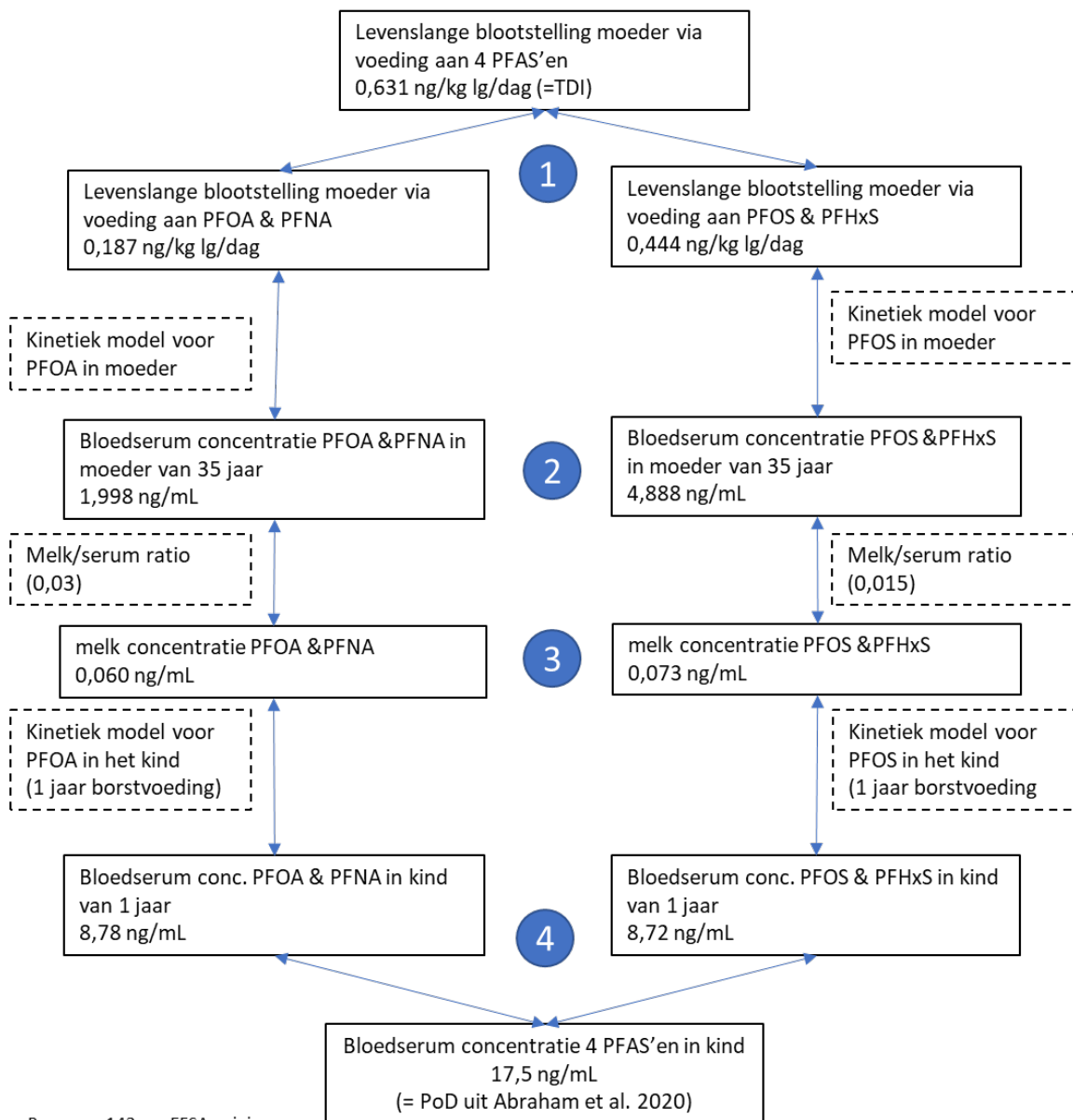
EFSA (2020a) leidt in zijn berekeningen een tolerable daily intake (tolereerbare dagelijkse inname, TDI) af, die vervolgens wordt omgerekend naar een tolerable weekly intake (tolereerbare wekelijkse inname, TWI). Hieronder worden beide termen door elkaar gebruikt aangezien ze rechtstreeks aan elkaar gekoppeld zijn. EFSA's uitgangspunt (point of departure, PoD) is een bloedserumspiegel van 17,5 ng voor de som van vier PFAS per mL bloedserum in kinderen die blootgesteld zijn via borstvoeding gedurende 1 jaar. Boven deze bloedserum concentratie kunnen (nadelige) effecten op de immuniteit van de kinderen niet worden uitgesloten. De TWI is zo geconstrueerd (m.b.v. kinetische modellering) dat als de moeders gedurende hun hele leven tot en met de borstvoedingsperiode van hun kind een externe blootstelling via de voedsel hebben onder de TWI, hun moedermelk voldoende lage concentraties van de vier PFAS bevat. Als hun kind vervolgens gedurende 1 jaar borstvoeding krijgt, zal de blootstelling via dat voedsel dusdanig laag zijn dat de bloedserum concentratie van de som van vier PFAS onder de grens van 17,5 ng/mL blijft. Met andere woorden, de TWI is de hoeveelheid die volwassenen langdurig dagelijks mogen binnenkrijgen, zonder dat het bloedserum van borstgevoede kinderen de kritische waarde voor immuneeffecten bereikt. Daarbij is aangenomen dat de vier PFAS in het bloed van het kind even potent zijn in het veroorzaken van immuneeffecten en dat PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS ieder de helft van de PoD opvullen. PFOA en PFNA worden door EFSA als dezelfde stof beschouwd (hier genoteerd als PFOA&PFNA), omdat men aanneemt dat beide stoffen even potent zijn en dezelfde kinetiek hebben. Onder kinetiek worden de processen verstaan die de opname, verdeling, afbraak en uitscheiding van stoffen in of uit het lichaam beschrijven. Hetzelfde geldt voor PFOS en PFHxS. 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 gevonden in het bloed van kinderen in de studie van Abraham et al. (2020) op basis waarvan de PoD is afgeleid. 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.

