VRAAGBAAK

Gezondheidseffecten van perfluor octaan sulfonaat (PFOS) en perfluor octaanzuur (PFOA)

Door

Rinne De Bont, Prof. Dr. N. van Larebeke, Prof. Dr. G. Schoeters

Luik I: Beleidsondersteuning

Gezondheidseffecten van perfluor octaan sulfonaat (PFOS) en perfluor octaanzuur (PFOA)

Perfluorkoolwaterstoffen komen steeds in mengsels voor. De koolstofwaterstof verbindingen zijn vervangen door koolstoffluor verbindingen. Dit zijn erg stabiele verbindingen. De ketenlengte van het koolstofskelet kan verschillen (van 4 tot 10). Daarnaast kunnen ook metaal zouten (O-M+), vrije zuren (OH), sulfonyl haliden (X) en sulfonamides (NH2) voorkomen. Wij geven in dit document alleen een samenvatting van de toxicologische informatie voor PFOS en PFOA. Deze beide stoffen zouden de belangrijkste componenten zijn die voorkomen bij de 3M fabriek in Antwerpen.

PFOS en PFOA zijn chemische verbindingen die door de mens werden gesynthetiseerd en in de omgeving gebracht. Van nature komen ze waarschijnlijk niet voor. Lage concentraties van deze verbindingen worden gemeten in alle biota maar de concentratie verhoogt in functie van een hoger trofisch niveau. Men veronderstelt dus bioconcentratie en bioaccumulatie doorheen de voedselketen. Door het wijde voorkomen (poolgebieden, China, US, EU) vermoedt men dat de verbindingen zowel via de lucht als via het water worden verspreid. Contact via verbruiksgoederen is eveneens een mogelijke blootstellingroute voor de mens.

Onderzoek naar toxicologische werkingsmechanismen van PFOA en PFOS gaf aan dat beide stoffen sommige biologische aangrijppunten hebben die dezelfde zijn. PFOS en PFOA accumuleren in de lever en het zijn allebei peroxisoomproliferators. Dit werd aangetoond in ratten (Ikeda et al., 1985) en muizen (Sohlenius et al., 1992). Diverse chemicaliën met sterke peroxisoomproliferator activiteit, blijken bij knaagdieren leverkanker te induceren. Het is niet duidelijk of dit ook zo is bij de mens. Peroxisoomproliferatie wordt gemedieerd door binding met de peroxisoomproliferator geactiveerde receptor (PPAR). Er zijn minstens 4 isomeren van deze receptor. De alfa receptor zou verantwoordelijk zijn voor de pleiotrope werking van peroxisoomproliferators. PFOS en PFOA binden op deze alfa receptor. De alfa receptor is meer aanwezig in ratten en muizen dan in menselijke levercellen. Bovendien blijkt de humane alfa receptor minder gevoelig voor PFOA dan de overeenkomstige receptor in de muis (Maloney and Waxman, 1999). Daardoor zou de mens minder gevoelig zijn dan knaagdieren.

Ten gevolge van proliferatie van peroxisomen is er een verhoogde _-oxidatie van vetzuren met als gevolg een verhoogde productie van waterstofperoxide. Als gevolg hiervan ontstaan o.a. hydroxyl radicalen die macromolecules kunnen oxideren. Dit kan eventueel leiden tot verhoogde DNA schade (Williams, 1997). De verhoogde productie van H_2O_2 kan ook intercellulaire communicatie via GAP juncties inhiberen. Er werd in rat epitheelcellen aangetoond dat PFOA en PFOSA intercellulaire communicatie via GAP juncties ook rechtstreeks inhiberen (Upham and Deocampo,1998). De inhibitie trad snel op na blootstelling (binnen 15 min.) en bleek reversiebel. De sterkte ervan was afhankelijk van de lengte van de C-keten. Deze intercellulaire communicatie via GAP juncties is onontbeerlijk voor normale celgroei en celfuncties. Inhibitie van intercellulaire communicatie via GAP juncties wordt soms in verband gebracht met niet genotoxisch werkingsmechanismen die kunnen leiden tot tumor promotie.

PFOS en PFOA induceren verscheidene metaboliserende enzymen in lever microsomen bij ratten: o.a. carboxylesterases (Hosokawa and Satoh, 1993), cytochroom P450 4A1, acyl-CoA oxidasen en dehydrogenasen, carnitine acetyltransferase (Kozuka et al.,1991). Deze enzymen zijn betrokken bij detoxificatie van xenobiotica (fase II enzymen) en bij activatie van pro-drugs.

PFOS en PFOA blijken ook te interfereren met hormoonspiegels via de verstoring van de neuronendocriene as (hypothalamus-hypofyse-testis). Het juiste mechanisme hiervoor is niet opgehelderd. Wel is gekend dat peroxisoomproliferators aromatase induceren (Biegel et al., 1995). Aromatase kan in mannelijke ratten zorgen voor de omzetting van testosteron in estradiol.

