



RIVM-VSP Advies 14434A02 – Drinkwaterrichtwaarde voor trifluorazijnzuur

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

T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Projectnummer RIVM	M/452003/20/FA
Stof	Trifluorazijnzuur (TFA, CAS nr. 76-05-1)
Datum aanvraag	02-03-2017
Datum rapportage	A00: 14-06-2017 A01: 6-04-2021 A02: 13-10-2022
Auteur(s)	A00: Paul Janssen (RIVM-VSP), A01: Femke Affourtit (RIVM-VSP) A02: Femke Affourtit (RIVM-VSP)
Expert BMDL-afleiding	A01: Bas Bokkers (RIVM-VSP) A02: Bas Bokkers (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	A00: Bianca van de Ven (RIVM-VPZ), Joke Herremans (RIVM-VSP), Ans Versteegh (RIVM-DGM) A01: Bianca van de Ven (RIVM-VPZ), Joke Herremans (RIVM-VSP) A02: Toetsgroep Gerlienke Schuur (vz), Peter Bos (RIVM-VSP), Gerrit Wolterink (RIVM-VPZ)
Datum toetsing	A00: 13-06-2017 A01: 03-05-2021 A02: 02-02-2022
Versie en status advies	A02 – Dit is een aangepaste versie naar aanleiding van commentaar van de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht. De wijzigingen ten opzichte van de A01-versie zijn: - TFA beoordeeld als onderdeel van de stofgroep PFAS

Inhoud

1	Inleiding.....	3
2	Werkwijze.....	3
3	Informatie over de stof.....	3
3.1	Kernmerken van de stof.....	3
3.2	Toepassing en voorkomen van de stof.....	5
3.3	Blootstelling aan TFA.....	5
4	Humaan-toxicologische informatie.....	6
4.1	Beoordelingen door het RIVM en andere instanties.....	6
4.2	Evaluatie TFA als onderdeel van de PFAS.....	11
5	Conclusies.....	14
6	Status van dit advies/disclaimer.....	15
	Referenties.....	16
	Bijlage 1. Afkortingen.....	19
	Bijlage 2. Samenvatting van de resultaten van de dosis-respons analyse van geselecteerde (lever)effecten.....	20
	Bijlage 3. Samenvatting van de resultaten van de dosis-respons analyse van ALT van de 1 jaar studie (en interim 90-dagen meting).....	36
	Bijlage 4. Afleiding relatieve potentie factor (RPF) van TFA.....	39
	Bijlage 5. Risicobeoordeling PFAS mengsels.....	45

1 Inleiding

Voor het beoordelen van de inname van oppervlaktewater ten behoeve van de drinkwaterbereiding in het kader van een ontheffingsaanvraag heeft ILT het RIVM verzocht om een indicatieve drinkwaterrichtwaarde af te leiden voor de stof trifluorazijnzuur (TFA, CAS-nr. 76-05-1).

2 Werkwijze

Een indicatieve drinkwaterrichtwaarde wordt standaard afgeleid volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapporten 2015-0057 en 2017-0091 (De Poorter et al. 2015; Van der Aa et al., 2017). Binnen de indicatieve methodiek wordt in principe gebruik gemaakt van bestaande evaluaties en worden in principe geen onderliggende studies beoordeeld. Voor het afleiden van de indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor trifluorazijnzuur (TFA), wordt TFA beoordeeld als onderdeel van de stofgroep per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS). Gezien de wetenschappelijke ontwikkelingen rond deze groep van stoffen is besloten om de studies met TFA te evalueren om zo de relatieve potentie van TFA te kunnen schatten ten opzicht van andere PFAS. Op basis van de relatieve potentie wordt een indicatieve drinkwaterrichtwaarde voor TFA afgeleid.

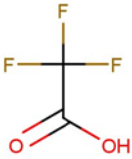
3 Informatie over de stof

3.1 Kernmerken van de stof

In de tabellen 1 en 2 staan de kenmerken van TFA samengevat. De stofeigenschappen zijn overgenomen uit de REACH registratie en de Classificatie en Labelling (C&L) inventaris. Er dient opgemerkt te worden dat TFA volgens de definitie van OECD (2021) onder de stofgroep per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS) valt. PFAS worden door OECD (2021) gedefinieerd als gefluoreerde stoffen die minstens één volledig gefluoreerde methyl ($-CF_3$) of methyleen ($-CF_2-$) koolstofatoom bevatten (zonder dat aan die methyl of methyleen groep een H, Cl, Br of I atoom gebonden is).

Tabel 1. Identiteit en status

Stofnaam	Trifluorazijnzuur
IUPAC-naam	trifluoroacetic acid
Synoniemen	TFA Acetic acid, 2,2,2-trifluoro- Acetic acid, trifluoro- Perfluoroacetic acid Trifluoroacetic acid
CAS-nummer	76-05-1
Geharmoniseerde classificatie ¹	Skin Corr., 1A (H314), Acute Tox. 4 (H332)
Zelfclassificatie in C&L inventaris ¹	Eye Dam. 1 (H318), Acute Tox. 4 (H302), Skin Corr. 1B (H314), Acute Tox. 3 (H301)
REACH / Zeer Zorgwekkende Stof	-
Molecuulformule	C ₂ HF ₃ O ₂
Smiles	OC(=O)C(F)(F)F

Structuurformule	
------------------	---

¹ classificatie voor gezondheidseffecten

Tabel 2. Relevante fysisch-chemische eigenschappen en informatie over gedrag in het milieu.

Eigenschap	Waarde	Opmerking	Referentie
Molecuulgewicht [g/mol]	114		
Oplosbaarheid in water [mg/L]	1.520.000	Bij 20 °C	ECHA (2021)
Dampspanning [Pa]	12.400	Bij 20 °C	ECHA (2021)
Henry-coëfficiënt [Pa m ³ /mol]	0,009	Bij 25 °C	
octanol/water partitiecoëfficiënt [log Kow]	0,79	Bij 20 °C	ECHA (2021)

3.2 Toepassing en voorkomen van de stof

TFA is onder REACH geregistreerd met een import- of productievolume van 100-1000 ton per jaar (ECHA, 2021). Gefluoreerde organische stoffen worden voor tal van toepassingen gebruikt in industrie, landbouw, geneeskunde en het huishouden. Door de stabiliteit van de binding tussen koolstof- en fluoratomen wordt de CF₃-groep niet afgebroken in het milieu en blijft van veel fluorbevattende koolwaterstofverbindingen na afbraak TFA over als eindproduct. Eén voorbeeld daarvan is de atmosferische afbraak door reactie met ozon van bepaalde hydrochloorfluorkoolwaterstoffen (HCFCs), hydrofluorkoolwaterstoffen (HFCs) en hydrofluorolefines (HFOs). De aanwezigheid van TFA in de diepere lagen van de oceaan wijst op het bestaan van natuurlijke bronnen voor de vorming van TFA. Maar zouten van TFA in zoet oppervlaktewater zijn hoogstwaarschijnlijk van antropogene oorsprong (DET, 2015; Solomon et al., 2016).

TFA komt in het milieu voor als zout (gedissocieerd zuur met natrium of een ander metaal-ion als tegen-ion). TFA is persistent in het milieu en accumuleert (als zout) in het watercompartiment. Er zijn geen aanwijzingen voor bioaccumulatie in waterorganismen. Metabolisme-onderzoek in proefdieren en in de mens wijst op snelle uitscheiding in de urine (Boutonnet et al., 1999; Solomon et al., 2016).

3.3 Blootstelling aan TFA

Metingen van TFA in milieucompartimenten wijzen op wijdverspreide aanwezigheid in regen- en oppervlaktewater. In regen zijn op locaties in diverse landen (VS, Japan, Zwitserland, China, Chili, Canada, Malawi)

concentraties van enkele tientallen ng/L tot maximaal enkele duizenden ng/L gemeten (Solomon et al., 2016). EFSA (2014) vermeldt voor regenwater in Duitsland concentraties van 10 tot 400 ng/L. In oppervlaktewater zijn ook uiteenlopende concentraties gemeten. In Nederland in 2020 is TFA op alle locaties in de Rijn gemeten met maxima variërend van 1200 tot 1400 ng/L (RIWA-Rijn, 2021). Deze maxima zijn iets lager dan die gemeten in 2019 (1700 ng/L en 1900 ng/L). De meetreeksen zijn nog te kort om de 5-jarige trend vast te kunnen stellen aangezien TFA pas sinds 2017 aan deze meetprogramma's is toegevoegd. In rivieren en meren in Zwitserland werden concentraties gemeten van 12 tot 360 ng/L, in Noord-Californië (VS) van 5 tot 300 ng/L en in China (Beijing) van 380 tot 820 ng/L (Solomon et al., 2016). EFSA (2014) geeft voor Duitse rivieren concentraties tussen 60 en 630 ng/L en voor meren in diverse landen (Duitsland, Ierland, Israël, Zuid Afrika) een range van <10 tot 200 ng/L. Solomon et al. (2016) concluderen dat 200 ng/L (als zuur; 256 ng/L als natriumzout) een representatieve waarde is voor de aanwezige concentraties in oceanen. EFSA (2014) vermeldt voor het compartiment lucht metingen uit Duitsland van 10 tot 120 pg/m³.

EFSA (2014) heeft een ruwe schatting gemaakt van de blootstelling aan TFA via de voeding, als gevolg van toepassing van verschillende gewasbeschermingsmiddelen. Daarbij werd de hoeveelheden van residuen van TFA geschat in diverse fruitsoorten, peulvruchten, bonen, oliezaden, granen en koffie na toepassing van saflufenacil, in knolgroenten en aardappelen na toepassing van trifloxystrobin, en in diverse groentesoorten na toepassing fluazinam. Deze bestrijdingsmiddelen werden gekozen op basis van een screening van een groot aantal actieve stoffen (n=140) die alle een CF3-groep in hun chemische structuur hebben. EFSA schat dat in Europa de dagelijkse blootstelling aan TFA via voeding maximaal 5% van de voorlopige ADI voor TFA van 0,05 mg/kg lg/dag bedraagt (EFSA, 2014). Dat is maximaal 2,5 µg/kg lg/dag. EFSA benadrukt dat de gemaakte blootstellingschatting beperkt betrouwbaar is (want gebaseerd op geschatte residuniveaus). Op basis van de hoogste meetwaarde voor oppervlaktewater (630 ng/L) schat EFSA dat de mogelijke blootstelling aan TFA via drinkwater maximaal 0,04% van de voorlopige ADI bedraagt (EFSA, 2014).

4 Humaan-toxicologische informatie

4.1 Beoordelingen door het RIVM en andere instanties

Het RIVM heeft op verzoek van de Inspectie Leefomgeving en Transport (ILT) in 2017 een drinkwaterrichtwaarde voor TFA afgeleid (RIVM, 2017). Vanwege nieuwe studies is deze drinkwaterrichtwaarde opnieuw beoordeeld in 2021. Tevens is in de herbeoordeling meegenomen dat TFA valt onder de stofgroep van per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS). De enkelvoudige stof TFA is door EFSA (2014) beoordeeld vanwege het mogelijke voorkomen in voedsel als milieu-metaboliet van diverse bestrijdingsmiddelen. KWR Water Research Institute (2017) heeft een beknopte beoordeling uitgevoerd wegens het aantreffen van TFA in

oppervlaktewater en drinkwater. Recent heeft UBA (2020) een gezondheidskundige norm afgeleid voor drinkwater op basis van een toxicologische studie uit 2019 uitgevoerd in opdracht van Solvay Fluor GmbH waarbij ratten gedurende 52-weeken via het drinkwater zijn blootgesteld aan TFA (d.w.z. het natriumzout).

Zoals al eerder beschreven valt TFA onder de per- en polyfluoralkylstoffen (PFAS). EFSA (2020) heeft een Tolereerbare Wekelijkse Inname (TWI) afgeleid voor PFAS in voedsel. RIVM heeft de TWI van EFSA gebruikt voor het afleiden van een drinkwaterrichtwaarde voor deze groep stoffen (RIVM, 2021a).

In tabel 3 staan de beschikbare humaan-toxicologische evaluaties door erkende nationale en internationale instanties van TFA en van de PFAS groep samengevat. In sectie 4.1.1 volgt een korte beschrijving van de beschikbare toxiciteitsdata voor de enkelvoudige stof TFA en in sectie 4.1.2 van de PFAS groep. Hierbij zal kort ingegaan worden op de in tabel 3 genoemde (inter)nationale beoordelingen.

Tabel 2. Beschikbare beoordelingen van de stof

Referentie beschikbare beoordeling	Waarde	Opmerking
<i>Gezondheidskundige normen voor TFA</i>		
EFSA (2014)	voorlopige ADI 50 µg/kg lg per dag	Basis NOAEL van 10 mg/kg lg per dag uit 90-dagen voerstudie met ratten (2007), gebaseerd op verhoogd levergewicht, in combinatie met hepatocellulaire hypertrofie door peroxisoomproliferatie, AF 200 (10 interspecies, 10 intraspecies, en 2 voor extrapolatie van semichronisch naar chronisch)
UBA (2020)	TDI 18 µg/kg lg per dag	Basis NOAEL van 1,8 mg/kg lg per dag uit 52-weeken drinkwaterstudie in ratten (2019), gebaseerd op leverschade op basis van verhoogd ALT, AF 100 (10 interspecies, 10 intraspecies)
<i>Gezondheidskundige norm voor de PFAS groep</i>		

EFSA (2020)	TWI 4,4 ng/kg lg per week voor de som van vier specifieke PFAS samen: PFOS, PFOA, PFNA en PFHxS.	Basis bloedserumspiegel van 17,5 ng/mL bloedserum voor de som van vier PFAS in kinderen die blootgesteld zijn via borstvoeding gedurende 1 jaar. 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 voedsel hebben onder de TWI, hun moedermelk voldoende lage concentraties van de vier PFAS bevat, zonder dat het bloedserum van borstgevoede kinderen de kritische waarde voor immuneeffecten bereikt.
RIVM (2021a)	Drinkwaterrichtwaarde voor de index stof PFOA 4,4 ng/L gebaseerd op TWI van EFSA (2020)	Zie EFSA (2020), met een allocatiefactor van 20%, waterconsumptie van 2 L/dag en gemiddeld lichaamsgewicht van 70 kg.

4.1.1 *Relevante toxicologische informatie en beschikbare orale gezondheidskundige normen voor TFA*

TFA is een afbraakproduct van diverse bestrijdingsmiddelen. Naar aanleiding van een eerdere beoordeling van het bestrijdingsmiddel 'saflufenacil' heeft EFSA in 2014 een beoordeling uitgevoerd voor TFA als de aangetoonde milieumetabooliet van dit bestrijdingsmiddel, waarvan residuen aanwezig kunnen zijn in groente, fruit en bepaalde andere voedingsmiddelen (EFSA, 2014). Het voor TFA beoordeelde toxicologische dossier bestond uit acute, subacute en semichronische orale studies in ratten, enkele *in vitro* genotoxiciteitsstudies en een onvolledig gerapporteerde ontwikkelingstoxiciteitsstudie in ratten. De resultaten van deze studies zijn summier gerapporteerd in EFSA (2014). EFSA concludeert dat de beschikbare informatie aangeeft dat TFA (d.w.z. het natriumzout) niet genotoxisch is en niet toxisch voor de ontwikkeling van de ongeboren vrucht op basis van een niet volledig te beoordelen ontwikkelingstoxiciteitsstudie in ratten. In studies met herhaalde blootstelling is de lever het doelorgaan met als gerapporteerde effecten verhoogd levergewicht, in combinatie met hepatocellulaire hypertrofie door peroxisoomproliferatie, maar daarnaast ook leverschade (necrose en verhoogd ALT (alanine-aminotransferase)). In de 90-dagenstudie was de NOAEL 10 mg/kg lg/dag in mannetjesratten (12 mg/kg lg/dag in vrouwtjes). Op basis van de NOAEL van 10 mg/kg lg/dag heeft EFSA een voorlopige Aanvaardbare Dagelijkse Inname (ADI) voorgesteld van 0,05 mg/kg lg/dag (assessmentfactoren: 10 voor interspecies-, 10 voor

intraspeciesvariatie, en 2 voor extrapolatie van semichronisch naar chronisch).

