

NOTITIE

Onderwerp	Toelichting op het RIVM-rapport 'Mixture exposure to PFAS: A Relative Potency Factor approach'
Project	Opstellen van een handelingskader voor PFAS
Projectcode	DDT219-1
Referentie	DDT219-1/18-008.924
Datum	8 juni 2018
Auteur(s)	Tessa Pancras, Hans Slenders, Johannes Lijzen (RIVM), Ko Hage, Willem Hendriks
Vrijgegeven	Martijn van Houten
Paraaf	

Inleiding

Deze oplegnotitie geeft een toelichting op het RIVM rapport 'Mixture exposure to PFAS: A Relative Potency Factor approach' [Zeilmaker et al, 2018]. Dit rapport beschrijft de resultaten van het onderzoek dat het RIVM heeft uitgevoerd in het kader van het opstellen van een handelingskader voor PFAS. Het rapport van het RIVM beschrijft een methode om de (humane) risico's van de stofgroep PFAS nader in te kunnen schatten. Naar verwachting wordt dit rapport in juni/juli 2018 door het RIVM gepubliceerd.

Het opgestelde handelingskader heeft als doel om overheden handvatten te geven hoe zij om kunnen gaan met PFAS in het bodem- en het watersysteem (grond, grondwater, waterbodem en oppervlaktewater). Dit kader is praktisch en uitvoeringsgericht en kan overheden helpen bij het uitwerken van beleid, het starten van onderzoek, het interpreteren van meetdata en het bepalen van de vervolgstappen. Om dit mogelijk te maken is er behoefte aan duiding van het eventuele risico van PFAS in de bodem. Vooraf was bekend dat het niet mogelijk is om voor alle stoffen van de PFAS-stofgroepen toetsingswaarden af te leiden, omdat de benodigde toxiciteitsdata voor de individuele stoffen ontbreken. Daarom is in samenspraak met het Expertisecentrum PFAS door het RIVM gekeken of het mogelijk is om de relatieve toxiciteit voor de mens te bepalen ten opzichte van de stoffen PFOS of PFOA.

De meest bekende PFAS zoals PFOS en PFOA zijn wetenschappelijk goed onderzocht. Voor deze stoffen zijn risicogrenzen afgeleid voor diverse media. Echter, de stofgroep PFAS bestaat uit duizenden verbindingen, van al deze andere stoffen is veel minder bekend. Naast PFOS en PFOA komen in de geanalyseerde milieumonsters ook verbindingen voor met kortere of langere ketens dan PFOS en PFOA.

Dit betreft dan veelal de C4-C10 perfluorsulfonzuren (C4-C10 staat voor een volledig gefluoreerde koolstofketen van respectievelijk 4 en 10 koolstofatomen), C4-C18 perfluorcarboxylzuren en een tiental precursors, waaronder 6:2 FTS en 8:2 FTS.

Aanpak

Tijdens de eerste fase heeft het RIVM onderzocht of er voldoende toxiciteitsdata beschikbaar zijn om een uitspraak te kunnen doen over de toxiciteit van de andere PFAS. Toen dit haalbaar bleek is in de tweede fase de relatieve toxiciteit ten opzichte van PFOA bepaald. Van een groot aantal perfluorsulfonzuren en perfluorcarbonzuren die in het analyse pakket zitten zijn toxiciteitsdata bekend. Dit zijn echter niet complete toxiciteitsdossiers, welke nodig zijn om te komen tot individuele waarden voor de Toelaatbare Dagelijkse Inname (TDI). Gegevens over effecten op ecologie of over bijvoorbeeld plantopname zijn beperkt beschikbaar en is in deze studie geen uitgebreid onderzoek naar gedaan. TDI-waarden zijn wel bekend voor PFOS en PFOA. Voor de andere perfluorverbindingen zijn gegevens bekend van verschillende effecten op proefdieren. De database is relatief uitgebreid voor het meest gevoelige eindpunt levertoxiciteit in proefdieren (effecten op absolute lever gewicht, relatieve lever gewicht en hypertrofie (vergroting volume cellen)).

Voor de precursors zijn onvoldoende data beschikbaar om ze mee te nemen in de evaluatie. Omdat precursors afbreken tot PFOS, PFOA en analoge verbindingen, kan bij de bepaling van de schadelijkheid van de precursors gekeken worden naar de relatieve toxiciteit van deze afbraakproducten.