PERFLUOR OCTAAN SULFONAAT

1. Inleiding (OECD, 2002):

Perfluor octaan sulfonaat (PFOS) is persistent, bioaccumulatief en toxisch voor zoogdieren. Het wordt goed geabsorbeerd (in mannelijke ratten werd meer dan 95% geabsorbeerd binnen 24 uur). Het bindt aan de bloedeiwitten albumine en betalipoproteïnes en stapelt zich op in de lever, de galblaas en het serum. Transfer doorheen de placenta en naar moedermelk wordt waargenomen. PFOS wordt niet verder gemetaboliseerd. Er is een enterohepatische circulatie van PFOS met trage uitscheiding via urine en feces. De halfwaardetijd ervan verschilt van soort tot soort; 100 dagen in ratten, 200 dagen in apen en jaren in mensen (8.67 jaar). Het toxiciteitsprofiel van PFOS is gelijkaardig voor ratten en apen. Herhaaldelijke blootstelling resulteert in hepatotoxiciteit en mortaliteit; de dosis-respons curve is zeer steil voor mortaliteit. Dit komt voor in dieren van alle leeftijden, hoewel pasgeborenen gevoeliger zijn. Meer duidelijkheid in de toxicokinetische verschillen tussen soorten zal het mogelijk maken om het risico voor mensen te voorspellen. Epidemiologische studies toonden reeds een associatie tussen PFOS blootstelling en de incidentie van kanker.

2. Menselijke blootstelling en body burdens (tenzij anders vermeld: OECD, 2002):

Monitoringstudies indiceren dat de niet beroepsblootgestelde populatie wordt blootgesteld aan perfluor octaan sulfonaat via het eten van gecontamineerde vis en het drinken van gecontamineerd water en via dermaal contact (EPA, 2002).
Gemiddelde PFOS concentraties in serum van arbeiders zijn sinds 1995 aan het dalen (in een fabriek in de US en één in België) met als waarde in 2000, 1.32 en 0.80 ppm, respectievelijk voor de twee fabrieken. De niet beroepsmatig blootgestelde populatie heeft een gemiddelde serum PFOS concentratie van 30-53 ppb. Een recente studie in 283 oudere mensen uit Seattle gaf een geometrisch gemiddelde concentratie van 31 ppb en een 95% upperconfidentielimiet van 104 ppb. De waarden lagen iets lager bij de oudste deelnemers en er was geen verschil tussen waarden bij mannen en vrouwen (Olsen et al., 2004).

3. Menselijke gezondheidseffecten (OECD, 2002):

Verschillende occupationele studies werden uitgevoerd op vrijwillige arbeiders van de 3M fabrieken in Alabama en in Antwerpen. Er werden geen associaties gevonden tussen PFOS concentraties in serum van de vrijwilligers van minder dan 6ppm en verschillende hematologische, hormonale en andere klinische parameters in 1995 en 1997 (Olsen et al., 1998). In 2000 bleken gemiddelde waarden van triglyceriden, alkaline fosfatase en bilirubine significant groter voor arbeiders met de hoogste PFOS serumconcentraties (1.69-10.06 ppm). Serum trijodothyronine was significant hoger en de schildklierhormoon bindingsratio significant lager in arbeiders met de hoogste PFOS serumconcentraties. Een multivariabele regressieanalyse toonde een positief significante associatie tussen T3 en PFOS gehaltes in serum (Olsen et al., 2003).

In een mortaliteitsstudie, die arbeiders volgde gedurende 37 jaar, waren de mortaliteitsrisico's voor de meeste kankers niet verhoogd. Er werd echter wel een significant risico gevonden voor sterfte als gevolg van blaaskanker. Het is onduidelijk of de verhoging te wijten is aan PFOS blootstelling vermits de arbeiders waarschijnlijk ook aan andere chemicaliën werden blootgesteld. Verdere follow up van de cohorte is nodig.

4. Dierlijke studies naar gezondheidseffecten van PFOS (OECD, 2002):

Bij konijnen is PFOS mild irriterend voor de ogen maar niet voor de huid. Uit een verscheidenheid van assay systemen blijkt dat PFOS niet genotoxisch is. PFOS induceert peroxisoomproliferatie (Sohlenius *et al.*, 1993) en het inhibeert intercellulaire communicatie (Grasty *et al.*, 2003).

Na subchronische blootstelling gedurende 14 dagen aan 0,4 _g PFOS/kg/dag vertoonden ratten leverhypertrofie en afgenomen cholesterol en triglyceriden concentraties in het serum (Seacat *et al.*, 2003). Deze dosis wordt beschouwd als de NOAEL voor levertoxiciteit in ratten en komt overeen met een serumconcentratie van 44 ppm in mannelijke ratten en 64 ppm in vrouwelijke ratten na 14 weken toediening van PFOS.

Een twee jaar durende bioassay bij ratten toonde aan dat blootstelling aan PFOS resulteert in hepatocellulaire adenomas en folliculaire celadenoma's van de schildklier bij mannetjes. Bij vrouwtjes was er een significant verhoogd voorkomen van borstkanker en schildklierkankers.