In EFSA (2014) wordt de relevantie beoordeeld van de corrosieve eigenschappen van TFA (als sterk zuur) in het maagdarmkanaal na mogelijke blootstelling aan TFA-residuen via voedsel. Gezien de pH-waarden van voedsel in het maagdarmkanaal zal TFA niet voorkomen als vrij zuur maar in de vorm van het zout. Het is ook onwaarschijnlijk dat de concentraties waarin TFA aanwezig is, van invloed is op de pH van het voedsel.

De conclusie was dat de sterke irriterende werking van het zuur bij hoge concentraties naar verwachting geen rol speelt bij blootstelling aan TFA-residuen via voedsel.

Recent heeft UBA (2020) een toelaatbare dagelijkse inname (TDI) afgeleid voor TFA gebaseerd op een 52-weken drinkwaterstudie met ratten uit 2019. In deze studie werd TFA (d.w.z. het natriumzout) toegediend in doseringen van 0 ppm, 30 ppm, 120 ppm en 600 ppm. Uit deze drinkwaterstudie leidt UBA een NOAEL af van 30 ppm (1,8 mg/kg lg/dag). Het kritische effect was leverschade op basis van verhoogd ALT. UBA (2020) vermeldt niet of er in de onderliggende studie histopathologie is uitgevoerd op de lever en of er effecten zijn gevonden. UBA leidt op basis van de NOAEL van 1,8 mg/kg lg per dag een TDI af van 0,018 mg/kg lg per dag door toepassing van een overall assessmentfactor van 100 (10 voor interspecies- en 10 voor intraspeciesvariaties). Opgemerkt wordt dat het effect op ALT zeer zwak lijkt (zie Bijlage 3).

De resultaten van de nieuwe studie worden zeer beperkt beschreven door UBA (2020). Ook de resultaten van de kritische studie in EFSA (2014) zijn summier gerapporteerd. Gezien de wetenschappelijke ontwikkelingen rond de groep van PFAS is voor de huidige afleiding van een drinkwaterrichtwaarde besloten om de kritische studies te evalueren. Beide originele studierapporten zijn opgevraagd om een BMDL (ondergrens van het 90% betrouwbaarheidsinterval van de Benchmark Dose) af te kunnen leiden. De BMDL wordt afgeleid met behulp van dosis-responsanalyse. De BMDL markeert een bekende effectgrootte waar de NOAEL niet gerelateerd is aan enige effectgrootte. Onder andere om deze redenen is de BMDL vanuit statistisch en toxicologisch oogpunt een informatievere maat dan de NOAEL. De 'Lower Limit' betekent dat de BMD (de werkelijke dosis die deze effectgrootte veroorzaakt) met 95% zekerheid hoger is dan de berekende BMDL.

De gezamenlijke analyse van verschillende aan lever gerelateerde eindpunten gerapporteerd op dag 90 van zowel de uitgangsstudie van EFSA (2014) als van UBA (2020) laten geen significant dosis-respons effect zien op ALT, AST, ALP, absoluut levergewicht in het toegepaste doseringsbereik. Een overtuigend dosis-respons effect is aanwezig op totaal bilirubine (op dag 90) en op relatief levergewicht. Voor details van de afleiding zie Bijlage 2.

De keuze van UBA (2020) om verhoogd ALT als kritisch effect te kiezen (waarop de NOAEL van 1,8 mg/kg lg per dag is gebaseerd) kan niet onderbouwd worden met de door ons uitgevoerde dosis-response analyse. Voor ALT is eerder al een benchmark response (BMR) van 30% (dus BMDL30) ten opzichte van de achtergrond aangehouden, omdat die parameter binnen individuen die niet zijn blootgesteld al behoorlijk kunnen fluctueren over de tijd (Woutersen et al. 2001). De BMD analyse van de ALT data laat op verschillende tijdstippen (90 dagen en 1 jaar) geen significante dosis-respons effect zien op ALT (Bijlage 2 en 3).

4.1.2

Gezondheidskundige risicogrens voor de PFAS groep

EFSA (2020) heeft een TWI voor de som van vier PFAS, namelijk perfluorooctaansulfonzuur (PFOS), perfluorooctaanzuur (PFOA), perfluornonaanzuur (PFNA) en perfluorhexaansulfonzuur (PFHxS) afgeleid van 4,4 ng/kg lg per week. Het uitgangspunt van deze TWI is een bloedserumspiegel van 17,5 ng voor de som van deze 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 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 (g/L) van het kind even potent zijn in het veroorzaken van immuneeffecten. Echter, er is alleen een associatie tussen PFOA en het effect op het immuunsysteem gevonden. EFSA neemt aan dat dit effect mogelijk ook door de andere drie PFAS veroorzaakt kan worden.

De wens om rekening te houden met cumulatieve blootstelling aan PFAS wordt zowel in Nederland als in Europa uitgesproken^{1,2}. RIVM (2021a) doet een voorstel voor een drinkwaterrichtwaarde voor PFAS op basis van de EFSA TWI. De EFSA TWI is de meest recente Europees breed afgeleide grenswaarde voor voedsel en drinkwater, die verder niet ter discussie zal worden gesteld in het huidige document. Voor een evaluatie van de kwaliteit van de EFSA TWI zie RIVM (2020a) en RIVM (2020b). De door RIVM voorgestelde drinkwaterrichtwaarde is uitgedrukt in PFOA-equivalenten. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de zogenoemde relatieve potentie factoren (RPF's) voor de verschillende PFAS. Deze aanpak is gebaseerd op kennis over de relatieve toxiciteit van verschillende PFAS ten opzichte van PFOA. Hierdoor kan rekening gehouden worden met de aanname dat ook andere PFAS dan de vier PFAS van EFSA bijdragen aan de toxiciteit en met de verwachting dat de mate van giftigheid verschilt tussen PFAS. Daarbij is aangenomen dat de beschikbare RPF's afgeleid voor levereffecten in de rat ook toegepast kunnen worden op andere effecten en op mensen, aangezien EFSA (2020) 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 afgeleid voor levereffecten in de rat ook

¹ EU (2020). Herziening Europese Drinkwaterrichtlijn 2020, de door Europese Raad aangenomen versie: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-6230-2020-INIT/en/pdf>

² 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

toegepast kunnen worden, maar dat validatie van brede toepassing van de huidige RPF-waarden wenselijk is. Voor de afwegingen die zijn gemaakt om RPF's te gebruiken bij het beoordelen van PFAS mengsels, zie Bijlage 5 of de betreffende RIVM notitie (RIVM, 2021b). Met de standaard berekeningsmethode uitgaande van een lichaamsgewicht van 70 kg, een consumptie van 2 liter water per dag en een bijdrage van drinkwater aan de opvulling van de EFSA TWI van 20%, resulteert dit in een drinkwaterrichtwaarde van 4,4 ng/L PFOA-equivalenten.

4.2 Evaluatie TFA als onderdeel van de PFAS

Verschillende PFAS veroorzaken een scala aan overeenkomstige effecten, waaronder lever-, ontwikkelings- en immuuneffecten (ATSDR, 2021).

Met betrekking tot levereffecten gaat het om verstoring van het levermetabolisme, wat in humane studies o.a. leidt tot toename van serumenzymconcentraties (o.a. ALT, AST) (ATSDR, 2021). Daarnaast is een verlaging van de serumbilirubineconcentratie ook een van de levereffecten die in epidemiologische studies wordt geassocieerd met blootstelling aan PFAS (PFOA, PFOS, PFHxS) (ATSDR, 2021). Deze en aanvullende levereffecten worden ook waargenomen in dierstudies (ATSDR, 2021; Bil et al., 2021; Fenton et al., 2021; Kirk et al., 2021). Aanwijzingen voor een afnemende trend in bilirubine zijn te vinden voor vier (Butenhoff et al., 2012; Loveless et al., 2009; Hirata et al., 2015; Haas, 2009) van de 16 PFAS in de studies die eerder zijn gebruikt om de relatieve potenties van PFAS te bepalen (Bil et al., 2021). In een aantal studies (Lieder et al., 2009; Butenhoff et al., 2009; Seacat et al., 2003; Takahashi et al., 2014; Hirata et al., 2015; Ladics et al., 2008; Gordon et al., 2011) worden de resultaten van bilirubine niet gerapporteerd omdat er volgens de auteurs bij pairwise comparison van de responses in de verschillende dosisgroepen met de controle geen statistisch significant verschil worden gezien, wat uiteraard niet hoeft te betekenen dat er geen trend aanwezig is (Slob, 2014). Van de overige PFAS is bilirubine niet gemeten in de betreffende studie (1x), lijkt er geen trend te zijn (2x) of zijn er aanwijzingen dat er een toenemende trend is (2x). De mogelijke trends in bilirubineconcentratie veroorzaakt door PFAS zijn niet systematisch onderzocht in de beschikbare literatuur, maar bovenstaande bevindingen geven een indicatie dat afnemende trends in bilirubineconcentratie ten gevolge van blootstelling aan PFAS een mogelijk algemeen PFAS effect is.

Er wordt gesuggereerd dat activatie van de peroxisome proliferator-activated receptor-alpha (PPAR α) een rol speelt bij effecten van PFAS geobserveerd in dierstudies. De relevantie voor humane gezondheidseffecten van PPAR α gerelateerde effecten worden in twijfel getrokken (ATSDR, 2021; Corton et al., 2018). Er zijn echter ook aanwijzingen dat andere processen (bijv. cytotoxiciteit) en humaan relevante nucleaire receptoren (bijv. PPAR γ en constitutive androstane receptor (CAR)) een rol spelen bij het veroorzaken van effecten op de lever (ATSDR, 2021; Bjork et al., 2011; Evans et al., 2020). De mechanismen onderliggend aan de lever-, ontwikkelings- en immuuneffecten van PFAS zijn nog niet opgehelderd (Fenton et al., 2021). Dit neemt niet weg dat de verschillende PFAS als groep kunnen

worden beoordeeld. De PFAS veroorzaken namelijk effecten op hetzelfde eindpunt en hun dosis-respons curves hebben dezelfde vorm (ATSDR, 2021; EFSA, 2020; Bil et al., 2021). De dosis-response curves van de verschillende PFAS verschuiven wel in horizontale richting, met andere woorden hun potenties verschillen. Deze parallelle dosis-response curves geven een indicatie dat de stoffen vergelijkbare effecten veroorzaken en dat hun gecombineerde effect kan worden geschat op basis van dosis additie, mits rekening wordt gehouden met de verschillen in potentie (Bosgra et al., 2009; Bil et al., 2021, Slob and Setzer, 2014).

Evenals de andere PFAS waar eerder al potenties van werden geschat, veroorzaakt TFA een verhoging van het relatieve levergewicht. Ook veroorzaakt TFA in dierexperimenten een verlaging van de bilirubinespiegel (zie sectie 4.1.1 en Bijlage 2). Gezien de soortgelijke effecten tussen perfluoralkylzuren (PFAA's; zoals PFOA en PFOS, maar ook PFAA's met langere of kortere ketens) en TFA is het niet uit te sluiten dat ook TFA bijdraagt aan de (toxicologische) effecten van de PFAS stofgroep. De mate van de bijdrage aan het effect is afhankelijk van de potentie van de andere PFAS.

De effecten op relatief levergewicht van TFA treden pas op bij hogere doseringen ten opzichte van de meeste andere PFAS (Fig 1 en 2). De overeenkomstige effecten en de parallelle curves (Fig 1 en 2) van TFA en de andere PFAS geven aan dat hun gecombineerde effect kan worden geschat op basis van dosis additie. Daarbij moet wel rekening worden gehouden met de (lagere) potentie van TFA van 0,002 (90% betrouwbaarheidsinterval: 0,0017-0,0031) ten opzichte van de index stof PFOA (zie Bijlage 4). Voor TFA zijn geen toxicologische studies bekend waarbij gekeken is naar effecten op het immuunsysteem. Daardoor kan immuuntoxiciteit bij lagere blootstellingen niet worden uitgesloten.

Voor het afleiden van de potentie van TFA zijn de relatieve levergewichtdata gebruikt uit de 90-dagen rattenstudie van Bayer (2007), samen met de data van de andere 16 PFAS beschreven in Bil et al. (2021). Om de invloed van de proefopzet op de verkregen potentie te beperken, is enkel gebruik gemaakt van data van mannetjes ratten uit orale, subchronische studies. Zoals beschreven in Bil et al. (2021) is gekozen voor mannetjes omdat deze gevoeliger blijken voor PFAS geïnduceerde lever effecten dan vrouwtjes. Door deze verschillen is het niet mogelijk om de RPF's te baseren op de gezamenlijke analyse van data van beide seksen. Bovendien zijn vanwege de lagere gevoeligheid voor een aantal PFAS de trends in de uitgevoerde studies onvoldoende sterk om betrouwbare RPF's af te leiden. NB, dit neemt niet weg dat verondersteld kan worden dat de RPF's verkregen uit de data van mannetjes ook gelden voor vrouwtjes. De effecten van de verschillende PFAS treden weliswaar pas op bij hogere doses in vrouwtjes vergeleken met mannetjes, maar dat betekent niet perse dat de potenties van de individuele PFAS verschillen tussen mannetjes en vrouwtjes.

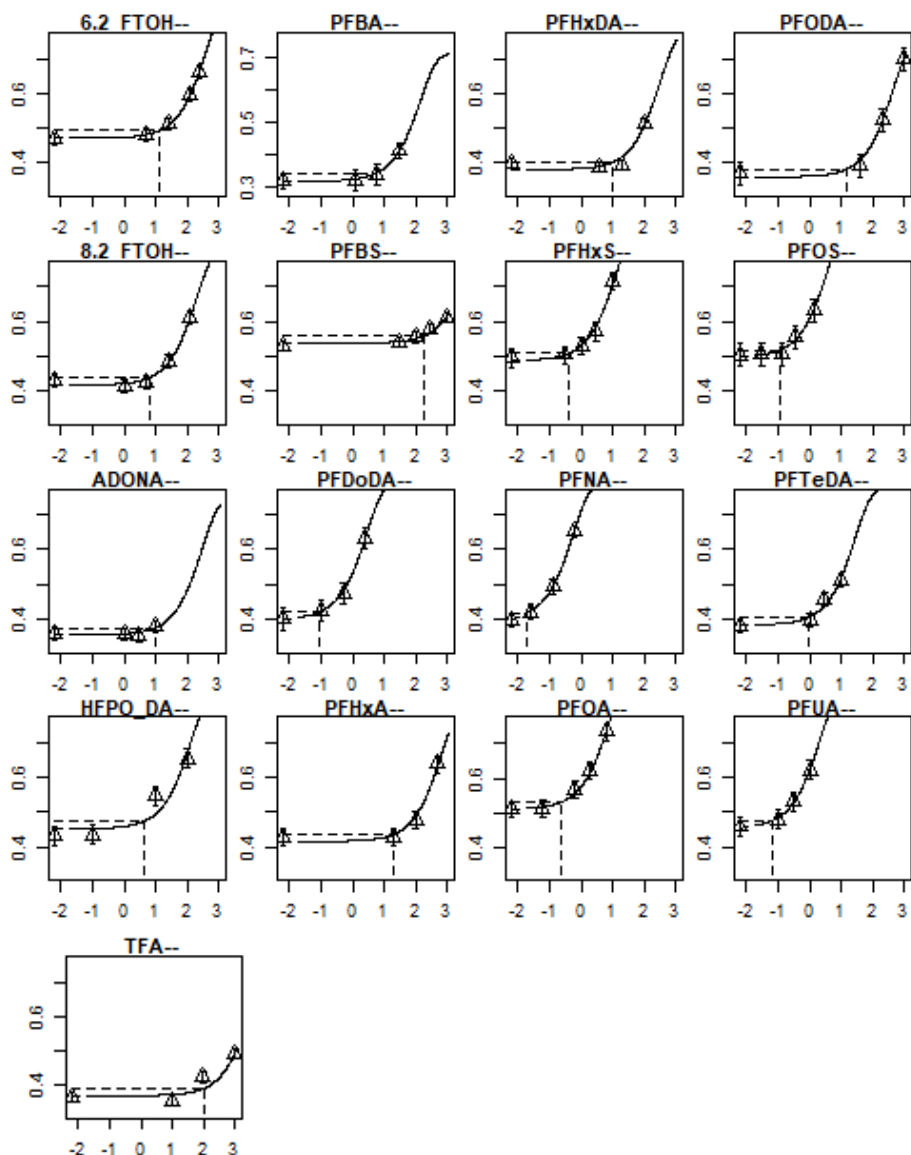
Voor een beschrijving van de methode en de resultaten van de analyse, zie Bijlage 4.