Gevolgde methode

Wanneer stoffen op een vergelijkbare wijze effect hebben, met hetzelfde mechanisme/werkingswijze, kan voor mengsels van stoffen gekeken worden naar additie van doseringen; hierbij worden de concentraties van de verschillende stoffen bij elkaar opgeteld om in te schatten wat de somtoxiciteit van een mengsel is. De individuele stoffen kunnen wel in potentie (mate van schadelijkheid) verschillen, ofwel ze zijn niet persé allemaal even toxisch, maar de relatieve toxiciteit mag wel worden opgeteld.

Het totale effect na gelijktijdige blootstelling aan dergelijke verbindingen kan daarom met verhoudingsfactoren (relative potency factors) worden geschat uit de som van de doseringen of concentraties van elke component, dat wil zeggen de stoffen kunnen uitgedrukt worden als een fractie van de referentiestof. Dit concept wordt reeds voor meerdere stoffen toegepast, zoals bijvoorbeeld pesticiden en dioxinen. Voor PFAS is het aannemelijk dat de effecten van de verschillende PFAS bij elkaar opgeteld kunnen worden, omdat ze vergelijkbare effecten vertonen, en zoals gezegd is levertoxiciteit is hierbij het meest gevoelige toxische eindpunt.

De effecten op de lever zijn voor de verschillende PFAS geëvalueerd door middel van de zogenaamde benchmark doses (BMDs). Dit is de dosering die resulteert in een vooraf bepaald effect (in dit geval 5% toename in absoluut of relatief levergewicht, of 10% toename in risico voor leverhypertrofie).

De BMDs zijn bepaald voor de PFAS waar voldoende gegevens van bekend zijn. Deze BMDs zijn vervolgens vergeleken met die van PFOA, wat de meest uitgebreid onderzochte PFAS is.

Dit resulteert in een relatieve toxiciteit (relative potency factor / RPF):

$$RPF_i = BMD_{PFOA} / BMD_i$$

Een hoge BMD (hoge concentratie waarbij een toename van effect is te zien) resulteert hierbij in een lage potentie van de desbetreffende stof (lage RPF), en dus een lage toxiciteit ten opzichte van PFOA.

In tabel 1 zijn de afgeleide RPFs weergegeven voor de PFAS waar voldoende toxicologische gegevens beschikbaar zijn om een RPF af te leiden.

Tabel 1 Afgeleide RPFs voor de PFAS waar voldoende informatie van beschikbaar is

Verbinding	Aantal koolstofatomen	RPF
Perfluorsulfonzuren		
PFBA	4	0,001
PFHxS	6	0,6
PFOS	8	2
Perfluorcarboxylzuren		
PFBA	4	0,06
PFHxA	6	0,01
PFOA	8	1
PFNA	9	10
PFUnDA	11	4
PFDoA	12	3
PFTeA	14	0,3
PFHxDA	16	0,02
PFODA	18	0,02
GenX		0,06

Voor de 'tussenliggende' PFAS, waar geen of niet voldoende toxicologische gegevens beschikbaar zijn om een RPF te bepalen, kan een aanname gedaan worden dat de RPF ligt tussen de RPF's van de omringende PFAS (bijvoorbeeld voor PFPeA kan een aanname gedaan worden dat relatieve toxiciteit ten opzichte van PFOA tussen 0,01 en 0,06 ligt). Dit is weergegeven in tabel 2.

Tabel 2 Afgeleide RPFs en aanname RPFs (schuin gedrukt)

Verbinding	Aantal koolstofatomen	RPF
Perfluorsulfonzuren		
PFBS	4	0,001
<i>PFPeS</i>	5	<i>0,001 ≤ RPF ≤ 0,6</i>
PFHxS	6	0,6
<i>PFHpS</i>	7	<i>0,6 ≤ RPF ≤ 2</i>
PFOS	8	2
<i>PFDS</i>	10	<i>~ 2</i>
Perfluorcarboxylzuren		
PFBA	4	0,06
<i>PFPeA</i>	5	<i>0,01 ≤ RPF ≤ 0,06</i>
PFHxA	6	0,01
<i>PFHpA</i>	7	<i>0,01 ≤ RPF ≤ 1</i>
PFOA	8	1
PFNA	9	10
<i>PFDA</i>	10	<i>4 ≤ RPF ≤ 10</i>
PFUnDA	11	4
PFDoA	12	3
<i>PFTeA</i>	13	<i>0,3 ≤ RPF ≤ 3</i>
PFTeA	14	0,3
PFHxDA	16	0,02
PFODA	18	0,02