Verschillende orale toxiciteitstudies werden reeds uitgevoerd bij ratten en primaten. Blootstelling aan PFOS resulteert vooral in hepatotoxiciteit en mortaliteit. In 90 dagen durende studies bij ratten bleek er een toename te zijn van leverenzymen, hepatische vacuolisatie en hepatocellulaire hypertrofie, gastrointestinale effecten, hematologische abnormaliteiten, verlies van lichaamsgewicht, convulsies en sterfte. Deze effecten werden gerapporteerd bij dosissen van 2 mg/kg/dag en hoger. In een 2 jaar durende bioassay van ratten werd hepatotoxiciteit (centrilobulaire hypertrofie, centrilobulaire eosinofiele hepatocytische granules, centrilobulair hepatocytisch pigment, …) waargenomen bij ratten die dosissen kregen van 5 of 20 ppm.
Toxiciteit bij rhesus apen kwam tot uiting als anorexia, braken, diarree, hypoactiviteit, convulsies, atrofie van de speekselklieren en de pancreas, daling van cholesterol in het serum en lipide depletie in de bijnieren. De dosis waarbij deze effecten optreden ligt tussen 1.5 en 300 mg/kg/dag.
In een 6 maand durende studie van 'Cynomolgus' apen (Seacat *et al.*, 2002) werd bij een concentratie van 0.75 mg/kg/dag het volgende waargenomen: verminderde voedselconsumptie, excessieve speekselvorming, moeilijke ademhaling, hypoactiviteit, hepatische vacuolisatie en hepatocellulaire hypertrofie, significante reductie van de cholesterolconcentratie in het serum en sterfte. Geen effecten werden waargenomen bij dosissen van 0.15 of 0.03 mg/kg/dag. Tijdens een herstelperiode van 52 weken werden geen effecten meer waargenomen.

Een twee generatie durende reproductieve toxiciteitstudie bij ratten werden postnatale sterfte en ander ontwikkelingseffecten waargenomen. PFOS werd toegediend vanaf 42 dagen voor de copulatie, gedurende de paartijd, en bij de wijfjes ook tijdens zwangerschap en lactatie. Bij de twee hoogste dosissen van 1.6 en 3.2 mg/kg/dag, bleek de overleving van de jongen significant gedaald. Alle F1 (2^{e} generatie) jongen van moederdieren die de hoogste dosis kregen toegediend stierven binnen een dag terwijl ongeveer 30% van de jongen van moederdieren die 1.6 mg/kg/dag kregen toegediend binnen 4 dagen stierven. Dit bleek vooral te wijten aan blootstelling in de baarmoeder voor de geboorte, eerder dan aan blootstelling via moedermelk na de geboorte. De tweede generatie, afkomstig van de groep die behandeld werd met 0,4 mg/kg/dag, vertoonde een verminderd geboortegewicht. De oorzaken van de effecten op de nakomelingen zijn niet gekend, mogelijk zijn veranderingen in de schildklierhormoon huishouding betrokken. Reversiebele veranderingen in reflexen en fysiologische ontwikkeling

werden geobserveerd in de F1 jongen, wat bezorgdheid doet rijzen voor een eventuele neurotoxiciteit van PFOS. De schade werd aangetoond bij concentraties die lagen beneden deze die toxisch waren voor de moeders.
PFOS werd geanalyseerd in de lever en in het serum van F0 (oorspronkelijke generatie) en F1 (2^{e} generatie) ratten. Alle ratten, zelfs de control ratten hadden meetbare hoeveelheden PFOS in serum en lever. De PFOS concentratie nam toe met de dosis, was hoger in de lever dan in het serum en bleek bij mannetjes hoger te zijn dan bij vrouwtjes.
Een recente Amerikaanse studie uitgevoerd door EPA (Lau et al., 2003) gaf aan dat ongeveer 50% van de nakomelingen stierven bij dosissen van 3 mg/kg bij ratten en van 15 mg/kg bij muizen. Groeiachterstand en vertraagde opening van de ogen werd genoteerd bij overlevende nakomelingen. Bij ratten die tijdens de duur van de zwangerschap PFOS via hun dieet kregen toegediend, was vanaf de laagste dosis (1 mg/kg/dag) het T4 gehalte in de moederdieren gedaald, ook de jongeren na de geboorte hadden verlaagde T4 gehaltes. Mogelijk is er een relatie met de vertraagde ontwikkeling die bij de dieren werd geobserveerd. De hormonen T3 en TSH waren niet gewijzigd. De dosis toegediend tijdens de laatste dagen van de zwangerschap bleek effectief voor het induceren van de waargenomen effecten. Prenatale blootstelling van ratten tussen dag 6 en 17 van de zwangerschap gaf bij dosissen vanaf 5mg/kg/dag een verminderd geboortegewicht, toename van afwijkingen aan ledematen en organen, vertraagde verbening van het skelet. Bij konijnen trad bij een dosis van 2.5 mg/kg/dag tussen dag 6 en dag 20 van de zwangerschap een verminderd geboortegewicht en vertraagde verbening op wanneer PFOS werd toegediend tijdens de zwangerschap. De NOAEL voor effecten op ontwikkeling werd gesteld op 0.1 mg/kg, de NOAEL voor toxiciteit (gewichtstoename) bij de moeder is 0,1 mg/kg (Case et al., 2001).