De huidige drinkwaterrichtwaarde voor de index stof PFOA is 4,4 ng/L (RIVM, 2021a), waarin een allocatiefactor van 20% reeds is verwerkt. Deze drinkwaterrichtwaarde gedeeld door de potentie van TFA levert de drinkwaterrichtwaarde op, die alleen geldt als er alléén TFA in het betreffende monster aanwezig is:

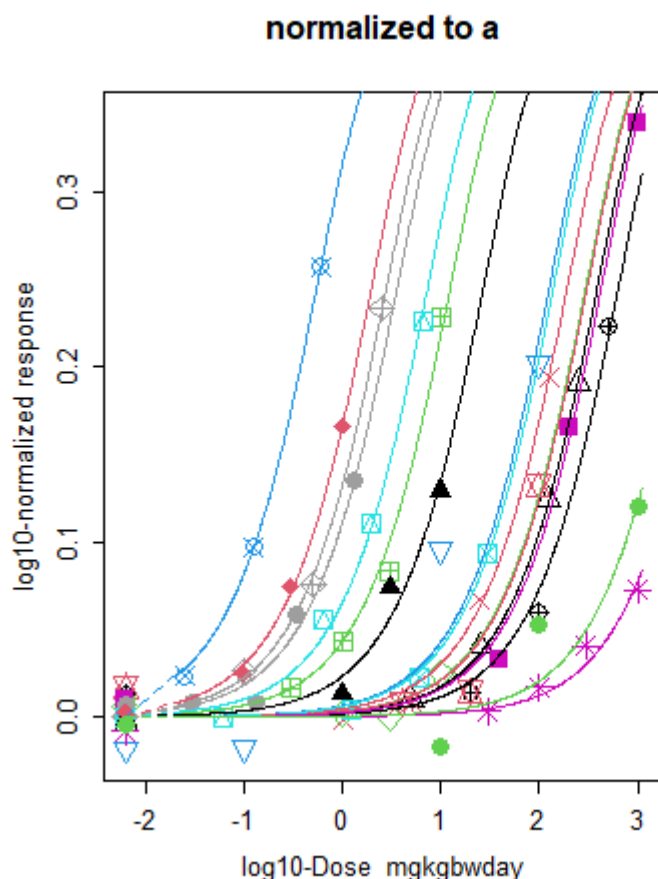
Berekening richtwaarde in geval dat alléén TFA in het water aanwezig is:

$$\frac{\text{Drinkwaterrichtwaarde PFOA} (= 4,4 \text{ ng.L}^{-1})}{\text{Potentiefactor TFA} (= 0,002)} = 2200 \text{ ng.L}^{-1}$$

Als er meerdere PFAS (incl. TFA) worden gemeten in het water, dienen de concentraties te worden opgeteld na correctie voor de potentie (zie RIVM, 2021b). De gesommeerde concentratie PFOA-equivalenten kan vervolgens worden vergeleken met de PFOA drinkwaterrichtwaarde.



Figuur 1: Dosis-response curves van relatief levergewicht (mediaan en betrouwbaarheidsinterval) (y-as) tegen de \log_{10} -dosis (mg/kg lg/dag) (x-as) van 17 PFAS, inclusief TFA. De dosis-response curves hebben dezelfde vorm en geven een goede beschrijving van de data van elke PFAS.



Figuur 2: Dosis-response curves van relatief levergewicht (alleen medianen) (y-as) tegen de \log_{10} -dosis (mg/kg lg/dag) (x-as) van 17 PFAS, inclusief TFA. Dit zijn dezelfde data en curves als in figuur 1, maar relatief levergewichten zijn hier genormaliseerd naar achtergrond (met andere woorden, alle gegevens en curves worden gedeeld door hun corresponderende (gemodelleerde) achtergrondrespons). TFA is de één-na-minst potente stof, weergegeven door de groene cirkel en curve. Zie Bijlage 4 voor de volledige legenda van dit figuur.

5 Conclusies

Aangenomen wordt dat trifluorazijnzuur (TFA, CAS-nr. 76-05-1) bijdraagt aan het cumulatieve effect van PFAS. Met andere woorden, TFA wordt verondersteld dezelfde toxische werking te hebben als andere PFAS. De beschikbare studies met TFA wijzen op overeenkomstige levereffecten met andere PFAS. Voor andere PFAS is echter nog een

gevoeliger effect bekend waarop de (EFSA) TWI is gebaseerd, namelijk immunotoxiciteit. Studies met TFA waarin gekeken is naar immuun gerelateerde eindpunten zijn niet beschikbaar. Hierdoor is het niet uit te sluiten dat TFA, vanwege overeenkomstige molecuulstructuur, ook immunologische effecten kan veroorzaken bij een (veel) lagere dosis dan de dosis waarbij levereffecten optreden. De verkregen indicatieve drinkwaterrichtwaarde is dan ook lager dan eerder afgeleide waarden op basis van levereffecten (bijv. door UBA). Voor TFA wordt een indicatieve drinkwaterrichtwaarde afgeleid van 2200 ng/L. Deze indicatieve drinkwaterrichtwaarde is alleen van toepassing als er alleen TFA in het betreffende monster aanwezig is. Als er meerdere PFAS (incl. TFA) worden gemeten in een monster, dienen de concentraties te worden opgeteld na correctie voor de potentie (zie RIVM, 2021b). De gesommeerde concentratie PFOA equivalenten kan vervolgens worden vergeleken met de door RIVM voorgestelde PFOA drinkwaterrichtwaarde (RIVM, 2021a).

In onderstaande tabel wordt de afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde weergegeven.

Stof (Cas nr.)	indicatieve drinkwaterrichtwaarde
Trifluorazijnzuur (TFA, CAS-nr. 76-05-1)	2200 ng/L

Deze waarde is van toepassing als er alleen TFA en geen andere PFAS in het betreffende monster aanwezig is. Indien TFA onderdeel is van een PFAS-mengsel, is de RPF methode van toepassing (RIVM, 2021b) en dient de gesommeerde concentratie PFOA equivalenten vergeleken te worden met de door RIVM voorgestelde PFOA drinkwaterrichtwaarde (RIVM, 2021a).

6 Status van dit advies/disclaimer

Dit advies is opgesteld naar aanleiding van een vraag in de context van een vergunningverlening/ontheffingsaanvraag. Het advies is getoetst volgens de interne RIVM-kwaliteitsprocedures en getoetst door de Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht (WK normstelling water en lucht). De indicatieve drinkwaterrichtwaarde geldt als een advieswaarde voor het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat, dat verantwoordelijk is voor het vaststellen van normen.

Referenties

- ATSDR (2021). Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Released May 2021
- 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.
- Bjork JA, Butenhoff JL, Wallace KB (2011). Multiplicity of nuclear receptor activation by PFOA and PFOS in primary human and rodent hepatocytes. *Toxicology* 288:8–17.
- Bosgra S, van der Voet H, Boon PE, Slob W (2009). An integrated probabilistic framework for cumulative risk assessment of common mechanism chemicals in food: An example with organophosphorus pesticides. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 54(2), 124–33. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.03.004>
- Boutonnet JC, Bingham P, Calamari D et al. (1999). Environmental Risk Assessment of Trifluoroacetic Acid. *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*, 5: 1, 59-124.
- Butenhoff JL, Chang S-C, Ehresman DJ, York RG (2009). Evaluation of potential reproductive and developmental toxicity of Potassium Perfluorohexanesulfonate in Sprague Dawley rats. *Reprod Toxicol*. 27(3-4): 331-341.
- Butenhoff JL, Bjork JA, Chang SC, Ehresman DJ, Parker GA, Das K, Lau C, Lieder PH, van Otterdijk FM, Wallace KB (2012). Toxicological evaluation of Ammonium Perfluorobutyrate in rats: Twenty-eight-day and ninety-day oral gavage studies. *Reprod Toxicol*. 33(4):513-530.
- Corton JC, Peters JM, Klaunig JE (2018). The PPAR α -dependent rodent liver tumor response is not relevant to humans: addressing misconceptions. *Archives of toxicology* 92(1):83-119
- Creeden JF, Gordon DM, Stec DE, Hinds TD (2021). Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 320: E191–E207
- De Poorter, LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE (2015). Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- Dekkers S, Telman J, Rennen MAJ, Appel MJ, De Heer C (2006). Within-Animal Variation as an Indication of the Minimal Magnitude of the Critical Effect Size for Continuous Toxicological Parameters Applicable in the Benchmark Dose Approach. *Risk Analysis*, 26: 867-880. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00784.x>
- DET (2015) The potential dangers of TFA. Department of Energy Technology Sweden. <https://www.kth.se/en/itm/inst/energiteknik/forskning/ett/projekt/koIdmedier-med-lag-gwp/low-gwp-news/potentiella-faror-med-trifluorattiksyra-tfa-1.602615> (Geraadpleegd op 09-06-2017).
- ECHA (2021). REACH registratiedossier trifluorazijnzuur. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Last modified 21 January 2020. Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/5203/>, geraadpleegd 2-03-2021

- EFSA (2014). Reasoned opinion on the setting of MRLs for saflufenacil in various crops, considering the risk related to the metabolite trifluoroacetic acid (TFA). European Food Safety Authority. EFSA Journal 2014;12(2):3585.
- EFSA (2019). Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. EFSA J 17:5634.
- EFSA (2020). Opinion on the risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. EFSA Journal 18 (9): 6223.
- Evans N, Cardon M, Hartig P, Medlock-Kakaley E, Wilson V, Conley J, Gray LE (2020). In vitro binding of human and rat PPAR alpha, beta/delta, and gamma receptors to PFAS, fatty acids, and clofibrac acid. Toxicologist 174:3140.
- Fenton SE, Ducatman A, Boobis A, et al. (2021). Per- and Polyfluoroalkyl Substance toxicity and human health review: Current state of knowledge and strategies for informing future research. Environmental Toxicology and Chemistry 40(3):606-630 doi:10.1002/etc.4890
- Gordon SC (2011). Toxicological evaluation of Ammonium 4,8-dioxa-3h-perfluorononanoate, a new emulsifier to replace Ammonium Perfluorooctanoate in fluoropolymer manufacturing. Regul Toxicol Pharmacol. 59(1):64-80.
- Haas MC (2009). A 90-day oral (gavage) toxicity study of H-28548 in rats with a 28-day recovery. DuPont-17751-1026. Final Report. E.I. du Pont de Nemours and Company, Wilmington, DE.
- Hirata-Koizumi M, Fujii S, Hina K, Matsumoto M, Takahashi M, Ono A, Hirose AJEt (2015). Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of long-chain perfluoroalkyl carboxylic acids in rats: Perfluorohexadecanoic acid and Perfluorotetradecanoic acid. Fundam Toxicol Sci. 2(4):177-190.
- Kirk AB, Michelsen-Correa S, Rosen C, Martin CF, Blumberg B (2021). PFAS and Potential Adverse Effects on Bone and Adipose Tissue Through Interactions With PPARγ. Endocrinology 162(12):bqab194
- KWR (2017). Toxiciteit Trifluoroazijnzuur (TFA). KWR Watercycle Research Institute. Memo d.d. 13 januari 2017.
- Ladics GS, Kennedy GL, O'Connor J, Everds N, Malley LA, Frame SR, Gannon S, Jung R, Roth T, Iwai H et al. (2008). 90-day oral gavage toxicity study of 8-2 fluorotelomer alcohol in rats. Drug Chem Toxicol. 31(2):189-216.
- Lieder PH, York RG, Hakes DC, Chang SC, Butenhoff JL (2009). A two-generation oral gavage reproduction study with Potassium Perfluorobutanesulfonate (K+PFBS) in Sprague Dawley rats. Toxicol. 259(1-2):33-45.
- Loveless SE, Slezak B, Serex T, Lewis J, Mukerji P, O'Connor JC, Donner EM, Frame SR, Korzeniowski SH, Buck RC (2009). Toxicological evaluation of Sodium Perfluorohexanoate. Toxicol. 264(1-2):32-44.
- OECD (2021). Reconciling terminology of the universe of per- and polyfluoroalkyl substances: recommendations and practical guidance. OECD Series on Risk Management, No. 61. OECD Publishing, Paris.
- RIVM (2017). Afleiden drinkwaterrichtwaarde voor trifluoroazijnzuur (TFA, CAS nr. 76-05-1). RIVM-VPZ advies 14434A00 (Niet gepubliceerd).

- RIVM (2020a). Notitie: definitieve EFSA-opinie PFAS – wetenschappelijke overwegingen voor RIVM besluitvorming over EFSA-TWI. Beschikbaar via:
<https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-01/RIVM%20expert%20notitie%20EFSA-TWI%20PFAS%20%20beveiligd.pdf>
- RIVM (2020b). Conclusie RIVM gebruik EFSA-TWI PFAS. Beschikbaar via: <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-01/RIVM%20expert%20notitie%20EFSA-TWI%20PFAS%20%20beveiligd.pdf>
- RIVM (2021a). Analyse bijdrage drinkwater en voedsel aan blootstelling EFSA-4 PFAS in Nederland en advies drinkwaterrichtwaarde. Beschikbaar via:
<https://www.rijksoverheid.nl/documenten/rapporten/2021/05/03/analyse-bijdrage-drinkwater-en-voedsel-aan-blootstelling-efsa-4-pfas-in-nederland-en-advies-drinkwaterrichtwaarde>
- RIVM (2021b). Notitie implementatie van de EFSA som-TWI PFAS RIVM – Finaal 7 april 2021. <https://www.rivm.nl/documenten/notitie-implementatie-van-efsa-som-twi-pfas>
- RIWA-Rijn (2021). Jaarrapportage 2020 De Rijn. Beschikbaar via:
<https://www.riwa-rijn.org/wp-content/uploads/2021/09/IDF2623-RIWA-RIJN-jaarrapport-NL-2020-digitaal.pdf>
- Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Clemen LA, Eldridge SR, Elcombe CR, Butenhoff JL (2003). Sub-chronic dietary toxicity of Potassium Perfluorooctanesulfonate in rats. *Toxicol.* 183(1-3):117-131.
- Slob W (2002). Dose-response modeling of continuous endpoints. *Toxicol Sci.* 66:298-312.
- Slob W (2014). "Benchmark dose and the three Rs. Part I. Getting more information from the same number of animals." *Crit Rev Toxicol* 44(7): 557-567.
- Slob W and Setzer RW (2014). Shape and steepness of toxicological dose-response relationships of continuous endpoints. *Crit Rev Toxicol* 44, 270-297. <https://doi.org/10.3109/10408444.2013.853726>.
- Solomon KR, Velders GJM, Wilson SR, Madronich S, Longstreth J, Aucamp PJ, Bornmang JF (2016). Sources, fates, toxicity, and risks of trifluoroacetic acid and its salts: Relevance to substances regulated under the Montreal and Kyoto Protocols. *Journal of Toxicology and Environmental Health, PART B*, 289-304.
- Takahashi M, Ishida S, Hirata-Koizumi M, Ono A, Hirose A (2014). Repeated dose and reproductive/developmental toxicity of Perfluoroundecanoic acid in rats. *J Toxicol Sci.* 39(1):97-108.
- UBA (2020) Umwelt Bundesamt (UBA). Ableitung eines gesundheitlichen Leitwertes für Trifluoressigsäure (TFA). beschikbaar via https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/421/dokument/ableitung_eines_gesundheitlichen_leitwertes_fuer_trifluoresigsaeure_fuer_uba-homepage.pdf
- Woutersen RA, Jonker D, Stevenson H, te Biesebeek JD, Slob W (2001). The benchmark approach applied to a 28-day toxicity study with Rhodorsil Silane in rats: the impact of increasing the number of dose groups. *Food and Chemical Toxicology*, 39:7, 697-707.
[https://doi.org/10.1016/S0278-6915\(01\)00015-1](https://doi.org/10.1016/S0278-6915(01)00015-1).