Dit proces is schematisch weergegeven in Figuur A1.1. N.B. Omdat kinetiek en bloed/melk ratio verschillend zijn tussen PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS splitst de route van TDI naar bloedserum concentratie kind (en v.v.) zich.

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.



Bron: pag 143 van EFSA opinie

Figuur A1.1 Schematische weergave van de argumentatiestappen in afleiding van de EFSA-TWI voor PFAS. Voor uitleg zie bovenstaande tekst.

Uit het schema in Figuur A1.1 is ten eerste op te maken dat 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 zij namelijk 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 melk/serum ratio geeft aan met welke verhouding de stoffen zich verdelen over melk en bloed in de moeder. In het geval van PFOA bijvoorbeeld, zit er 0,03 ng PFOA in 1 mL moedermelk als het serum van de moeder 1 ng PFOA/mL bevat, terwijl 0,015 ng PFOS/mL moedermelk correspondeert met een serumconcentratie van 1 ng PFOS/mL.

Deze twee bevindingen met betrekking tot de EFSA-afleiding laten zien dat de bloedserumconcentratie van borstgevoede kinderen de kritische waarde (PoD van 17,5 ng/mL) voor immuneeffecten overschrijdt als PFOA&PFNA de (som) TWI geheel opvult. Met andere woorden, de TWI is afhankelijk van de mengselverhouding van PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS. Zie voor details Appendix A2. Voor andere mengselverhoudingen van de externe blootstelling (dan 1:2 voor PFOA&PFNA : PFOS&PFHxS) is de TWI niet toereikend.

Andere aannames die EFSA gemaakt heeft om een TWI af te kunnen leiden uit de humane studie waar kinderen zijn blootgesteld aan een mengsel aan PFAS, zijn dat de vier PFAS (op externe dosis) equipotent zijn en dat andere PFAS (dan de 4 EFSA-PFAS) niet bijdragen aan de effecten op het immuunsysteem. Dit laatste is niet gebaseerd op de aangetoonde afwezigheid van immuneeffecten uit studies met andere PFAS, maar op de afwezigheid van informatie hierover. Betreffende studies zijn namelijk niet uitgevoerd.