Austin *et al.* (2003) bestudeerde de effecten op het neuroendocriene systeem van ratten. Vrouwelijke ratten werden gedurende 2 weken geïnjecteerd met 0, 1 of 10 mg PFOS/kg lichaamsgewicht. Deze behandeling veroorzaakte een dosis afhankelijke accumulatie van PFOS in verschillende lichaamsweefsels waaronder de hersenen. PFOS blootstelling verminderde de voedselinname en het lichaamsgewicht op een dosis afhankelijke manier. Verder deed PFOS de serum corticosterone concentraties toenemen en de leptine concentraties afnemen. Ook deed PFOS behandeling de norepinefrineconcentraties in de hypothalamus stijgen. Deze resultaten indiceren dus dat PFOS blootstelling het neuroendocriene systeem kan beïnvloeden.

PERFLUOROCTAANZUUR

1. Inleiding:

Perfluoroctaanzuur (PFOA) is een synthetisch chemisch product dat wordt gebruikt bij de productie van fluoropolymeren. Fluoropolymeren hebben functionele kenmerken zoals vuurbestendigheid en olie-, vet- en waterafstootbaarheid. Ze doen daardoor uitstekend dienst als anti-aanbaklaag voor potten en pannen en als beschermende laag op textiel. Bij de productie van deze fluoropolymeren wordt gebruikt gemaakt van PFOA maar de afgewerkte producten bevatten normaal gezien geen PFOA. Het is persistent in de omgeving.
Studies hebben reeds aangetoond dat PFOA onder andere de ontwikkeling van proefdieren verstoort.

2. Blootstelling:

Er is nog niet veel geweten over de bronnen van PFOA in de omgeving en de manieren van menselijke blootstelling (EPA, fact sheet, 2003). Huidige informatie indiceert dat de menselijke populatie blootgesteld wordt aan zeer lage concentraties PFOA maar de beschikbare wetenschappelijke informatie zegt niets over de manier van blootstelling (EPA, fact sheet, 2003). De weinige locaties van fluorochemische fabrieken die dit bestanddeel gebruiken of produceren suggereren dat er additionele bronnen van PFOA in de omgeving voorkomen. De degradatie van telomeren kan hier één van zijn. Het is tot op heden echter niet geweten of mensen worden blootgesteld aan dit agens via de lucht, het water, op stofdeeltjes of sedimenten, via het dieet of door een combinatie.
Gegevens van bepaalde fabrieken in de VS en België die PFOA gebruiken of produceren indiceren dat gemiddelde serumconcentraties van PFOA in arbeiders variëren van 0.84 tot 6.4 ppm. In niet-beroepsmatig blootgestelde populaties zijn serum PFOA concentraties veel lager (tussen 10 en 100 ppb). In zowel gepoolde stalen als in individuele stalen varieerden PFOA concentraties in het serum van 3 tot 17 ppb. De hoogste serumconcentraties zijn gevonden in

een staal afkomstig van kinderen van verschillende geografische regionen van de VS (1.9-56.1 ppb).

3. Halfwaardetijd (tenzij anders vermeld: EPA, 2003):

Er is weinig geweten over de farmacokinetiek van PFOA en zijn zouten in mensen. Een 5 jaar durende studie waarbij 7 mannelijke en 2 vrouwelijke gepensioneerde werkers werden geobserveerd, suggereerden een gemiddelde halfwaardetijd van PFOA in serum van 4.37 jaar (range: 1.50-13.49 jaar). Studies bij dieren toonden dat het ammoniumzout van PFOA goed geabsorbeerd wordt na orale blootstelling en inhalatie maar minder goed na dermale blootstelling. PFOA kan vooral worden teruggevonden in de lever en het plasma. PFOA wordt niet gemetaboliseerd, de urine is de voornaamste route van PFOA excretie bij de vrouwelijke rat, terwijl de urine en de feces de voornaamste routes van excretie zijn bij de mannelijke rat.
Bij ratten blijkt er de eliminatie van PFOA geslachtsgebonden te verlopen (Kudo *et al.*, 2002). Bij vrouwelijke ratten gaat het sneller. Dit zou te wijten zijn aan een secretie (renale tubulaire secretie) die hormonaal geregeld wordt. Door gebrek aan informatie kon dit bij mensen tot op heden niet geobserveerd worden.

4. Menselijke gezondheidseffecten (EPA, 2003):

Epidemiologische studies van de effecten van PFOA in mensen werden uitgevoerd waarbij arbeiders werden geobserveerd. Deze studies onderzochten echter geen effecten op de ontwikkeling. Er werden 2 mortaliteitsstudies, 1 morbiditeitstudie en verschillende studies die de effecten op de lever, de pancreas, het endocrien systeem en het lipidemetabolisme onderzochten uitgevoerd.