Bijlage 1. Afkortingen

ADI	Aanvaardbare Dagelijkse Inname
AF	Assessment Factor
ALP	Alkalische fosfatase
ALT	Alanine-aminotransferase
AST	Aspartaat-aminotransferase
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose Lower Limit
BMR	Benchmark Response
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
ED50	Mediane effect(ieve) dosis
MTR	Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PFAS	Per- en polyfluoralkylstof
PFHxS	Perfluorhexaansulfonzuur
PFOA	perfluorocataanzuur
PFOA	perfluorocataansulfonzuur
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemical (Verordening EU 1907/2006)
TBIL	Totaal bilirubine (conjugated and unconjugated)
TDI	Toelaatbare Dagelijkse Inname
TWI	Tolereerbare Wekelijkse Inname
TFA	trifluorazijnzuur
VR	Verwaarloosbaar Risiconiveau
WK-nwl	Wetenschappelijke Klankbordgroep normstelling water en lucht

Bijlage 2. Samenvatting van de resultaten van de dosis-respons analyse van geselecteerde (lever)effecten

Uit de dosis-responsanalyse van de 52-weken studie blijkt dat de effecten op de lever na 90 dagen niet verslechteren. Blootstelling aan TFA lijkt te resulteren in een constant effect op de lever, onafhankelijk van de blootstellingsduur (tenminste voor ≥ 90 -dagen). Om die reden is gekozen om de BMDL af te leiden uit de resultaten na 90 dagen en na 52 weken, waarbij data uit beide studies gecombineerd worden. Het voordeel van deze gezamenlijke analyse is dat door het groter totaal aantal dieren en de grotere dosis-range een betrouwbare BMDL kan worden afgeleid. Data van verschillende (lever)effecten gerapporteerd op dag 90 van zowel de 90-dagen als de 52-weken studie zijn geanalyseerd: ALT, aspartaat-aminotransferase (AST), totaal bilirubine (TBIL), alkalische fosfatase (ALP). Ook zijn de absolute en relatieve levergewichten na 90 dagen en 52 weken geanalyseerd.

TFA gerelateerde histopathologische levereffecten (hypertrofie en necrotische focus) werden gevonden in de 90-dagen studie bij ~ 100 en ~ 1000 mg/kg lg/dag, maar niet in de daaronder liggende dosisgroep van ~ 10 mg/kg lg/dag. In de 52-weken studie werden geen noemenswaardige histopathologische effecten gescoord. In deze studie is de hoogste dosis in mannetjes ~ 40 mg/kg lg/dag, wat wellicht net als in de 90-dagen studie te weinig is om pathologische effecten te veroorzaken.

De BMD-methode definieert vooraf een specifieke relatieve effectgrootte, de benchmark response (BMR), en schat de dosis (BMD) die bij het specifieke effect hoort. Voor ALT en AST is eerder al een BMR van 30% (dus BMDL30) ten opzichte van de achtergrond aangehouden, omdat die parameters binnen individuen die niet zijn blootgesteld al behoorlijk kunnen fluctueren over de tijd (Woutersen et al., 2001). Een toename of afname tot 30% past binnen de normale homeostase. Bij grotere afwijkingen wordt verondersteld dat deze duiden op een schadelijk effect. Omdat de variatie binnen individuen van de parameters ALP en TBIL niet onder doet voor die van ALT en AST (Dekkers et al., 2006), wordt ook voor ALP en TBIL een BMR van 30% (dus BMDL30) aangehouden. Voor absoluut en relatief levergewicht is een BMR van 5% verandering ten opzichte van de achtergrond aangehouden, dus BMDL05.

Door hun opeenvolgende doseringen vullen beide onderzoeken elkaar aan (voor mannetjes 10, 98 en 1040 mg/kg per dag in studie uit 2007 en 1,8; 7,6 en 37,8 mg/kg per dag in studie uit 2019). De gezamenlijke resultaten laten geen significant dosis-respons effect zien op ALT, AST, ALP, absoluut levergewicht in het toegepaste doseringsbereik. Een overtuigend dosis-respons effect is aanwezig op totaal bilirubine (op dag 90) en op relatief levergewicht. TFA veroorzaakt een verlaging in TBIL. Een verlaging van bilirubine wordt als nadelig effect gezien, omdat lage bilirubinespiegels een belangrijke rol lijken te spelen in de pathofysiologie van ziekten zoals leververvetting, metabole disfunctie (obesitas en diabetes type 2) en vasculaire aandoeningen (Creeden et

al., 2021). Het effect op TBIL resulteert in een BMDL30 van 5,2 mg/kg per dag.

In het geval van binaire of dichotome eindpunten is de ED50 (mediane effectieve dosis) een juiste maat als uitgangspunt zoals hypertrofie en mannelijke necrotische focus. De ED50 is namelijk de dosis waarbij het gemiddelde individu (mens of dier) in het experiment het effect krijgt. Bij analyse van de hypertrofiegegevens en mannelijke necrotische focusgegevens van de studie uit 2007 is een ED50 van respectievelijk 77 en 70 mg/kg Ig/dag berekend.

endpoint	subgroup	BMR (%)*	BMDL (mg/kg bw/day)	BMDU (mg/kg bw/day)
ALT	No dose-response			
AST	No dose-response			
TBIL	Males Bayer2007	30	5.2	29
	Females Bayer2007	30	11	62
	Males Solvay2019	30	20	36
	Females Solvay2019	30	47	85
ALP	No dose-response			
Abs LW	No dose-response			
Rel LW	Males Bayer2007	5	11	60
	Females Bayer2007	5	23	110
	Males Solvay2019	5	27	>1000
	Females Solvay2019	5	17	>1000
	Males Bayer2007	10	34	100
	Females Bayer2007	10	67	220
	Males Solvay2019	10	65	>1000
	Females Solvay2019	10	51	>1000

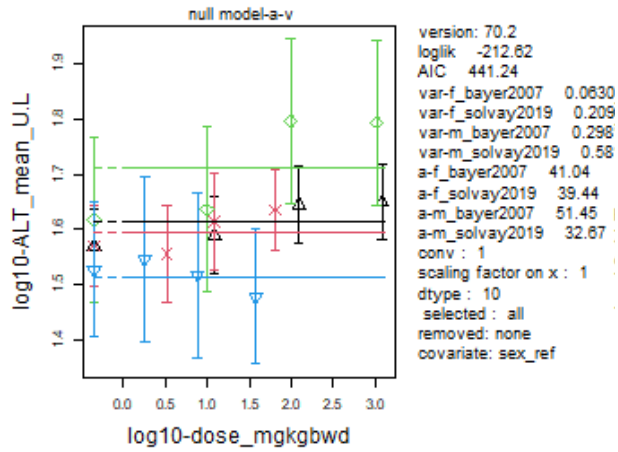
* % change compared to background

endpoint	subgroup	BMR	BMDL (mg/kg bw/day)	BMDU (mg/kg bw/day)
Liver hypertrophy	Males Bayer2007	ED50	77	130
	Females Bayer2007	ED50	230	1100
Necrotic focus (liver)	Males Bayer2007	ED50	69	1100

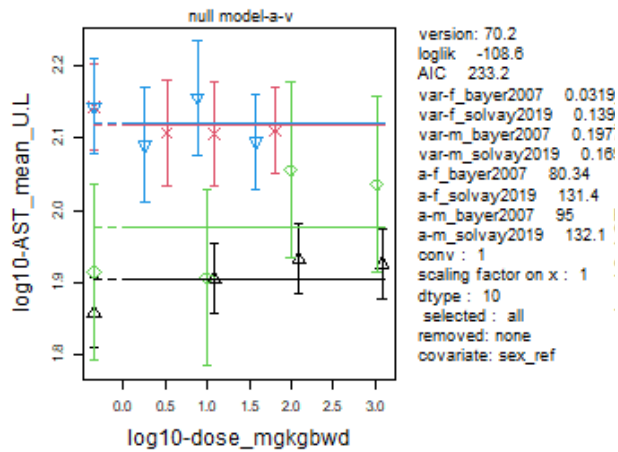
In all figures below with four colours and symbols these relate to the following subgroups:

colour	mark	subgroup
black	upward triangle	females_bayer2007
red	cross	females_solvay2019
green	diamond	males_bayer2007
blue	downward triangle	males_solvay2019

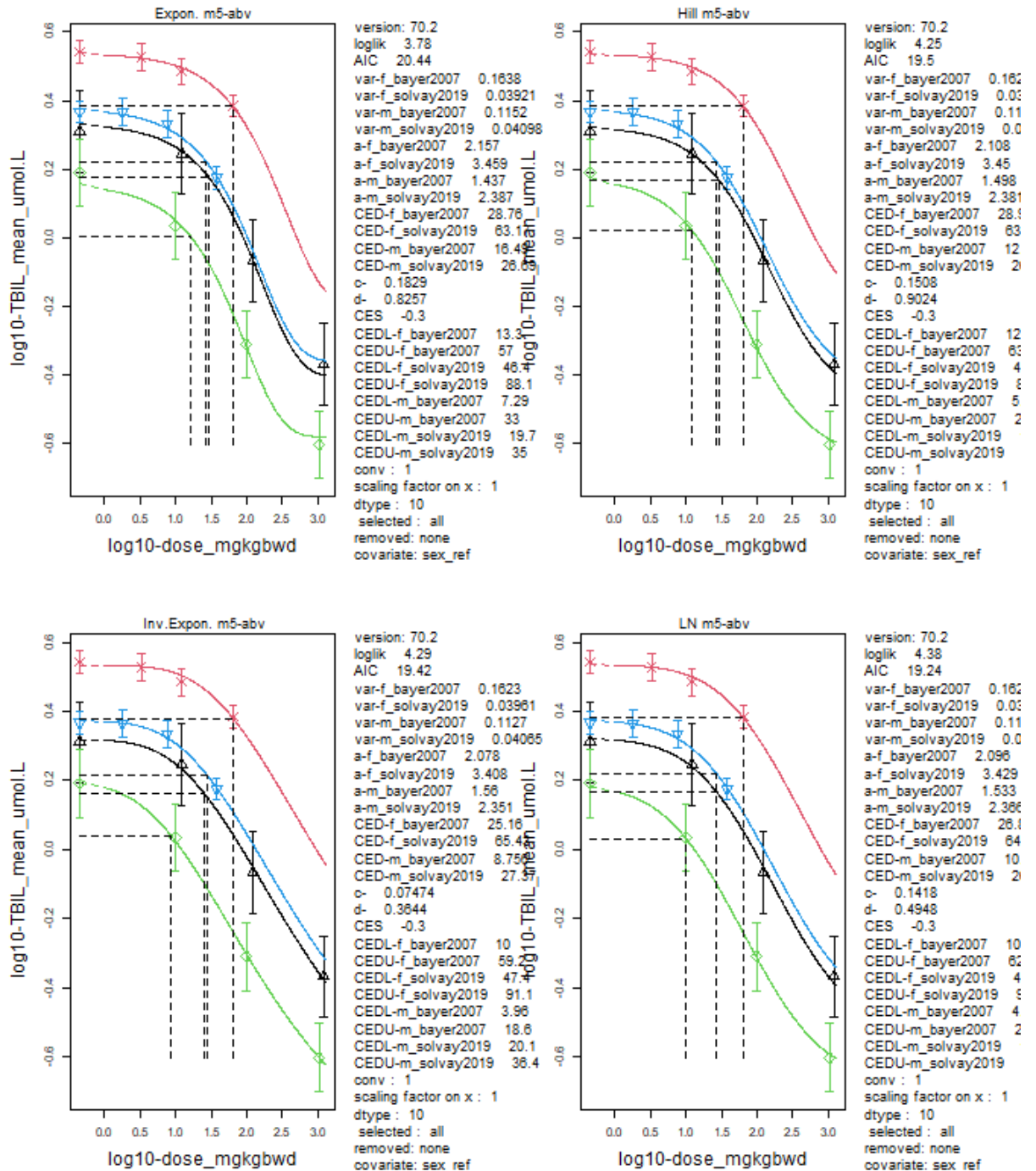
ALT



AST



TBIL

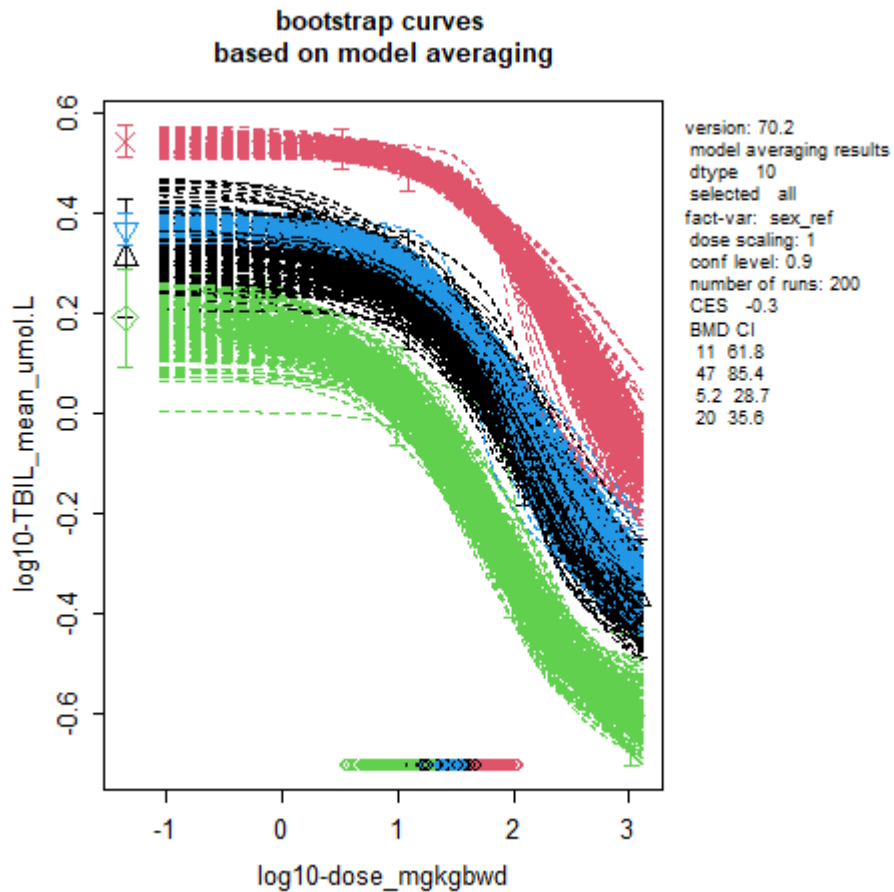


The weights used in model averaging are:

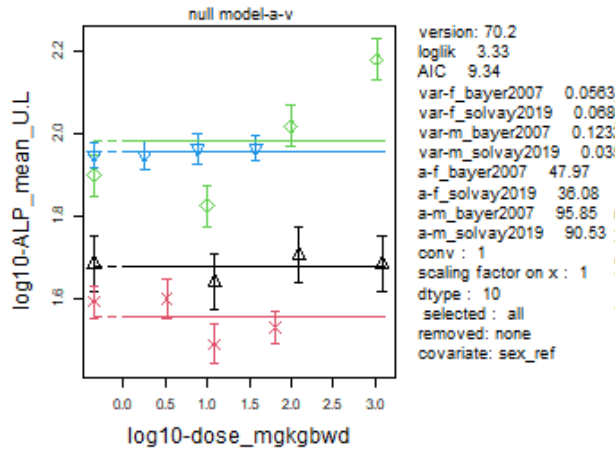
model	weight
EXP	0.1643
HILL	0.2628
INVEXP	0.2736
LOGN	0.2993

The model-average BMD confidence interval is:

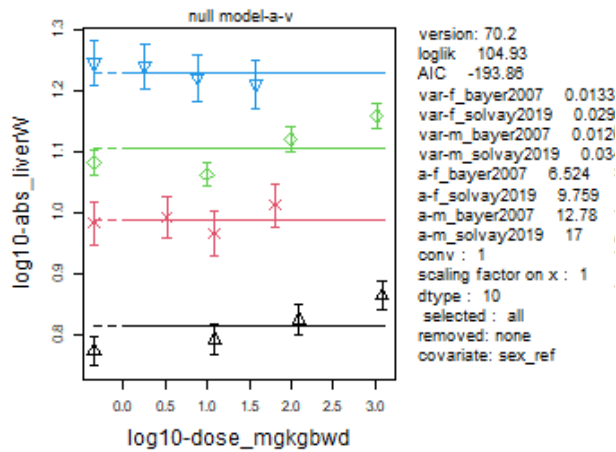
Subgroup	BMDlower.ma	BMDupper.ma
f_bayer2007	10.70	61.8
f_solvay2019	47.10	85.4
m_bayer2007	5.24	28.7
m_solvay2019	20.30	35.6



