



## Toxicologie

Sinds de jaren 1980 is geconstateerd dat PFOS en gerelateerde verbindingen persistent en bioaccumulerend zijn en bij een langetermijnblootstelling mogelijk verdacht van toxische en/of carcinogene eigenschappen. In hogere organismen wordt PFOS vooral in bloed, nieren en lever teruggevonden. Beide stoffen hebben lange halfwaardetijden in het menselijk lichaam (verblijftijden), van 5,4 en 4 jaar voor PFOS respectievelijk PFOA. Uit algemene bevolkingsonderzoeken blijkt dat de gemiddelde concentratie van PFOS in het bloed 20,7 µg/l bedraagt en van PFOA 3,9 µg/l. In een onderzoeksgroep blootgesteld aan met PFOA verontreinigd drinkwater bedroeg de gemiddelde concentratie 354 µg/l en bij werknemers van een PFAS-producent zijn concentraties in het bloed gemeten van 1.320 µg/l aan PFOS en 1.760 µg/l aan PFOA.

Blootstelling aan PFOS of PFOA vindt hoofdzakelijk plaats via de voedselketen, verontreinigd drinkwater, het inademen van verontreinigde (binnen)lucht of contact met behandelde materialen zoals verpakkingsmiddelen voor voedsel of geïmpregneerde kleding. Beide stoffen, PFOS in sterkere mate dan PFOA, accumuleren in vis.

In de Verenigde Staten is een neergaande trend binnen de bevolking waargenomen voor concentraties aan PFOS en PFOA. Deze wordt toegeschreven aan de trendbreuk in de productie en sterke afname van toepassingen van PFOS en PFOA in de laatste jaren. Daarbij wordt wel opgemerkt dat voor PFNA (het zusje van PFOA met 9 C-atomen) een opwaartse trend is waargenomen, maar dat deze concentraties lager zijn dan concentraties waarin PFOS en PFOA in het menselijk lichaam aanwezig zijn.

Opvallend voor de toxicologie van PFAS is dat bij proefdieren een genderafhankelijke verblijftijd in het lichaam (halfwaardetijd) is vastgesteld die gerelateerd wordt aan hormonaal geregelde secretie. De genderafhankelijke verblijftijd is echter niet eenduidig, maar stof- en diersoortafhankelijk. De grote verschillen in verblijftijd tussen verschillende soorten zijn eveneens opvallend.

### Werkingsmechanisme

Sommige biologische aangrijpingspunten van PFOS en PFOA zijn dezelfde. PFOS en PFOA accumuleren in de lever en hebben beiden het vermogen om de PPAR-α (peroxisoom proliferator geactiveerde receptor-α) te activeren. Activering van de receptor in knaagdieren initieert een scala aan biochemische ge-

beurtenissen (voornamelijk, maar niet uitsluitend in de lever). Bijvoorbeeld de verhoogde productie van waterstofperoxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) wat kan leiden tot oxidatieve stress door het ontstaan van vrije hydroxylradicalen. Deze kunnen op hun beurt leiden tot verhoogde DNA-schade of inhibitie van intercellulaire communicatie. Maar activering van PPAR-α heeft ook veranderingen in het vetmetabolisme tot gevolg. Daarnaast is aangetoond dat PFOS en PFOA verscheidene metaboliserende enzymen induceren, apoptose (het proces waarbij een cel zichzelf van binnenuit vernietigt) kunnen induceren en interfereren met de hormoonspiegel.

PFOS en PFOA zijn slechts acuut toxisch bij relatief hoge concentraties (grootteorde van milligrammen). Bij chronische blootstelling aan lage concentraties blijken vooral effecten van PFOS en PFOA op de lever te worden waargenomen. Vergroting van de lever en verstoring van de leverfuncties worden consequent bij verschillende proefdieren waargenomen. Daarnaast blijkt dat PFOS en PFOA vooral de reproductie kunnen beïnvloeden, waarbij de blootstelling in de baarmoeder belangrijk is voor mortaliteit, groeiachterstand of tragere ontwikkeling van het skelet bij pups. De oorzaken van deze effecten op de nakomelingen zijn onbekend, mogelijk zijn veranderingen in de schildklierhormoon-huishouding hierbij betrokken. Recent onderzoek bij muizen toont tevens aan dat er mogelijk immunotoxische effecten te verwachten zijn van PFOS en PFOA bij milieurelevante concentraties. PFOS en PFOA bleken over het algemeen geen mutageniciteit en slechts een beperkte carcinogeniciteit te vertonen.

Potentiële gezondheidseffecten van PFOA en PFOS door beroepsblootstelling van werkers worden al sinds 1976 opgevolgd door 3M, de belangrijkste producent van deze stoffen. Tot op heden werden voor PFOA geen significante verbanden aangetoond tussen beroepsblootstelling en algemene of oorzaaksspecifieke mortaliteitsstatistieken. Voor PFOS daarentegen zijn er wel aanwijzingen dat beroepsblootstelling resulteert in afwijkende leverfunctieparameters en dat er een significant hoger voorkomen is van kanker. Vooral kankers van de reproductieorganen kwamen meer voor bij mannelijke arbeiders met de hoogste en de meest langdurige beroepsblootstelling. PFOS en PFOA kunnen via de placenta overgedragen worden van moeder naar foetus. De concentratie PFOS in navelstrengbloed was 1,25 tot 2,5 keer lager was dan in het plasma van de moeder. Voor PFOA is er geen verschil tussen navelstrengbloed en plasma

van de moeder, en kan PFOA dus ongehinderd via de placenta worden overgedragen van moeder naar foetus. Recent epidemiologisch onderzoek toont daarenboven aan dat er een significant negatief verband bestaat tussen de aanwezigheid van PFOS of PFOA in navelstrengbloed en geboortegewicht.

Aan de hand van toxiciteitsdata heeft het CONTAM-panel van het European Food Safety Agency (EFSA) voor humane blootstelling aan PFOS en PFOA een maximaal toelaatbare dagelijkse dosis (Tolerable Daily Intake, TDI) van 150 ng/kg per dag respectievelijk 1,5 µg/kg per dag berekend. Daarbij merkt de EFSA op dat het niet erg waarschijnlijk is dat er gezondheidseffecten voorkomen bij het publiek, maar dat opvolging in de tijd zeker aan te raden is. (Geciteerd uit lit. 33.)

Voor de inhoud van deze factsheet is dankbaar gebruik gemaakt van de samenvatting uit een Vlaamse studie uit 2009 naar de inventarisatie van toxiciteitsinformatie voor perfluorverbindingen en gebromeerde vlamvertragers (lit. 33)

## Colofon

Deze factsheet is opgesteld door het Expertisecentrum PFOS. Aan deze factsheet kunnen geen rechten worden ontleend. Het Expertisecentrum is niet aansprakelijk voor onjuistheden die eventueel voorkomen in deze factsheet.

Het Expertisecentrum PFOS is een gezamenlijk initiatief van Witteveen+Bos en TTE consultants  
Voor meer informatie kunt u contact opnemen met:  
Martijn van Houten, Witteveen+Bos (m.vhouten@witteveenbos.nl)  
Arne Alphenaar, TTE consultants (Alphenaar@engineers.nl)

Voor een overzicht van de gebruikte literatuur wordt verwezen naar de literatuurlijst.

Versie 1, september 2013

**Witteveen+Bos**

**TTE**  
consultants