Een retrospectieve cohort mortaliteitsstudie demonstreerde een statistisch significante associatie tussen prostaatkanker mortaliteit en duur van tewerkstelling in een fabriek die PFOA produceert. In een recentere update van deze studie waarbij gebruik gemaakt werd van meer specifieke blootstellingmetingen werd er echter geen significante associatie waargenomen tussen prostaatkanker en blootstelling (Gilliland and Mandel, 1993).

Een andere studie rapporteerde een toename van de oestradiolconcentratie in arbeiders met de hoogste PFOA serumconcentraties. Na correctie voor BMI bleek de associatie niet meer voor te komen (Olsen et al., 1998) In een cross sectionele studie met 115 arbeiders werden geen associaties aangetoond tussen de PFOA concentratie in het serum en leverenzymen, lipoproteïnen en serumcholesterol gehaltes. Sommige van deze werknemers hadden nochtans PFOA serum concentraties die verglijkbaar waren met deze in ratten waarbij deze effecten werden waargenomen (Gilliland and Mandel, 1996; Olsen et al., 2000).
In menselijke levercellen (HepG2 cellen) werd aangetoond dat PFOA apoptosis induceert (Shabalina, 1999).

5. Dierlijke studies naar gezondheidseffecten (tenzij anders vermeld: EPA, 2003):

PFOA is niet mutageen. Na toediening via de huid bleek ammoniumperfluoroctanoaat zwak irriterend te zijn voor de konijnenhuid. Ratten bleken minder gevoelig (Kennedy, 1985). PFOA toegediend via de voeding resulteert in C57B1 muizen in atrofie van thymus en milt, maar ook in suppressie van de humorale en cellulaire immuniteit (Yang et al., 2002).

De effecten van PFOA op biologische systemen werd uitvoerig bestudeerd bij knaagdieren. PFOA veroorzaakt peroxisoomproliferatie en het induceert verschillende enzymen van het lipidemetabolisme (Kawashima *et al.*, 1995; Kudo and Kawashima, 1998; Kudo *et al.*, 1999; Pastoor *et al.*, 1987; Permadi *et al.*, 1992). PFOA beïnvloedt ook de serumconcentraties van verschillende hormonen: het reduceert schildklierhormoon en testosteron en het vermeerdert oestradiol in ratten (Gutshall *et al.*, 1989; Liu *et al.*, 1996).

28 dagen orale toxiciteitstudies in ratten en muizen en een 90 dagen orale toxiciteitstudie in ratten gaven duidelijke signalen van verminderde gewichtstoename en toename in het relatieve gewicht van de lever bij stijgende dosissen. Histopathologie toonde hypertrofie en necrosis van levercellen. De effecten waren meer uitgesproken bij mannelijke ratten dan bij vrouwelijke dieren (Griffith en Long,1980). Bij mannelijke ratten bleek toediening van PFOA gedurende 26 weken verscheidene metaboliserende leverenzymen te beïnvloeden o.a. de activiteit van glutathion transferase. Deze effecten werden niet waargenomen in vrouwelijke dieren (Kawashima et al., 1994).

Recent werden resultaten bekomen van een 6 maanden chronische studie waarbij Cynomolgus apen oraal PFOA toegediend kregen (0, 3, 10, of 30 mg/kg/dag, 6 mannelijke dieren per dosis). Een **LOAEL** werd afgeleid uit deze studie en gesteld op **3 mg/kg/dag**. Bij een dosis van 3 mg/ kg/dag werd er immers nog een reversiebele toename van het gewicht van de lever waargenomen, er werden geen veranderingen in hormoongehaltes, klinische, hematologische of urinaire merkers genoteerd. Er waren ook geen microscopische of macroscopische veranderingen geassocieerd met de PFOA blootstelling. Eén van de apen stierf echter bij deze dosis. Of de oorzaak van de sterfte te maken heeft met de PFOA blootstelling is onduidelijk (Butenhoff et al.,2002).

Een 90 dagen orale toxiciteitstudie bij rhesus apen gaf aan dat de gastrointestinale tractus en het reticuloendotheliaal systeem (beenmerghypoplasie en atrofie van de lymfefollikels in milt en lymfeknopen) waren aangetast. Sterfte kwam voor vanaf 30 mg/ kg.dag. De 0,3 en 10 mg/kg/dag dosis groep vertoonde geen histopathologische schade (Griffith and Long, 1980). De serumconcentratie (totaal organische fluor) in de 10 mg/kg/dag groep bedroeg 46 ppm bij mannelijke dieren, 72 ppm bij vrouwelijke dieren. Vermits 69% van het MG van PFOA organische fluor is corresponderen deze gehaltes met 80 en 100ppm.