ALP



ABS LW

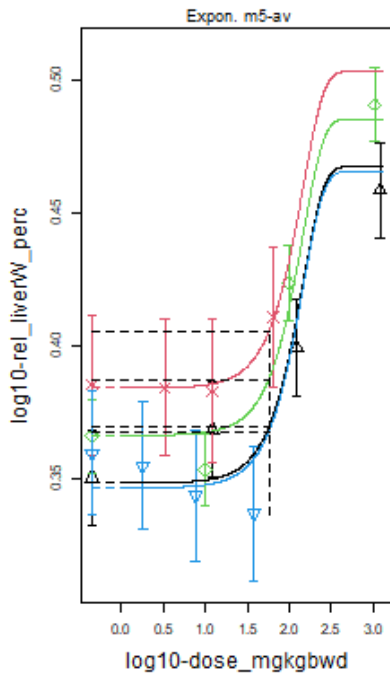


REL LW

Relative liver weight, BMR = 5%

The weights used in model averaging are:

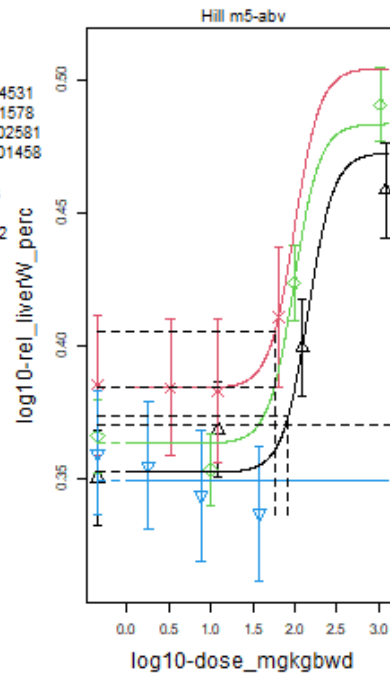
model	weight
EXP	0.1126
HILL	0.1802
INVEXP	0.4614
LOGN	0.2457



```

version: 70.2
loglik 210.69
AIC -399.38
var-f_bayer2007 0.004531
var-f_solway2019 0.01578
var-m_bayer2007 0.002581
var-m_solway2019 0.01458
a-f_bayer2007 2.232
a-f_solway2019 2.423
a-m_bayer2007 2.326
a-m_solway2019 2.222
CED- 57.05
c- 1.316
d- 1.739
CES 0.05
CEDL 35.6
CEDU 76.6
conv : 1
scaling factor on x : 1
dtype : 10
selected : all
removed : none
covariate : sex_ref

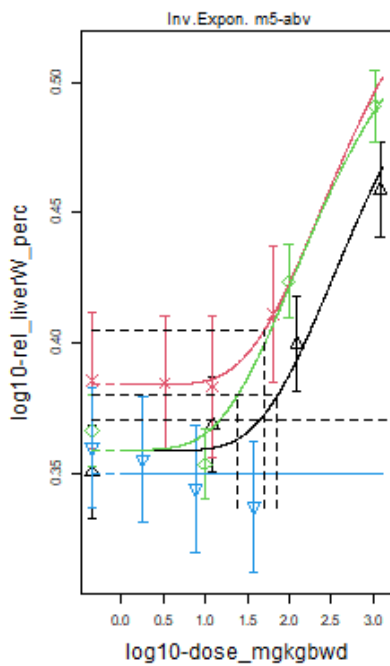
```



```

version: 70.2
loglik 214.16
AIC -400.32
var-f_bayer2007 0.004
var-f_solway2019 0.01
var-m_bayer2007 0.00
var-m_solway2019 0.0
a-f_bayer2007 2.252
a-f_solway2019 2.423
a-m_bayer2007 2.309
a-m_solway2019 2.236
CED-f_bayer2007 83.6
CED-f_solway2019 57
CED-m_bayer2007 57
CED-m_solway2019 1
c- 1.319
d- 2.852
CES 0.05
CEDL-f_bayer2007 30
CEDU-f_bayer2007 10
CEDL-f_solway2019 1
CEDU-f_solway2019 4
CEDL-m_bayer2007 1
CEDU-m_bayer2007 7
CEDL-m_solway2019
CEDU-m_solway2019
conv : 1
scaling factor on x : 1
dtype : 10
selected : all
removed : none
covariate : sex_ref

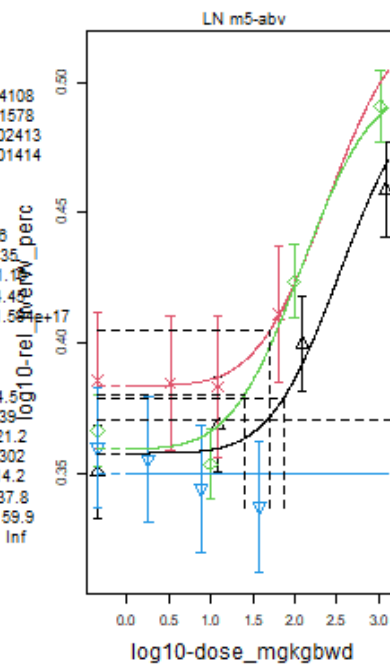
```



```

version: 70.2
loglik 215.1
AIC -402.2
var-f_bayer2007 0.004108
var-f_solway2019 0.01578
var-m_bayer2007 0.002413
var-m_solway2019 0.01414
a-f_bayer2007 2.284
a-f_solway2019 2.421
a-m_bayer2007 2.285
a-m_solway2019 2.236
CED-f_bayer2007 72.35
CED-f_solway2019 51.1
CED-m_bayer2007 24.4
CED-m_solway2019 1.58e+17
c- 1.518
d- 0.5
CES 0.05
CEDL-f_bayer2007 34.5
CEDU-f_bayer2007 139
CEDL-f_solway2019 21.2
CEDU-f_solway2019 302
CEDL-m_bayer2007 14.2
CEDU-m_bayer2007 37.8
CEDL-m_solway2019 59.9
CEDU-m_solway2019 Inf
conv : 1
scaling factor on x : 1
dtype : 10
selected : all
removed : none
covariate : sex_ref

```

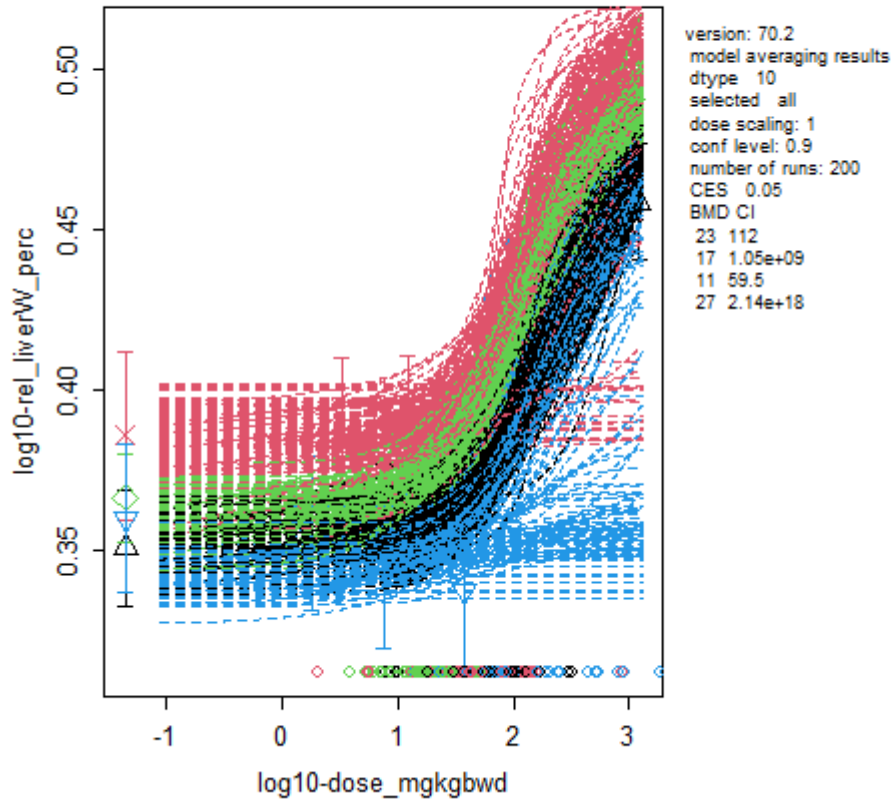


```

version: 70.2
loglik 214.47
AIC -400.94
var-f_bayer2007 0.004
var-f_solway2019 0.01
var-m_bayer2007 0.00
var-m_solway2019 0.0
a-f_bayer2007 2.278
a-f_solway2019 2.418
a-m_bayer2007 2.286
a-m_solway2019 2.236
CED-f_bayer2007 73.1
CED-f_solway2019 50
CED-m_bayer2007 25
CED-m_solway2019 1
c- 1.377
d- 0.6839
CES 0.05
CEDL-f_bayer2007 31
CEDU-f_bayer2007 17
CEDL-f_solway2019 1
CEDU-f_solway2019 4
CEDL-m_bayer2007 1
CEDU-m_bayer2007 5
CEDL-m_solway2019
CEDU-m_solway2019
conv : 1
scaling factor on x : 1
dtype : 10
selected : all
removed : none
covariate : sex_ref

```

**bootstrap curves
based on model averaging**



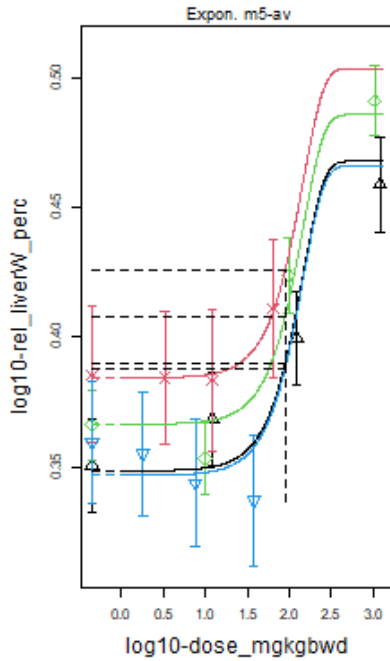
The model-average BMD confidence interval is:

subgroup	BMDlower.ma	BMDupper.ma
f_bayer2007	22.6	1.12e+02
f_solvay2019	16.8	1.05e+09
m_bayer2007	11.4	5.95e+01
m_solvay2019	27.3	2.14e+18

Relative liver weight, BMR = 10%

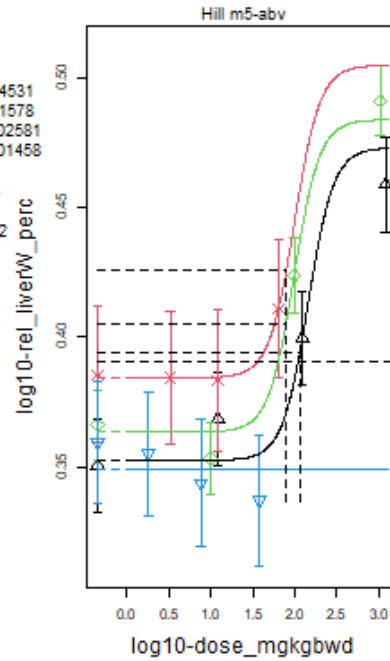
The weights used in model averaging are:

model	weight
EXP	0.1126
HILL	0.1802
INVEXP	0.4614
LOGN	0.2457



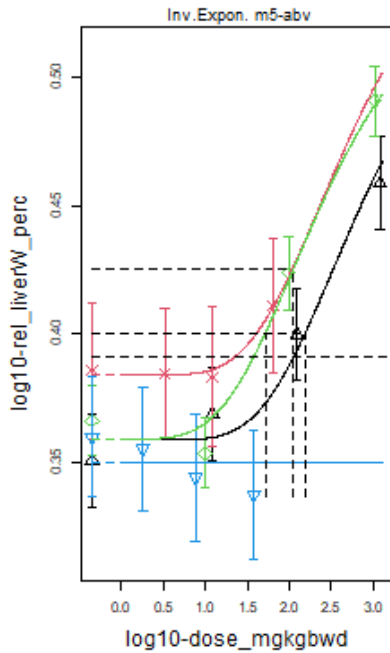
```

version: 70.2
loglik 210.69
AIC -399.38
var-f_bayer2007 0.004531
var-f_solway2019 0.01578
var-m_bayer2007 0.002581
var-m_solway2019 0.01458
a-f_bayer2007 2.232
a-f_solway2019 2.423
a-m_bayer2007 2.326
a-m_solway2019 2.222
CED- 89.29
c- 1.316
d- 1.739
CES 0.1
CEDL 70.8
CEDU 110
conv : 1
scaling factor on x : 1
dtype : 10
selected : all
removed : none
covariate : sex_ref
  
```



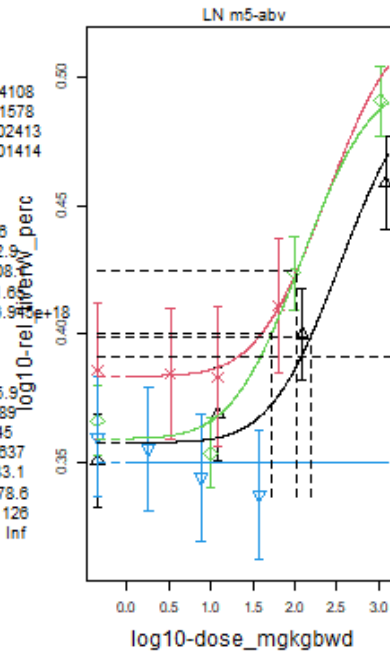
```

version: 70.2
loglik 214.16
AIC -400.32
var-f_bayer2007 0.004
var-f_solway2019 0.01
var-m_bayer2007 0.00
var-m_solway2019 0.0
a-f_bayer2007 2.252
a-f_solway2019 2.423
a-m_bayer2007 2.309
a-m_solway2019 2.236
CED-f_bayer2007 114
CED-f_solway2019 79
CED-m_bayer2007 78
CED-m_solway2019 6
c- 1.319
d- 2.852
CES 0.1
CEDL-f_bayer2007 68
CEDU-f_bayer2007 35
CEDL-f_solway2019 4
CEDU-f_solway2019 1
CEDL-m_bayer2007 3
CEDU-m_bayer2007 9
CEDL-m_solway2019 1
CEDU-m_solway2019 1
conv : 1
scaling factor on x : 1
dtype : 10
selected : all
removed : none
covariate : sex_ref
  
```



```

version: 70.2
loglik 215.1
AIC -402.2
var-f_bayer2007 0.004108
var-f_solway2019 0.01578
var-m_bayer2007 0.002413
var-m_solway2019 0.01414
a-f_bayer2007 2.284
a-f_solway2019 2.421
a-m_bayer2007 2.285
a-m_solway2019 2.236
CED-f_bayer2007 152.9
CED-f_solway2019 108
CED-m_bayer2007 51.6
CED-m_solway2019 6.99e+01
c- 1.518
d- 0.5
CES 0.1
CEDL-f_bayer2007 75.9
CEDU-f_bayer2007 289
CEDL-f_solway2019 45
CEDU-f_solway2019 637
CEDL-m_bayer2007 33.1
CEDU-m_bayer2007 78.6
CEDL-m_solway2019 126
CEDU-m_solway2019 Inf
conv : 1
scaling factor on x : 1
dtype : 10
selected : all
removed : none
covariate : sex_ref
  