Aangezien perfluoralkyl zuren (PFAA's zoals PFOA en PFOS, maar ook PFAA's met langere of kortere ketens) over het algemeen soortgelijke effecten veroorzaken (ATSDR, 2018; EFSA, 2020a; Bil et al. 2021), is het niet uit te sluiten dat ook andere PFAS dan de EFSA-4 PFAS immuneeffecten kunnen veroorzaken. De potentie om immuneeffecten te veroorzaken zou kunnen verschillen tussen de verschillende PFAS. Dit is aannemelijk gezien de verschillende potenties tussen PFAS die worden gezien in een van de algemene effecten veroorzaakt door PFAS, namelijk levereffecten (Bil et al. 2021). Ook uit de voorlopige analyse van NTP studies (NTP 2019a en 2019b) door het RIVM blijkt dat potentieverschillen tussen PFAS aanwezig zijn in onder andere orgaangewichten, hormoonspiegels, klinische chemie, witte bloedcellenparameters en pathologie-eindpunten. Over het algemeen zijn de PFAS potenties op dezelfde manier gerangschikt als in Bil et al. (2021) wordt gevonden. Met betrekking tot de EFSA-4 PFAS is de volgorde (van lage naar hoge potentie): PFHxS < PFOA < PFOS < PFNA. Ook de orde van grootte van de potenties (vergeleken met PFOA) is vergelijkbaar met de RPF's verkregen in Bil et al. (2021).

Appendix A2: Mengselverhouding van PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS

Uit het schema over de EFSA-TWI is op te maken dat de TWI is opgebouwd als de som van een PFOA&PFNA en een PFOS&PFHxS deel, die onderling van elkaar afhankelijk zijn. Gesommeerd mogen zij namelijk niet tot overschrijding van de PoD leiden, d.w.z. 17,5 ng som PFAS/mL in het serum van 1-jarige zuigelingen.

Op basis van het voorkomen van de som PFAS in de Abraham et al (2020) studie – namelijk 50,1% PFOA&PFNA en 49,9% PFOS&PFHxS – komt EFSA met de volgende PBK-conversie factoren om maternale blootstelling door te rekenen naar de serum spiegel in het 1-jarige kind. Merk op dat hier de (nagenoeg) equipotentie aanname geïntroduceerd wordt op niveau van het serum van het 1-jarige kind, en niet op het niveau van de (externe) inname van de moeder:

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

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

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

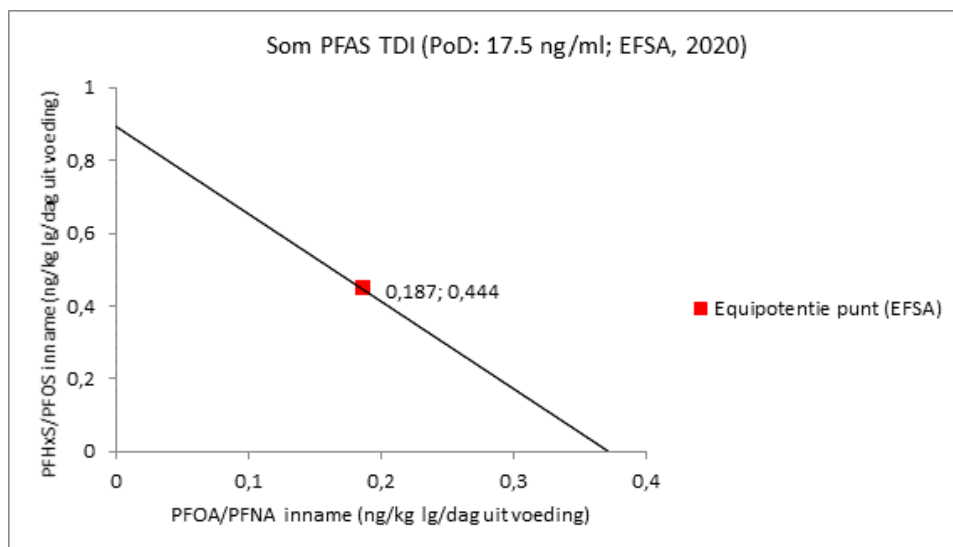
Deze conversiefactoren zijn niet exact, aangezien de kinetiek modellen niet lineair zijn. Maar de factoren geven wel een indicatie en maken het mogelijk om eenvoudig in te schatten of blootstelling aan een som PFAS mengsel een gezondheidsrisico vormt.