Prenatale studies van ontwikkelingstoxiciteit in ratten resulteerde in sterfte en gereduceerd lichaamsgewicht van moederdieren die oraal werden blootgesteld aan 100 mg/kg/dag of door inhalatie van 25 mg/m_ van het ammoniumzout van PFOA. Er was geen bewijs van ontwikkelingstoxiciteit na orale blootstelling van dosissen tot 150 mg/kg/dag maar blootstelling door inhalatie van 25 mg/m_ resulteerde in een gereduceerd foetaal lichaamsgewicht.
Een twee generaties durende studie van de toxiciteit van APFO op de reproductie van ratten blootgesteld aan 0, 1, 3, 10 en 30 mg/kg/dag, toonde een significante toename in het absolute en relatieve gewicht van lever en nieren bij F0-mannetjes bij 1 mg/kg/dag, terwijl significante reducties werden waargenomen in het absolute en relatieve gewicht van de nieren bij F0 vrouwtjes bij 30 mg/kg/dag (York et al., 2002). De reproductie werd niet beïnvloed bij F0 dieren. Serumconcentraties van APFO werden gemeten bij F0 mannetjes na paring en bij F0 vrouwtjes na het spenen van de F1 jongen. Gemiddelde concentraties bij mannetjes bleken tot meer dan 50 maal groter te zijn. In de F1 generatie kon men volgende effecten waarnemen: reductie in lichaamsgewicht, toename van mortaliteit en een verlate seksuele maturatie.

PFOA beïnvloedt het metabolisme van glycerolipiden in ratten waardoor de hoeveelheid glycerolipiden in de lever toeneemt (Kudo *et al.*, 1999).

PFOA is een promotor zijn voor de ontwikkeling van leverkanker in knaagdieren (Abdellatif *et al.*, 2003-2004). Een voedingsstudie (2 jaar) in mannelijke CD ratten (300 ppm, 13,6 mg/kg/dag) induceerde naast Leydig cel adenomas ook lever en pancreas adenomas en carcinomas (Biegel et al., 2001). De kankers (behalve die in de pancreas) die werden waargenomen in de ratstudies lijken typisch op de set van kankers die door peroxisoomproliferators worden geïnduceerd. Bij andere species (apen, honden, cavia's) blijken peroxisoomproliferators geen kankers te induceren. Daarenboven zijn peroxisoomproliferators niet genotoxisch. De effecten op de lever zouden aanleiding geven aan deze kankers. Er kan vanuit gegaan worden dat de laagste concentraties van PFOA die in de lever meetbare effecten veroorzaken, ook de laagste concentraties zijn die kankers kunnen veroorzaken bij knaagdieren.

BESLUIT EN AANBEVELINGEN

PFOS en PFOA zijn persistente stoffen die goed worden opgenomen. PFOS wordt trager uitgescheiden dan PFOA en is meer toxisch dan PFOA. De stoffen accumuleren in de lever. Beide stoffen hebben een pleiotrope werking: ze hebben de potentie om te interfereren met het vetmetabolisme en met metabolische enzymen in de lever, ze beïnvloeden de hormoonhuishouding en het immuunsysteem. PFOS blijkt ook reproductietoxisch. Het juiste werkingsmechanisme is nog niet volledig opgehelderd. Deze effecten werden in verscheidene dierspecies waargenomen. In de mens zijn tot nog toe deze effecten niet aantoonbaar. De stoffen blijken niet rechtstreeks genotoxisch. In knaagdieren werd aangetoond dat PFOS en PFOA kankers kunnen induceren, vermoedelijk via een epigenetisch mechanisme. Het is niet duidelijk of dit ook in andere species zou voorkomen.
De tot nu toe waargenomen biologische effecten komen voor bij PFOS serumconcentraties (50-100ppm) die ongeveer een factor 5 hoger liggen dan de concentraties die bij werknemers worden gemeten en een factor 1000 hoger dan de concentraties die in de algemene bevolking worden gemeten.

In de reële situatie is het waarschijnlijk dat men aan mengsels van perfluorkoolwaterstoffen is blootgesteld. Er zijn onvoldoende gegevens over het effect van gezamenlijke blootstelling aan diverse perfluorverbindingen. Men kan veronderstellen dat stoffen die eenzelfde aangrijpingspunt in het lichaam hebben eventueel additief kunnen werken en dat de concentraties moeten opgeteld worden bij de predictie van effecten.
Onderzoek naar toxicologische werkingsmechanismen van PFOA en PFOS gaf aan dat beide stoffen sommige biologische aangrijppunten hebben die dezelfde zijn. PFOS en PFOA accumuleren in de lever en het zijn allebei peroxisoomproliferators. Deze stoffen activeren ook specifieke enzymen die betrokken zijn bij metabolische processen o.a. van xenobiotica. PFOS inhibeert ook gap juncties. Inhibitie van GAP juncties wordt soms in verband gebracht met epigenetische carcinogene processen.
Er zijn dus aanwijzingen dat PFOA en PFOS effecten veroorzaken die mogelijk in verband kunnen gebracht worden met het proces van carcinogenese. Of de beschreven

werkingsmechanismen ook daadwerkelijk aanleiding geven aan een verhoogd risico op kanker voor de mens is echter nog niet afdoende bewezen.
Naast de eerder beschreven biologische effecten werd ook aangetoond dat PFOA effecten veroorzaakt op het immuunsysteem (suppressie) en er werden effecten gevonden op hormoongehaltes in proefdieren. Beide stoffen blijken een breed spectrum aan biologische effecten te kunnen induceren, afhankelijk van dosis en species. In welke mate deze biologische effecten bijdragen tot de schadelijke gezondheidseffecten die werden gevonden is nog niet volledig opgehelderd.