```



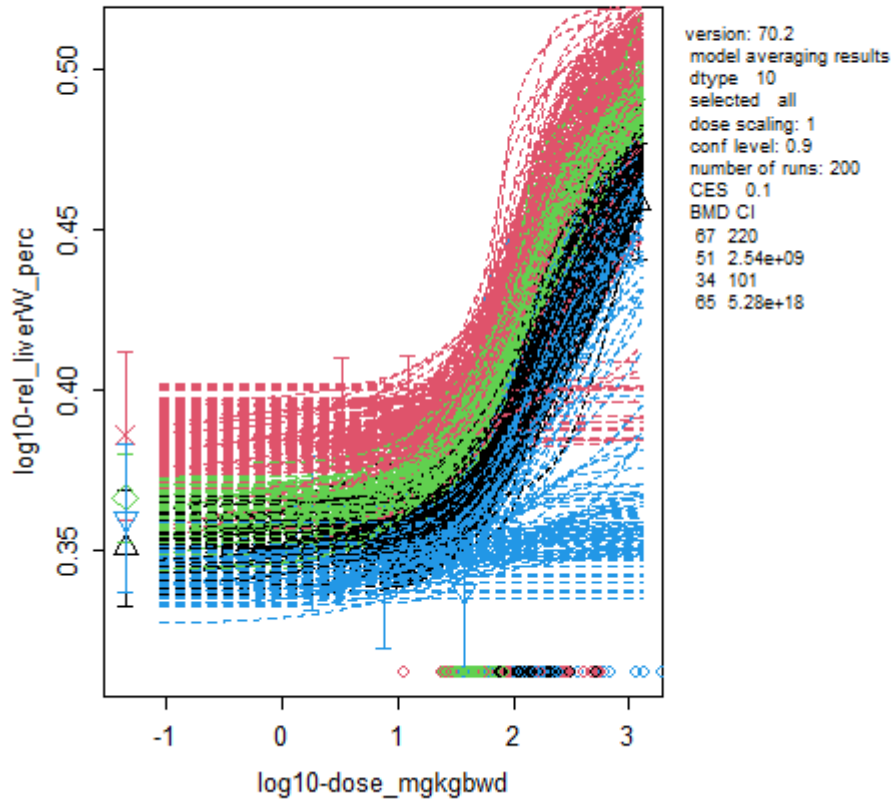
```

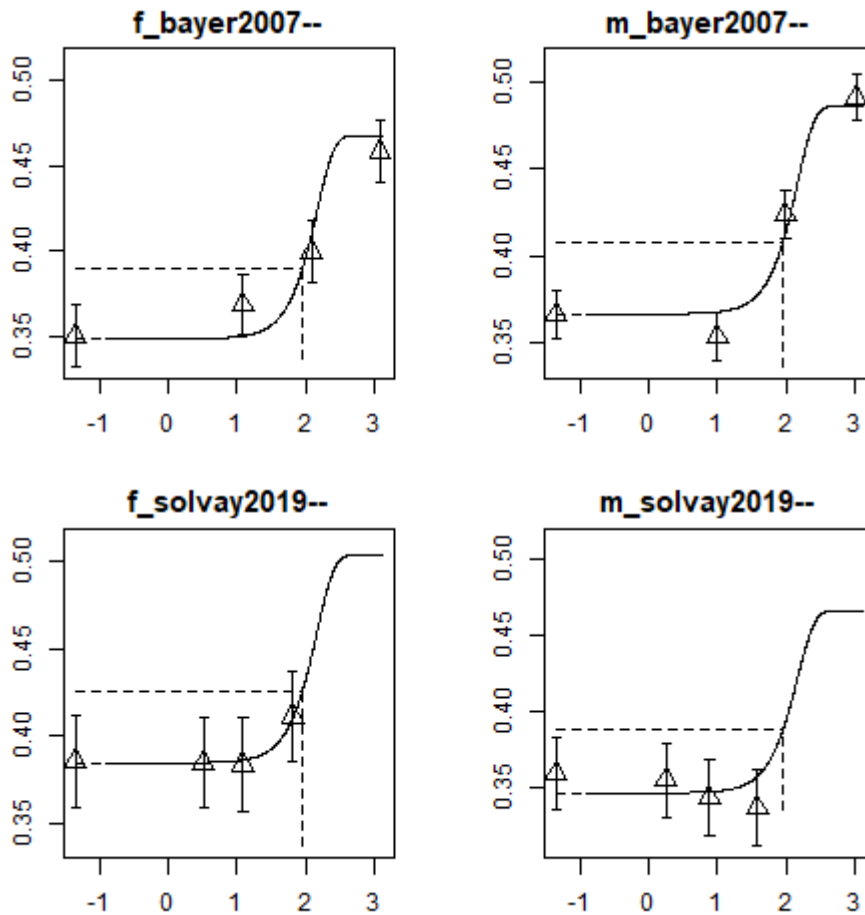
version: 70.2
loglik 214.47
AIC -400.94
var-f_bayer2007 0.004
var-f_solway2019 0.01
var-m_bayer2007 0.00
var-m_solway2019 0.0
a-f_bayer2007 2.278
a-f_solway2019 2.418
a-m_bayer2007 2.286
a-m_solway2019 2.236
CED-f_bayer2007 155
CED-f_solway2019 10
CED-m_bayer2007 53
CED-m_solway2019 6
c- 1.377
d- 0.6639
CES 0.1
CEDL-f_bayer2007 69
CEDU-f_bayer2007 34
CEDL-f_solway2019 4
CEDU-f_solway2019 1
CEDL-m_bayer2007 3
CEDU-m_bayer2007 8
CEDL-m_solway2019 1
CEDU-m_solway2019 1
conv : 1
scaling factor on x : 1
dtype : 10
selected : all
removed : none
covariate : sex_ref
  
```

The model-average BMD confidence interval is:

subgroup	BMDlower.ma	BMDupper.ma
f_bayer2007	67.1	2.20e+02
f_solway2019	50.6	2.54e+09
m_bayer2007	34.1	1.01e+02
m_solway2019	65.4	5.28e+18

bootstrap curves
based on model averaging





LIVER HYPERTROPHY

hypertrophy_total

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	Sens subgr	conv
null	2	-47.73	99.46	NA	NA	NA			
full	8	-12.68	41.36	NA	NA	NA			
two.stage-b	4	-14.65	37.3	yes	25.5	56.5	36.1	m	yes
log.logist-b	4	-14.34	36.68	yes	21.7	96.6	75.7	m	yes
Weibull-b	4	-14.34	36.68	yes	20.2	96.6	77.4	m	yes
log.prob-b	4	-14.34	36.68	yes	19.8	96.7	62.7	m	yes
gamma-b	4	-14.34	36.68	yes	20.1	91.3	66.8	m	yes
LVM: Expon. m3-b	4	-14.34	36.68	yes	21.7	88.4	81.4	m	yes
LVM: Hill m3-a	4	-14.1	36.2	yes	4.6	56.4	18.7	m	yes

BMR: 0.1 extra risk

constraint on steepness parameter: 0.01

no litter effects

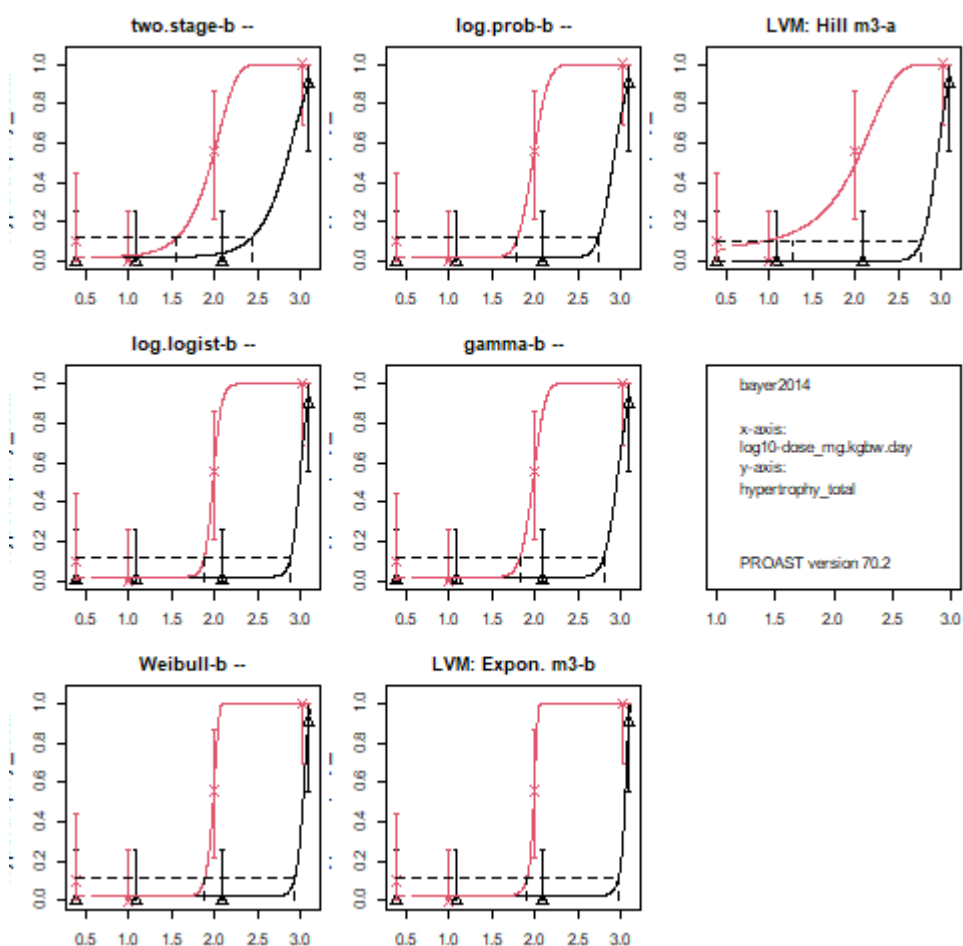
critical AIC value: 2

PROAST version: 70.2

	lowest BMDL	highest BMDU	nr. of models
hypertrophy_total	4.6	96.7	7

The weights used in model averaging are:

model	weight
two.stage	0.1047
log.logist	0.1428
Weibull	0.1428
log.prob	0.1428
gamma	0.1428
EXP	0.1428
HILL	0.1815



The colours in the plot relate to the following subgroups:

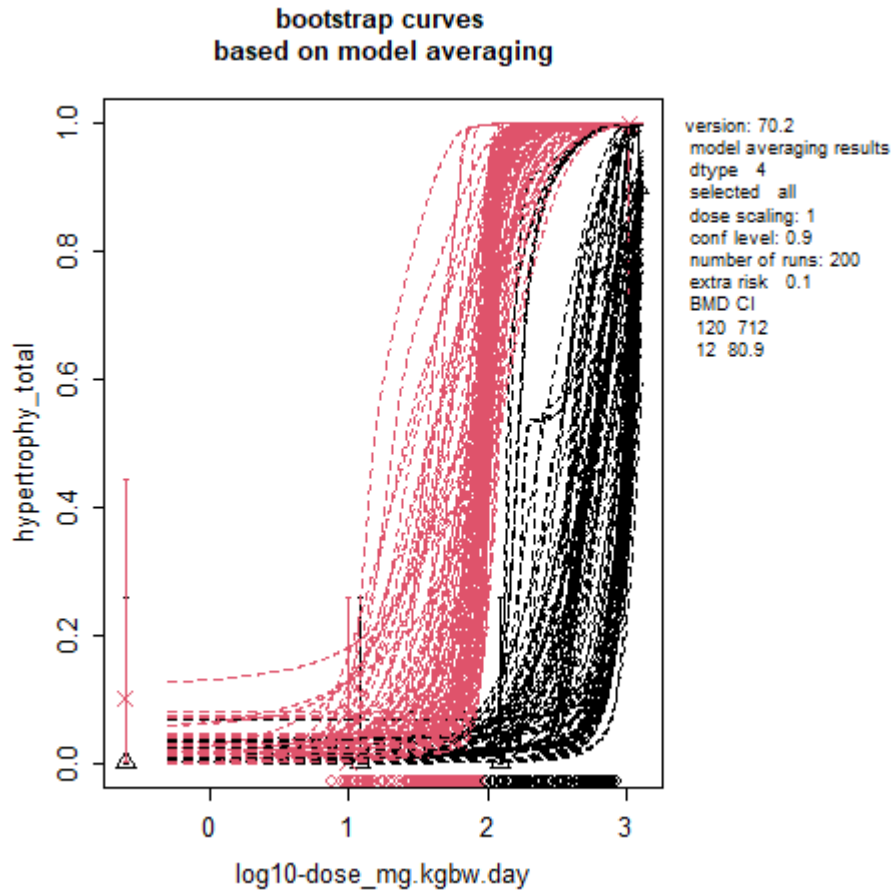
colour	mark	subgroup
black	upward triangle	females
red	cross	males

The model-average BMD confidence interval is:

Subgroup	BMDlower.ma	BMDupper.ma
f	124.0	712.0

m 12.4

80.9



The colours in the plot relate to the following subgroups:

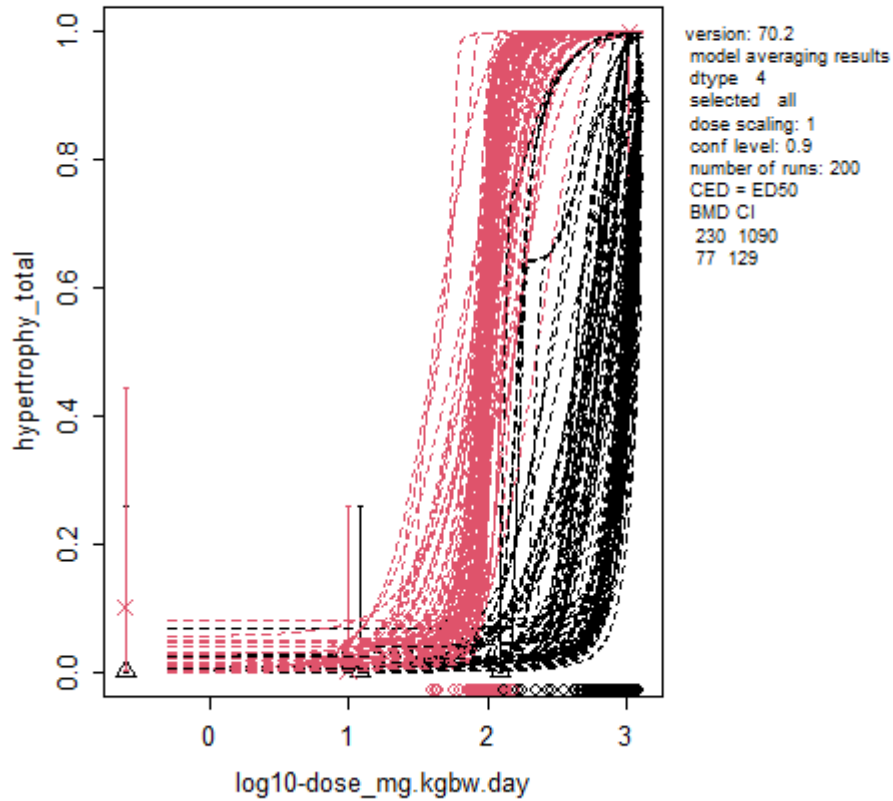
colour	mark	subgroup
black	upward triangle	females
red	cross	males

ED50

The model-average BMD confidence interval is:

Subgroup	BMDlower.ma	BMDupper.ma
f	227.0	1090
m	77.2	129

**bootstrap curves
based on model averaging**



The colours in the plot relate to the following subgroups:

colour	mark	subgroup
black	upward triangle	females
red	cross	males

NECROTIC FOCUS (MALES ONLY)

Calculating BMD confidence intervals for all models

necrotic_focus

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-25.98	53.96	NA	NA	NA		
full	4	-22.95	53.9	NA	NA	NA		
two.stage	3	-23.11	52.22	yes	190	1430	455	yes
log.logist	3	-23.1	52.2	yes	68.6	2090	394	yes
Weibull	3	-23.11	52.22	yes	75	2000	451	yes
log.prob	3	-23.09	52.18	yes	66.2	2230	360	yes
gamma	3	-23.11	52.22	yes	81.9	1900	455	yes
LVM: Expon. m3-	3	-23.12	52.24	no	NA	NA	NA	yes

LVM: Hill m3-	3	-23.12	52.24	no	NA	NA	NA	yes
---------------	---	--------	-------	----	----	----	----	-----