Met behulp van de conversiefactoren kan ook worden nagegaan wat de TDI zou moeten zijn als er enkel blootstelling is aan PFOA&PFNA. EFSA maakt geen onderscheid tussen PFOA en PFNA qua potentie en kinetiek (model). Dus onderscheid tussen deze twee PFAS kan niet worden gemaakt.

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 $0,63 \text{ ng som PFAS/kg lg/dag}$.

De lijn in Figuur A2.1 geeft alle PFOA&PFNA PFOS&PFHxS combinaties voor de blootstelling van de moeder die aan de PoD = 17,5 ng/mL in serum van 1-jarige zuigelingen voldoen, volgens bovenstaande conversiefactoren.

Merk op dat deze berekeningen accurater uitgevoerd zouden kunnen worden als de PBK modellen voor moeder en kind zouden worden toegepast om van blootstelling moeder naar serumconcentratie kind te rekenen (of vice versa).



Figuur A2.1 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.

Appendix B: Beschrijving en vergelijking van de verschillende methoden om de EFSA-TWI toe te passen

Hieronder wordt de term EFSA-4 PFAS gebruikt om de vier door EFSA beoordeelde PFAS: PFOA, PFNA, PFOS en PFHxS, aan te duiden. Hieronder worden de mogelijkheden beschreven waarop de EFSA som-TWI (4,4 ng/kg lg/week) toegepast zou kunnen worden. De mogelijkheden worden opgesomd in het geval er één, twee of drie van de vier door EFSA geselecteerde PFAS moeten worden beoordeeld of ook andere PFAS dan de EFSA-4 PFAS (optie e en f).

Aangezien EFSA geen onderscheid maakt in de potentie en kinetiek tussen PFOA en PFNA, en ook niet tussen PFOS en PFHxS, worden deze samen beschreven als PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS, tenzij ze expliciet apart worden genoemd.

In onderstaande tabel is samengevat in hoeverre de beschreven methoden a t/m f voldoen aan de aandachtspunten die staan beschreven in de hoofdtekst, namelijk dat:

- 1) de methode toepasbaar is op individuele PFAS, de EFSA-4 PFAS en voor meer PFAS dan de door EFSA beschouwde vier,
 - 2) PFAS mengsels in verschillende verhoudingen kunnen worden beoordeeld,
 - 3) verschillen in potentie tussen PFAS worden meegenomen,
 - 4) de methode conceptueel eenvoudig en praktisch toepasbaar is.
- Voor de praktische toepasbaarheid is gekeken of de methode eenduidig is. Dus of er één aanpak is die toepasbaar is op individuele PFAS én verschillende PFAS mengsels en op verschillende concentraties (bijv. in water en voedsel) en blootstellingen. Verder worden meerdere grenswaarden, risicogrenzen of normen die eventueel afhankelijk zijn van de mengselverhouding als onpraktisch beschouwd.

Aandachtspunt	methode					
	a	b	c	d	e	f@
1) toepasbaar voor andere PFAS dan de EFSA-4 PFAS?	Nee	Nee	Nee	Nee	Ja**	Ja**
2) kunnen mengsels in verschillende verhoudingen worden beoordeeld?	Ja*	Nee	Ja*	Ja*	Ja**	Nee / Ja
3) kan rekening gehouden worden met verschillende potenties?	Nee	Nee	Ja, deels#	Ja, deels\$	Ja, deels\$	Nee / Ja, deels\$
4a) conceptueel eenvoudig?	Ja	Ja	Nee	Nee	Ja	Nee
4b) praktisch toepasbaar?	Nee	Ja	Nee	Nee	Ja	Nee

* alleen voor de EFSA-4 PFAS

** voor de 23 PFAS waar een RPF beschikbaar voor is (Appendix C)

wel voor verschillen in toxicokinetiek, incl. melk/serum ratio, maar niet voor verschillen in toxicodynamiek

\$ voor verschillen in toxicokinetiek en -dynamiek, maar exclusief verschillen veroorzaakt door de melk/serum ratio.