Praktijkvoorbeeld

Met behulp van RPF's kan een concentratie PFAS omgerekend naar PFOA equivalenten en kan bijvoorbeeld de humane toxiciteit van een mengsel van PFAS worden bepaald. Bijvoorbeeld indien een monster 1 µg/l PFOS, 1 µg/l PFHxS en 1 µg/l PFHxA bevat, is het aantal PFOA equivalenten $2+0,6+0,01 = 2,61$ µg/l PFOA. De RPF's zijn niet bruikbaar voor ecologische eindpunten.

Over het algemeen nemen de RPF's toe met toenemende ketenlengte. Bij een zeer lange ketenlengte (>PFNA/PFDA) nemen de RPF's, en dus ook de toxiciteit, weer af. Dit komt waarschijnlijk doordat de zeer lange ketens slechter door het lichaam worden opgenomen.

Overwegingen en beperkingen

De RPF methode is toepasbaar voor een snelle en eenvoudige inschatting van de toxiciteit van de overige PFAS die gemeten worden in milieumonsters. Indien PFAS precursors aanwezig zijn kan de toxiciteit van de afbraakproducten geëvalueerd worden aangezien dit de stabiele eindproducten zijn.

Deze methode is alléén geschikt voor de bepaling van humaan-toxicologische risico's gebaseerd op directe inname. Voorbeelden waar de berekende waarden mee vergeleken kunnen worden zijn bijvoorbeeld de drinkwatertoetsingswaarde, maar ook de interventiewaarde grondwater van PFOA, omdat deze bepaald wordt door het eindpunt van inname van grondwater als drinkwater (2L per dag). Voor ecologische toetsingswaarden is deze methode niet bruikbaar omdat daar andere evaluatiemethoden ten achtergrond liggen.

Additionele opmerkingen van het Expertisecentrum PFAS

Kanttekening PFOS

Opvallend is dat de RPF voor PFOS door middel van deze methode bepaald is op 2. Dit betekent dat op dit eindpunt PFOS twee keer zo toxisch is als PFOA. In de andere rapporten met betrekking tot het project Handelingskader PFAS is reeds aangegeven dat de verwachting is dat de toetsingswaarden voor PFOS (humane blootstelling) zouden moeten dalen. Dit komt doordat de toetsingswaarden gebaseerd zijn op de TDI van 150 ng/kg lg/dag die door EFSA alweer 10 jaar geleden is bepaald (2008), en inmiddels duidelijk wordt dat deze naar beneden moet worden bijgesteld. Deze oude waarde voor PFOS is circa een factor 10 hoger dan de meest recente TDI voor PFOA van 12,5 ng/kg lg/dag (Zeilmaker e.a. 2016). De RPF methode geeft aan dat de toxiciteit (eindpunt levertoxiciteit) van PFOS een factor 2 hoger is dan die van PFOA. Deze resultaten bevestigen dus dat de TDI van PFOS lager zou moeten zijn, naar verwachting in de orde grootte van de TDI van PFOA (of zelfs een factor 2 lager indien alleen naar levertoxiciteit zou worden gekeken).

GenX

De meest recente loot aan de PFAS boom is GenX. De RPF voor GenX is tevens bepaald en bedraagt 0,06. Dit is bepaald op basis van levertoxiciteit. De verhouding tussen de TDI van PFOA en GenX is een factor 10 hoger, te weten 0,6. Dit is omdat de TDI's zijn bepaald op basis van meer effecten en dus niet alleen levertoxiciteit. Levertoxiciteit is echter het meest gevoelige eindpunt voor de meeste PFAS.

Voor combinatietoxiciteit dient daarom gerekend te worden met de RPF van 0,06. Wanneer GenX afzonderlijk wordt geëvalueerd dient gekeken te worden naar de TDI.

LET OP: De RPFs zijn niet geschikt om andere risico's te bepalen dan het humane risico door directe opname. Ecologische risico's of bioaccumulatie in gewassen is afhankelijk van andere factoren, waarvan voor de meeste PFAS de data nog ontbreken.

Literatuur

Zeilmaker, M.J., S. Fragki, E. Verbruggen, J. Lijzen, B.G.H. Bokkers (2018). Mixture exposure to PFAS: A Relative Potency Factor approach. RIVM report (to be published June/July 2018).