Er is momenteel onvoldoende informatie om op basis van de reeds opgespoorde toxicologische werkingsmechanismen van PFOA en PFOS een veronderstelling te maken over additiviteit van de effecten van deze stoffen. Mengsels werden onvoldoende getest. Additiviteit, synergie of inhibitie zijn mogelijk. We hebben momenteel geen argumenten in één of andere richting. Verder onderzoek daarover is dringend noodzakelijk

REFERENTIES

Abdellatif, A., Al-Tons, A.H., Awad, M.E., Roberfroid, M., Khan, M.N. (2003-2004) Peroxisomal enzymes and 8-hydroxydeoxyguanosine in rat liver treated with perfluorooctanoic acid. Dis. Markers., 19(1), 19-25.

Austin, M.E., Kasturi, B.S., Barber, M., Kannan, K., MohanKumar, P.S., MohanKumar, S.M. (2003) Neuroendocrine effects of perfluorooctane sulfonate in rats. Environ. Health Perspect., 111(12), 1485-9.

Biegel, L.B., Liu, R.C.M., Hurtt, M.E., Cook, J.C. (1995) Effects of ammonium perfluoroctanoate on Leydig cell function. Toxicol. Appl Pharmacol., 134, 18-25.

Butenhoff, J., Costa, G., Elcombe, C., Farrar, D., Hansen, K., Iwai, H., Jung, R., Kennedy, G., Lieder, P., Olsen, G., Thomford, P. (2002) Toxicity of amonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. Toxicological sciences; 69, 244-257.

Case, M.T., York, R.G., Christian, M.S. (2001). Rat and Rabbit Oral Developmental Toxicology Studies With Two Perfluorinated Compounds. International Journal of Toxicology, 20, 101-109.

EPA (2002) Perfluoroalkyl sulfonates: significant new use rule. USEPA; Federal Register, vol. 67, 11008-11030.

EPA (2003) OPPT (Office of Pollution Prevention and Toxics) Fact Sheet: PFOA Q's & A's.

EPA (2003) Preliminary risk assessment of the developmental toxicity associated with exposure to perfluorooctanoic acid and its salts. US Environmental Protection Agency. Office of Pollution Prevention and Toxics Risk Assessment Division, april 10, 2003.

Gilliland, F.D., Mandel, J.S. (1993). Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant. Journal of Occupational Med, 35(9), 950-954.

Gilliland, F.D., Mandel, J.S. (1996). Serum perfluorooctanoic acid and hepatic enzymes, lipoproteins, and cholesterol: a study of occupationally exposed men. Americal Journal of Industrial Medicine, 29, 560-568.

Grasty, R.C., Grey, B.E., Lau, C.S., Rogers, J.M. (2003) Prenatal window of susceptibility to perfluorooctane sulfonate-induced neonatal mortality in the Sprague-Dawley rat. Virth Defects Research (Part B), 68, 465-471.

Griffith, F.D., Long, J.E. (1980) Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate. American Industrial Hygiene Association, 41, 576-583.

Gutshall, D.M., Pilcher, G.D., Langley, A.E. (1989) Mechanism of the serum thyroid hormone lowering effect of perfluoro-n-decanoic acid (PFDA) in rats. J. Toxicol. Environ. Health, 28, 53-65.

Hosokawa, M., Satoh, R. (1993) Differences in the industion of carboxylesterase isozymes in rat liver microsomes by perfluorinated fatty acids. Xenobiotica, 23(10), 1125-1133.

Ikeda, T., Aiba, K., Fukuda, K. (1985) The induction of peroxisome proliferation in rat liver by perfluorinated fatty acids, metabolically inert derivatives of fatty acids. Journal of Biochemistry, 98, 475-482.

Kawashima, Y., Kobayashi, H., Miura, H., Kozuka, H. (1995) Characterization of hepatic response of rat to administration of perfluorooctanoic acid, perfluorodecanoic acid at low levels. Toxicology, 99, 169-178.

Kawashima, Y., Suzuki, S., Kozuka, H. (1994). Effects of prolonged administration of perfluoroctanoic acid on hepatic activities of enzymes which detoxify peroxide and xenobiotic in the rat. Toxicology, 93, 85-97.

Kennedy, G.L. (1985). Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate. Toxicology and Applied Pharmacology, 81, 348-355.

Kozuka, H., Yamada, J., Horie, S., Watanabe, T., Suga, T., Ikeda, T. (1991). Biochem.Pharmacol., 41, 617-623.

Kudo, N., Katakura, M., Sato, Y., Kawashima, Y. (2002) Sex hormone-regulated renal transport of perfluorooctanoic acid. Chemico-Biological Interactions, 139: 301-316.

Kudo, N., Kawashima, Y. (1998) Fish oil-feeding prevents perfluorooctanoic acid-induced fatty liver in mice. Toxicol. Appl. Pharm., 145, 285-293.

Kudo, N., Mizuguchi, H., Kawashima, Y. (1999) Alterations by perfluorooctanoic acid of glycerolipid metabolism in rat liver. Chemico-Viol. Interact., 118, 69-83.