@ combinatie van methode b en e

a) TWI delen door 4:

De TWI voor een afzonderlijke EFSA-PFAS is dan $4,4 \cdot 1/4 = 1,1$ ng/kg lg/week ($\sim 0,16$ ng/kg lg/dag). In het geval er twee of drie EFSA-PFAS samen moeten worden beoordeeld, is de TWI respectievelijk $4,4 \cdot 2/4 = 2,2$ ng/kg bw/week ($\sim 0,32$ ng/kg lg/dag) en $4,4 \cdot 3/4 = 3,3$ ng/kg bw/week ($\sim 0,47$ ng/kg bw/dag).

- Voordeel: conceptueel eenvoudig.
- Voordeel: de TWI/2 (in het geval PFOA én PFNA samen moeten worden beoordeeld, of in het geval dat PFOS én PFHxS samen voorkomen) en de TWI/4 blijven onder de grens voor PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS afzonderlijk van resp. 0,4 en 0,9 ng/kg lg/dag.
- Nadeel: worst-case, want bij aanwezigheid van slechts één EFSA-PFAS mag deze niet alleen het PoD opvullen. Idem voor twee of drie EFSA-PFAS.
- Nadeel: houdt geen rekening met mogelijke potentieverschillen.
- Nadeel: er moeten vier risicogrenzen worden afgeleid voor gevallen waar één, twee, drie en EFSA-4 PFAS voorkomen.
- Nadeel: alleen de EFSA-4 PFAS kunnen worden beoordeeld, dus andere PFAS niet. Om andere PFAS toch te kunnen beoordelen zou de aanname van EFSA dat de EFSA-4 PFAS equipotent zijn, doorgetrokken kunnen worden naar andere PFAS. Aangezien deze aanname niet waarschijnlijk wordt geacht (zie Appendix A1) is dit niet verder uitgewerkt.

b) Opvullen TWI:

Als blootstelling slechts aan één van de 4 PFAS gebeurt/aannemelijk is, dan zou die enkele EFSA-PFAS de TWI kunnen/mogen opvullen. Dus voor elke EFSA-PFAS geldt de TWI van 4,4 ng/kg lg/week (=0,63 ng/kg lg/dag). Idem voor twee of drie EFSA-PFAS, waarbij de som van twee of drie EFSA-PFAS de TWI kan/mag opvullen.

- Voordeel: conceptueel eenvoudig.
- Voordeel: minder worst-case vergeleken met a) "TWI delen door 4".
- Voordeel: één TWI is praktischer/duidelijker voor afleiden risicogrenzen.
- Nadeel: zoals hierboven beschreven, kan de blootstelling aan enkel PFOA&PFNA 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. Met andere woorden: houdt geen rekening met mogelijke potentieverschillen.
- Nadeel: alleen de EFSA-4 PFAS kunnen worden beoordeeld, dus andere PFAS niet.

c) Opvullen PoD, met in acht nemen van de kinetiekverschillen tussen PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS:

Volgens Figuur A2.1 (Appendix A2) en beschrijving moet de TWI voor PFOA&PFNA wat lager zijn dan de som TWI van 4,4 ng/kg lg/week, terwijl de TWI voor PFOS&PFHxS wat hoger mag zijn om de PoD op te vullen. De TWI voor PFOA&PFNA is dan 2,6 ng/kg bw/week (=0,4 ng/kg lg/dag) en voor PFOS&PFHxS is dat 6,2 ng/kg bw/week (=0,9 ng/kg lg/dag). Als het gaat om combinaties van PFOA&PFNA én PFOS&PFHxS dan hangen de TWIs van elkaar af volgens de lijn in Figuur A2.1 (Appendix A2).