BMR: ED50

constraint on steepness parameter: 0.01

no litter effects

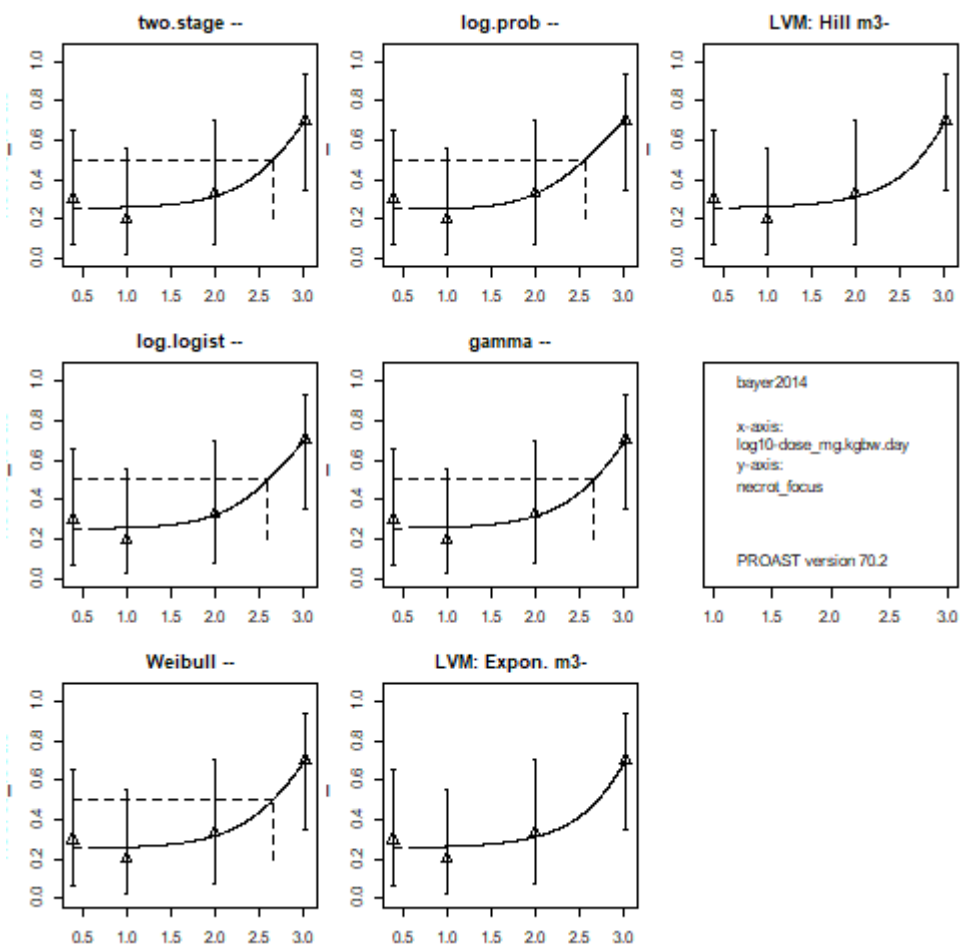
critical AIC value: 2

PROAST version: 70.2

	lowest BMDL	highest BMDU	nr. of models
necrot_focus	66.2	2230	5

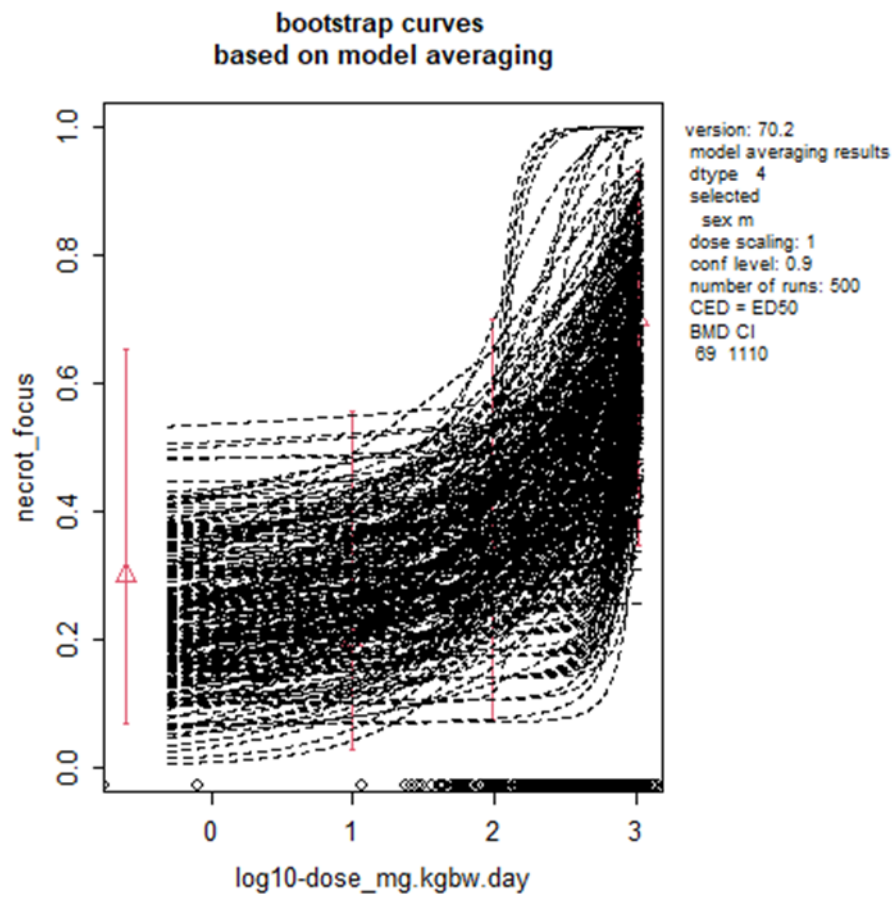
The weights used in model averaging are:

Model	weight
two.stage	0.1426
log.logist	0.1441
Weibull	0.1426
log.prob	0.1455
gamma	0.1426
EXP	0.1412
HILL 0.	1412

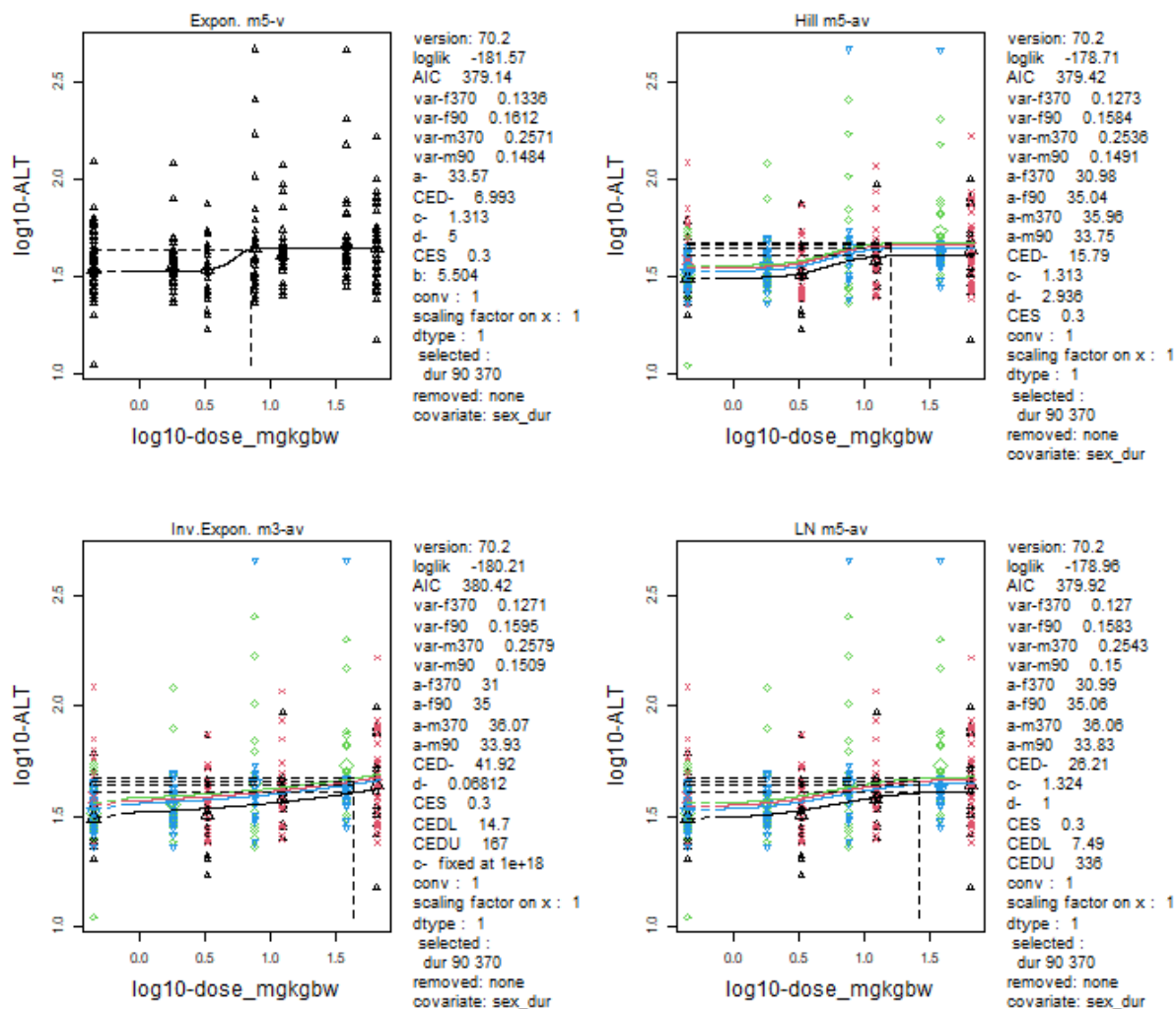


The model-average BMD confidence interval is:

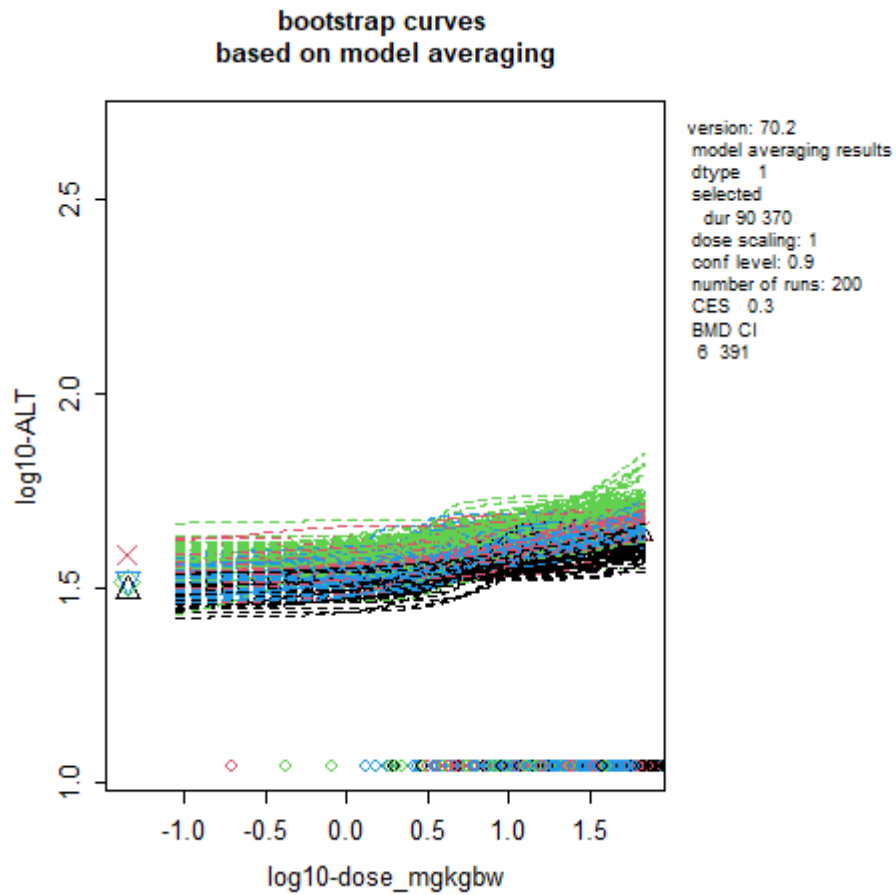
subgroup	BMDlower.ma	BMDupper.ma
all	68.8	1110



Bijlage 3. Samenvatting van de resultaten van de dosis-respons analyse van ALT van de 1 jaar studie (en interim 90-dagen meting)



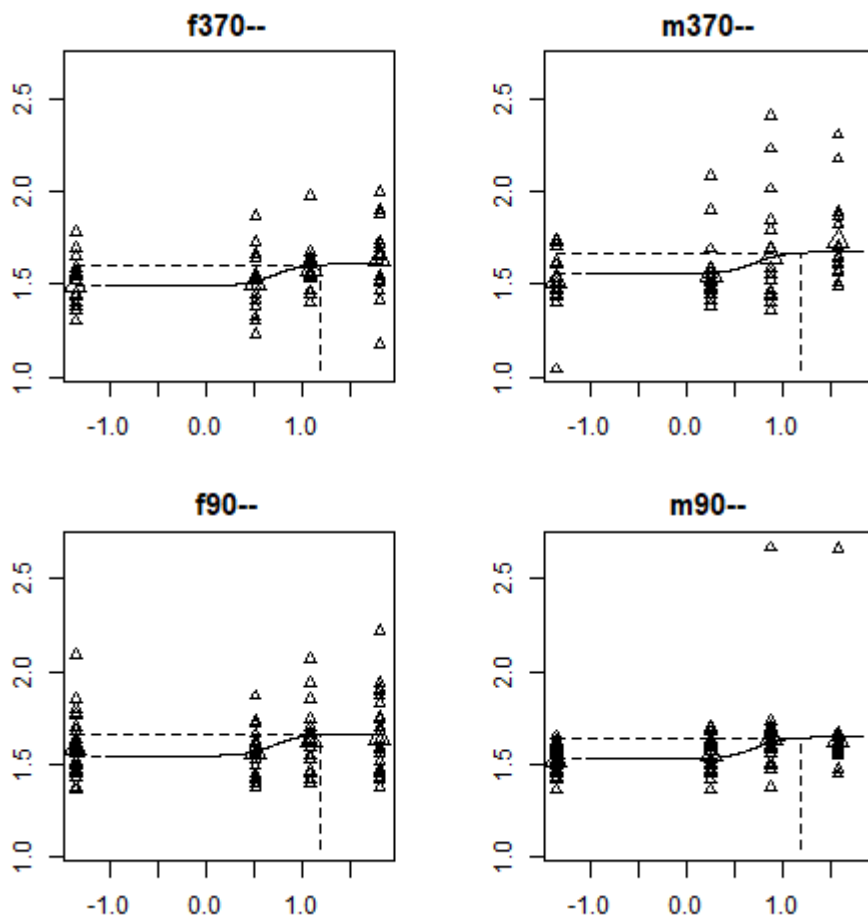
Figuur B3-1: Dosis-responses van ALT (U/L) tegen de dosis (mg/kg lg/dag), beide op log10 schaal. Er zijn vier modellen gefit op de data zoals aangegeven boven elke plot: het exponentieel, Hill, inverse exponentiaal en lognormal model. Volgens de analyse met het exponentieel model is er geen verschil in achtergrond ALT waarde tussen de vier subgroepen: mannetjes 90 dagen (m90), vrouwtjes 90 dagen (f90), mannetjes 1 jaar (m370) en vrouwtjes 1 jaar (f370).



Figuur B3-2: resultaat van model averaging van de vier dosis-responses in figuur B3-1.

The model-average BMD confidence interval is:

subgroup	BMDlower.ma	BMDupper.ma
f370	5.95	391.0
f90	4.65	91.3
m370	3.60	21500.0
m90	3.56	76.5



Figuur B3-3: De plot met de fit van het Hill model in figuur B3-1 is uitgesplitst in vier aparte plots per subgroep. Maw de data en curves in deze plots zijn gelijk aan de vier datasets en curves in de plot met het Hill model in figuur B3-1 (rechtsboven).

f90 / f370 = Female rat, ALT blood level at 90 resp. 370 days

m90 / m370 = Male rat data, ALT blood level at 90 resp. 370 days

Bijlage 4. Afleiding relatieve potentie factor (RPF) van TFA

The RPF approach requires that 1) chemicals contribute to a common effect, 2) their dose–response curves are (approximately) parallel on log–dose scale, and 3) chemicals do not interact (Bosgra et al., 2009). Parallelism ensures a constant dose factor between the curves at any effect level, thus the RPFs do not depend on the benchmark response, in case of continuous data such as relative liver weight.

In short, dose–response modelling was performed using PROAST software Version 70.4 (<https://www.rivm.nl/en/proast>). A four parameter exponential model,

$$y = a \left(c^{1 - e^{-\left(\frac{x}{b}\right)^d}} \right) \quad (1)$$

was fitted to the (continuous) relative liver weight data plotted against dose.