Kudo, N., Mizuguchi, H., Yamamoto, A., Kawahima, Y. (1999) Alterations by perfluorooctanoic acid of glycerolipid metabolism in rat liver. Chemico-Biological Interactions, 118, 69-83.

Lau, C., Thibodeaux, J.R., Hanson, R.G., Rogers, J.M., Grey, B.E., Stanton, M.E., Butenhoff, J.L., Stevenson, L.A. (2003) Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: postnatal evaluation. Toxicol. Sci., 74(2): 382-92.

Liu, R.C.M., Hurtt, M.E., Cook, J.C., Biegel, L.B. (1996) Effect of peroxisome proliferators, ammonium perfluorooctanoate (C8), on hepatic aromatase activity in adult male Crl:CD BR (CD) rats. Fund. Appl. Toxicol., 30, 220-228.

Maloney, E.K., Waxman, D.J. (1999). Trans-Activation of PPAR-alfa and PPAR-gamma by structurally diverse environmental chemicals. Toxicology and Applied Pharmacology, 161, 209-218.

OECD (2002) Organisation for Economic Co-operation and Development. Co-operation on existing chemicals: hazard assessment of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its salts. ENV/JM/RD(2002)17/FINAL

Olsen, G.W., Gilliland, F.D., Burlew, M.M., Burris, J.M., Mandel, J.S., Mandel, J.H. (1998). An epidemiological investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure tp perfluorooctanoic acid. J.Occ. Env.Med., 40(7), 614-622.

Olsen, G.W., Burris, J.M., Burlew, M.M. (2000). Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers. Drug and Chemical Toxicology, 23(4), 603-620.

Olsen, G.W., Burris, J.M., Burlew, M.M., Mandel, J.H. (2003) Epidemiologic assessment of worker serum perfluoroctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. J. Occup. Environ. Med., 45, 260-270.

Olsen, G., Church, T., Larson, E., van Belle, G., Lundberg, J.K., Hansen, K.J., Burris, J.M., Mandel, J., Zobel, L. (2004) Serum concentrations of perfluorooctanesulfonate and other fluorochemicals in an elderly population from Seattle, Washington Chemosphere, 54, 1599-1611.

Pastoor, T.P., Lee, K.P., Perri, M.A., Gillies, P.J. (1987) Biochemical and morphological studies of ammonium perfluorooctanoate-induced hepatomegaly and peroxisome proliferation. Exp. Mol. Pathol., 47, 98-109.

Permadi, H., Lundgren, B., Andersson, K, DePierre, J.W. (1992) Effects of perfluoro fatty acids on xenobiotic-metabolizing enzymes which detoxify reactive form of oxygen and lipid peroxidation in mouse liver. Biochme. Pharmacol.,, 44, 1191-1193.

Seacat, A.M., Thomford, P.J., Hansen, K.J., Olsen, G.W., Case, M.T., Butenhoff, J.L. (2002) Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. Toxicol. Sci, 68, 249-264.

Seacat, A., THomford, P., Hansen, K., Clemen, L., Eldridge, S., Elcombe, C., Butenhoff, J. (2003) Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats. Toxicology, 183, 117-131.

Shabalina, I.G., Panaretakis, T., Bergstrand, A. (1999) Effects of the rodent peroxisome proliferator and hepatocarcinogen, perfluorooctanoic acid, on apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. Carcinogenesis, 20(12), 2237-2246.

Sohlenius, A.K., Eriksson, A.M., Hogstrom, C., Kimland, M., DePierre, J.W. (1993) Perfluorooctane sulfonic acid is a potent inducer of peroxisomal fatty acid beta-oxidation and other activities known to be affected by peroxisome proliferators in mouse liver. Pharmacol. Toxicol., 72(2), 90-3.

Sohlenius, A.K., Lundgren, B., DePierre, J.W. (1992). Perfluorooctanoic acid has persistent effects on peroxisome proliferation and related parameters in mouse liver. Journal of Biochem. Toxicology, 7(4), 205-212.

Upham, B., Deocampo, N. (1998). Inhibition of gap junctional intercellular communication by perfluorinated fatty acids is dependent on the chain lengt of the fluorinated tail. International Journal on Cancer, 78, 491-495.

Williams, G.M. (1997). Chemicals with carcinogenic activity in the rodent liver; mechanistic evaluation of human risk. Cancer Letters, 117,175-188.

Yang, Q., Abedi-Valugerdi, M., Xie, Y., Zhao, X.Y., Möller, G., Nelson, B.D., DePierre, J.W. (2002). Potent suppression of the adaptive immune response in mice upon dietary exposure to the potent peroxisome proliferator, perfluorooctanoic acid. International Immunopharmacology, 2, 389-397.

York, R.G. (2002) Oral (gavage) two generation (one litter per generation) reproduction study of ammonium perfluorooctanoic (APFO) in rats. Argus Research Laboratories, Inc. Protocol Number: 418-020, Sponsor Study Number: T-6889.6, March 26, 2002.