- Voordeel: verdisconteert op een juiste manier de kinetiekverschillen tussen PFOA&PFNA en PFOS&PFHxS.
- Voordeel: Figuur A2.1 is duidelijk, als de combinatie-blootstelling onder de lijn blijft zit je goed, erboven niet.
- Nadeel: conceptueel lastiger om te snappen hoe Figuur A2.1 tot stand komt. Vergt meer uitleg.
- Nadeel: voor risicogrenzen moet ook een lijn (als Figuur A2.1) worden afgeleid.

- Nadeel: mogelijke verschillen in toxicodynamiek worden niet verdisconteerd.
- Nadeel: alleen de EFSA-4 PFAS kunnen worden beoordeeld, dus andere PFAS niet.

d) **Potentie afhankelijk opvullen TWI:**

Som opsplitsen in afzonderlijke TWIs op basis van door het RIVM afgeleide RPF-waarden. Uitgangspunt is dat als er één EFSA-PFAS aanwezig is deze de TWI mag opvullen, terwijl als er meerdere zijn, de bijdrage van elke individuele EFSA-PFAS lager zou moeten zijn. De RPF's zijn 1 (PFOA), 10 (PFNA), 2 (PFOS) en 0,6 (PFHxS). Dus als bijv. PFNA en PFOS aanwezig zijn, dan is de TWI voor PFNA $4.4 \cdot 10 / (10 + 2) = 3,7$ ng/kg bw/week ($\sim 0,5$ ng/kg bw/dag) en voor PFOS $4.4 \cdot 2 / (10 + 2) = 0,73$ ng/kg bw/week ($\sim 0,10$ ng/kg bw/dag)

- Voordeel: je maakt onderscheid in de potentie tussen de verschillende EFSA-PFAS, bijvoorbeeld PFOA en PFNA.
- Nadeel: met EFSA-4 PFAS zijn er 15 mogelijke mengsels te bedenken (met één, twee, drie of EFSA-4 PFAS erin) in oneindig veel verhoudingen en dus ook oneindig veel TWIs. Dit is onpraktisch voor het afleiden van risicogrenzen.
- Nadeel: RPF's omvatten niet de mogelijke verschillen in melk/serum ratio.
- Nadeel: alleen de EFSA-4 PFAS kunnen worden beoordeeld, dus andere PFAS niet.

e) **RPF-methode:**

Analoog aan de TEF factoren voor dioxines. Voor 23 PFAS zijn relatieve potentie factoren (RPF's) afgeleid op basis van verschillen in levertoxiciteit (Bil et al. 2021). Met behulp van deze RPF's kunnen concentraties of blootstellingen worden uitgedrukt in de som van PFOA-equivalenten, die vervolgens afgezet kan worden tegen een voor PFOA afgeleide risicogrens of grenswaarde, bijv. de EFSA-TWI van 4,4 ng/kg lg/week ($= 0,63$ ng/kg lg/dag).

- Voordeel: conceptueel eenvoudig, want analoog aan TEFs & TEQ voor dioxines, en maar één TDI/risicogrens nodig.
- Voordeel: houdt rekening met verschillende potenties van PFAS.
- Voordeel: breder toepasbaar dan de EFSA-4 PFAS, namelijk op de 23 PFAS waar RPF's voor beschikbaar zijn. Maar niet voor alle (duizenden) PFAS.
- Voordeel: in een later stadium mogelijk om stofspecifieke overwegingen (bijv. BAFs) toe te passen.
- Nadeel: onzeker of de aanname dat RPF's afgeleid van levereffecten ook toepasbaar zijn voor andere effecten (zoals immunotox) opgaat voor alle PFAS.
- Nadeel: RPF's omvatten niet de mogelijke verschillen in melk/serum ratio

f) **Opvullen TWI + RPF-methode:**

Als er naast de EFSA-4 PFAS ook andere PFAS moeten worden beoordeeld, dan kan er ook een combinatie van methoden worden gebruikt. Methode b kan worden toegepast om de EFSA-4 PFAS te beoordelen, daarnaast kan methode e worden toegepast om meerdere PFAS (incl. EFSA-4 PFAS) te

beoordelen.