In a covariate analysis parallel curves were fit to the data by applying the same shape parameters (maximum response parameter c and the steepness parameter d) in the four parameter exponential model to all PFASs, but allowing the background (parameter a), the potency (parameter b) and the residual variance to be different between PFASs (Slob, 2002; Slob and Setzer, 2014). A good description of the data of each PFAS by parallel curves was confirmed by visual inspection.

The RPF is defined as the ratio of two (equipotent) doses, x_{PFOA} for the index compound and x_i for PFAS i , which both result in the same relative change in relative liver weight response (y):

$$RPF_i = \frac{x_{PFOA}}{x_i} \quad (2)$$

When assuring the curves of the two PFASs are parallel, x/b in the exponential model (Equation 1) has the same value for both PFASs:

$$\frac{x_{PFOA}}{b_{PFOA}} = \frac{x_i}{b_i} \quad (3)$$

Combining Equations 2 and 3 gives Equation 4,

$$RPF_i = \frac{b_{PFOA}}{b_i} \quad (4)$$

which shows that the RPF of each PFAS can be directly obtained from its potency parameter b and that of PFOA. Calculation of the RPFs and their 90% confidence intervals based on potency parameter b was performed using PROAST software³.

-----results of curve fitting -----

NOTE: var is the variance of the residuals on (natural) log-scale

estimate for var-6.2_FTOH : 0.003799
estimate for var-8.2_FTOH : 0.004615
estimate for var-ADONA : 0.003946
estimate for var-HFPO_DA : 0.01358

³ RIVM PROAST Manual Menu Version. <https://www.rivm.nl/documenten/proast-manual-menu-version>.

estimate for var-PFBA : 0.01376
estimate for var-PFBS : 0.00861
estimate for var-PFDoDA : 0.004682
estimate for var-PFHxA : 0.007669
estimate for var-PFHxDA : 0.002412
estimate for var-PFHxS : 0.008134
estimate for var-PFNA : 0.005713
estimate for var-PFOA : 0.01149
estimate for var-PFODA : 0.005857
estimate for var-PFOS : 0.005506
estimate for var-PFTeDA : 0.003032
estimate for var-PFUA : 0.003468
estimate for var-TFA : 0.004083
estimate for a-6.2_FTOH : 2.961
estimate for a-8.2_FTOH : 2.613
estimate for a-ADONA : 2.257
estimate for a-HFPO_DA : 2.832
estimate for a-PFBA : 2.075
estimate for a-PFBS : 3.452
estimate for a-PFDoDA : 2.508
estimate for a-PFHxA : 2.606
estimate for a-PFHxDA : 2.405
estimate for a-PFHxS : 3.073
estimate for a-PFNA : 2.485
estimate for a-PFOA : 3.235
estimate for a-PFODA : 2.289
estimate for a-PFOS : 3.139
estimate for a-PFTeDA : 2.414
estimate for a-PFUA : 2.85
estimate for a-TFA : 2.348
estimate for RPF-6.2_FTOH : 0.01889
estimate for RPF-8.2_FTOH : 0.03818
estimate for RPF-ADONA : 0.02476
estimate for RPF-HFPO_DA : 0.05798
estimate for RPF-PFBA : 0.05273
estimate for RPF-PFBS : 0.00125
estimate for RPF-PFDoDA : 2.627
estimate for RPF-PFHxA : 0.01154
estimate for RPF-PFHxDA : 0.02391
estimate for RPF-PFHxS : 0.5891
estimate for RPF-PFNA : 13.44
estimate for RPF-PFOA : 1 (index)
estimate for RPF-PFODA : 0.01717
estimate for RPF-PFOS : 2.043
estimate for RPF-PFTeDA : 0.2715
estimate for RPF-PFUA : 3.722
estimate for RPF-TFA : 0.002331
estimate for c : 2.479
estimate for d- : 0.8409

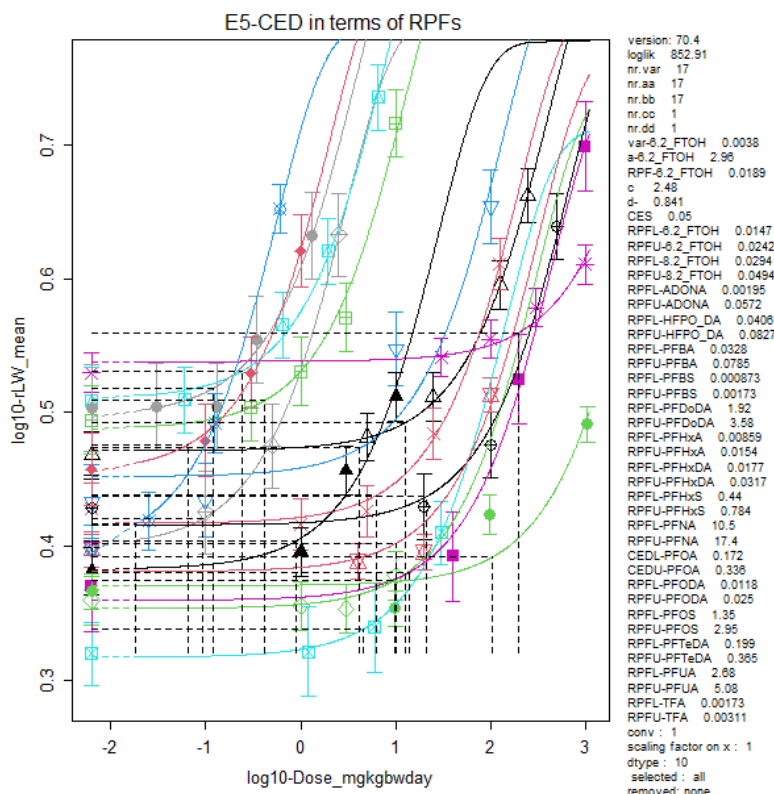
log-likelihood: 852.91

AIC: -1599.82

estimate for residual C.V. in group 6.2_FTOH : 0.06

estimate for residual C.V. in group 8.2_FTOH : 0.07
 estimate for residual C.V. in group ADONA : 0.06
 estimate for residual C.V. in group HFPO_DA : 0.12
 estimate for residual C.V. in group PFBA : 0.12
 estimate for residual C.V. in group PFBS : 0.09
 estimate for residual C.V. in group PFDaDA : 0.07
 estimate for residual C.V. in group PFHxA : 0.09
 estimate for residual C.V. in group PFHxDA : 0.05
 estimate for residual C.V. in group PFHxS : 0.09
 estimate for residual C.V. in group PFNA : 0.08
 estimate for residual C.V. in group PFOA : 0.11
 estimate for residual C.V. in group PFODA : 0.08
 estimate for residual C.V. in group PFOS : 0.07
 estimate for residual C.V. in group PFTeDA : 0.06
 estimate for residual C.V. in group PFUA : 0.06
 estimate for residual C.V. in group TFA : 0.06

adjusted value of loglik (based on lognormal density): 852.9111

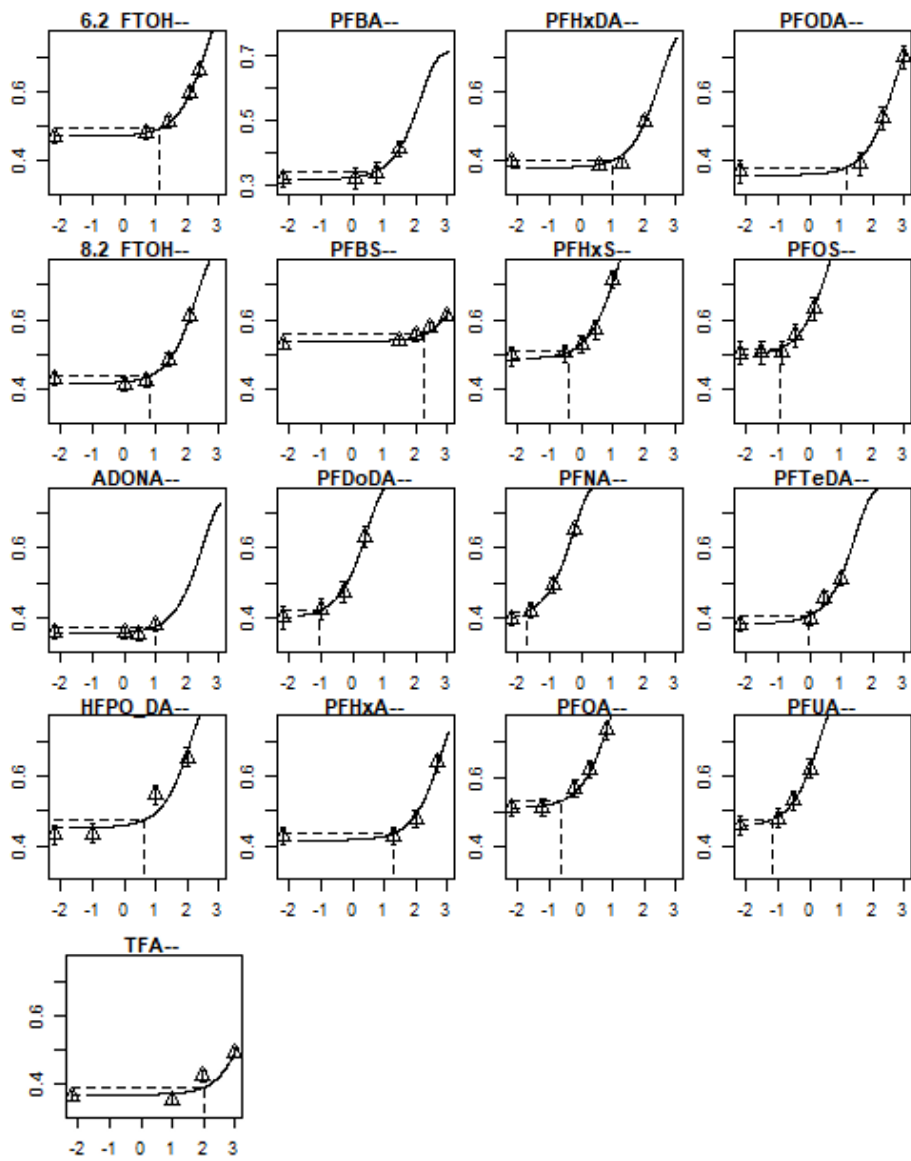


Figuur B4.1: dosis-response data en curves van relatief levergewicht tegen de log10-dosis (mg/kg lg/dag) van 17 PFAS: PFNA (blauwe kruis-cirkel), PFUnDA (rode dichte ruit), PFDaDA (grijze plus-ruit), PFOS (grijze dichte cirkel), PFOA (licht blauwe driehoek-vierkant), PFHxS (groene plus-vierkant), PFTeDA (zwarte dichte driehoek), HFPO-DA (blauwe omgekeerde driehoek), PFBA (licht blauwe

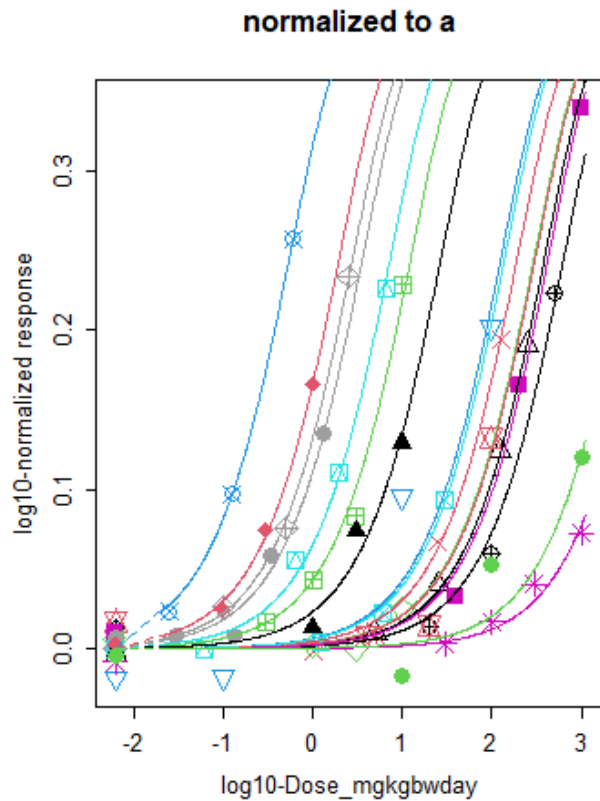
kruis-vierkant), 6:2 FTOH (rode kruis), ADONA (groene ruit), PFHxDA (rode hexagram), 8:2 FTOH (zwarte driehoek), PFODA (paarse dichte vierkant), PFHxA (zwarte plus-cirkel), TFA (groene dichte cirkel), PFBS (paarse asterisk)

the confidence intervals (at 90 % confidence level), are:

RPF-6.2_FTOH	1.47e-02	0.02420
RPF-8.2_FTOH	2.94e-02	0.04940
RPF-ADONA	1.95e-03	0.05720
RPF-HFPO_DA	4.06e-02	0.08270
RPF-PFBA	3.28e-02	0.07850
RPF-PFBS	8.73e-04	0.00173
RPF-PFDoDA	1.92e+00	3.58000
RPF-PFHxA	8.59e-03	0.01540
RPF-PFHxDA	1.77e-02	0.03170
RPF-PFHxS	4.40e-01	0.78400
RPF-PFNA	1.05e+01	17.40000
RPF-PFOA	NA (index)	
RPF-PFODA	1.18e-02	0.02500
RPF-PFOS	1.35e+00	2.95000
RPF-PFTeDA	1.99e-01	0.36500
RPF-PFUA	2.68e+00	5.08000
RPF-TFA	1.73e-03	0.00311



Figuur B4.2: dosis-response data en curves van relatief levergewicht tegen de log₁₀-dosis (mg/kg lg/dag) van 17 PFAS afzonderlijk geplot.



Figuur B4.3: dosis-response data en curves van genormaliseerd relatief levergewicht tegen de log10-dosis (mg/kg lg/dag) van 17 PFAS van links naar rechts: PFNA (blauwe kruis-cirkel), PFUnDA (rode dichte ruit), PFDoDA (grijze plus-ruit), PFOS (grijze dichte cirkel), PFOA (licht blauwe driehoek-vierkant), PFHxS (groene plus-vierkant), PFTeDA (zwarte dichte driehoek), HFPO-DA (blauwe omgekeerde driehoek), PFBA (licht blauwe kruis-vierkant), 6:2 FTOH (rode kruis), ADONA (groene ruit), PFHxDA (rode hexagram), 8:2 FTOH (zwarte driehoek), PFODA (paarse dichte vierkant), PFHxA (zwarte plus-cirkel), TFA (groene dichte cirkel), PFBS (paarse asterisk).

Bijlage 5. Risicobeoordeling PFAS mengsels

Tekst uit deze bijlage is gebaseerd op de RIVM notitie implementatie van de EFSA som-TWI PFAS RIVM (Finaal 7 april 2021, <https://www.rivm.nl/documenten/notitie-implementatie-van-efsa-som-twi-pfas>). Meer details en voorbeelden voor de toepassing van de RPF's zijn te vinden in de notitie.

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). Om te zorgen voor een brede toepasbaarheid, wordt verondersteld dat de RPF's gelden voor zowel de lineaire als vertakte vormen van deze 23 PFAS⁴. 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. 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-TWI⁵. We veronderstellen dat PFOA een logische keus is als index stof (met RPF van 1) aangezien de auteurs⁶ van de onderliggende studie, waarop de EFSA-TWI is gebaseerd, concluderen dat er alleen een associatie is van immuneeffecten met PFOA, en niet met de andere drie PFAS.

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

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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.

risicobeoordeling voor andere chemische 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.

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 bloedcellenparameters 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 levereffecten⁷. 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.

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

⁷ 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>

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^{8, 9}.

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 verdisconteren¹⁰. Verder zijn RPF's maar voor een beperkt 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 geïncludeerd 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.

⁸ EU (2020). Herziened Europese Drinkwaterrichtlijn 2020, de door Europese Raad aangenomen versie: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-6230-2020-INIT/en/pdf>

⁹ 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

¹⁰ O.a. omdat ze gebaseerd zijn op levereffecten en geen onderscheid maken tussen verschil in verdeling over moedermelk en bloedserum.