Het mengsel moet dan (voor de EFSA-4 PFAS) voldoen aan de som-TWI van EFSA, maar ook aan een PFOA TDI/risicogrens nadat alle (incl. EFSA-4 PFAS) PFAS zijn opgeteld m.b.v. RPF's.

- Voordeel: alle voordelen van methoden b en e, behalve conceptuele eenvoud en voordeel van één TWI (zie hieronder)
- Nadeel: alle nadelen van methoden b en e. Echter, sommige nadelen van de ene methode kunnen worden ondervangen door de andere methode te gebruiken.
- Nadeel: tegenstrijdige conclusies uit beide methoden zijn mogelijk, en lastig te communiceren.
- Nadeel: conceptueel ingewikkelder dan enkel methode b of e
- Nadeel: mogelijk twee verschillende TDI's / risicogrenzen toepasbaar

Appendix C: Relatieve potentie factoren

In Tabel C.1 staan de beschikbare RPF's voor verschillende PFAS (Bil et al. 2021). Voor een aantal PFAS was onvoldoende toxicologische informatie beschikbaar om een RPF af te leiden. Voor deze PFAS is door Bil et al. (2021) een RPF-interval afgeleid op basis van read-across. Om de som PEQ berekeningen te vereenvoudigen wordt in onderstaande tabel de bovengrens van het interval gegeven. Deze maximale waarde is vanuit voorzorg gekozen, en dekt de onzekerheid in de RPF's voor de betreffende PFAS waarschijnlijk volledig af. Verder wordt aangenomen dat de RPF van een specifieke PFAS zowel toepasbaar is op de lineaire als de vertakte variant van die PFAS.

Tabel C.1: Relatieve potentie factoren van 23 PFAS

PFAS	PFAS afkorting	CAS nummer van lineaire PFAS	RPF
Sulfonzuren			
Perfluorbutaansulfonzuur	PFBS	375-73-5	0,001
Perfluorpentaansulfonzuur *	PFPeS	2706-91-4	0,6
Perfluorhexaansulfonzuur	PFHxS	355-46-4	0,6
Perfluorheptaansulfonzuur *	PFHpS	375-92-8	2
perfluoroctaansulfonzuur	PFOS	1763-23-1	2
Perfluordecaansulfonzuur	PFDS	335-77-3	2
Carbonzuren			
Perfluorbutaanzuur	PFBA	375-22-4	0,05
Perfluorpentaanzuur *	PFPeA	2706-90-3	0,05
Perfluorhexaanzuur	PFHxA	307-24-4	0,01
Perfluorheptaanzuur *	PFHpA	375-85-9	1
Perfluoroctaanzuur	PFOA	335-67-1	1
Perfluornonaanzuur	PFNA	375-95-1	10
Perfluordecaanzuur *	PFDA	335-76-2	10
Perfluorundecaanzuur	PFUnDA	2058-94-8	4
Perfluordodecaanzuur	PFDoDA	307-06-7	3
Perfluortridecaanzuur *	PFTTrDA	72629-94-8	3
Perfluortetradecaanzuur	PFTeDA	376-06-7	0,3
Perfluorhexadecaanzuur	PFHxDA	67905-19-5	0,02
Perfluoroctadecaanzuur	PFODA	16517-11-6	0,02
Ether carbonzuren			
2,3,3,3-tetrafluor-2-(heptafluorpropoxy)propionzuur	HFPO-DA (~GenX)	13252-13-6	0,06
Ammonium 4,8-dioxa-3H-perfluornonanoaat	ADONA	958445-44-8	0,03
Telomeer alcoholen			
1H,1H,2H,2H-perfluorooctanol	6:2 FTOH	647-42-7	0,02
1H,1H,2H,2H-perfluordecanol	8:2FTOH	678-39-7	0,04

* In Bil et al. (2021) is de RPF afgeleid als interval op basis van read-across.