



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Betekenis resultaten bloedonderzoek PFOA omwonenden DuPont/Chemours

RIVM Briefrapport 2017-0101
A.G. Oomen | J.M.M. Herremans



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Betekenis resultaten bloedonderzoek PFOA omwonenden DuPont/Chemours

RIVM Briefrapport 2017-0101
A.G. Oomen | J.M.M. Herremans

Colofon

© RIVM 2017

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2017-0101

A.G. Oomen (auteur), RIVM
J.M.M. Herremans (auteur), RIVM

Contact:
Ric van Poll
Milieu en Veiligheid/Centrum Duurzaamheid, Milieu en
Gezondheid/Milieukwaliteit en Gezondheid
Ric.van.Poll@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van Ministerie van
Infrastructuur en Milieu, in het kader van vervolgonderzoek PFOA

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Betekenis resultaten bloedonderzoek PFOA omwonenden DuPont/Chemours

De langdurige blootstelling aan perfluorooctaanzuur (PFOA) in het verleden heeft bij omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek mogelijk gezondheidseffecten veroorzaakt. Dit mede omdat het aannemelijk is dat de concentraties PFOA in bloed in het verleden aanzienlijk hoger zijn geweest dan nu worden gemeten. De uitkomst van het bloedonderzoek bevestigt de eerdere modelberekeningen. Omwonenden die lang dichtbij de fabriek wonen hebben hogere concentraties PFOA in bloed dan bewoners die verder weg wonen of minder lang in de omgeving wonen.

Deze resultaten zijn in lijn met een eerdere risicoschatting van het RIVM uit 2016. Hierbij werd berekend dat het waarschijnlijk is dat de gezondheidkundige grenswaarde voor PFOA langdurig is overschreden.

Uit een analyse van diverse epidemiologische studies blijkt dat er relaties zijn tussen ongewenste veranderingen in het lichaam en de PFOA concentratie in het bloed. Veranderingen worden al waargenomen vanaf relatief lage PFOA bloedconcentraties zoals die voorkomen bij de algemene bevolking. Een relatie is het meest waarschijnlijk voor veranderingen in cholesterol, leverenzymen en geboortegewicht.

In de wetenschap is nog veel onzekerheid bij welke bloedconcentraties deze ongewenste veranderingen in het lichaam optreden. Op basis van de beschikbare epidemiologische informatie is het niet mogelijk een oorzakelijk verband aan te tonen tussen de ongewenste veranderingen en PFOA blootstelling.

Het RIVM verwacht dat een (individueel) gezondheidsonderzoek onder omwonenden weinig tot geen gezondheidswinst oplevert voor de omwonenden. Herkenning en behandeling van de ongewenste veranderingen in het lichaam die mogelijk als gevolg van PFOA blootstelling optreden, worden in sommige gevallen al ondervangen door standaard controles. De mogelijke ernstige gezondheidseffecten (zoals nierkanker, testiskanker en colitis ulcerosa) komen heel weinig voor. Hierdoor is de kans klein dat bij een screening op deze ziektes extra nieuwe gevallen zullen worden opgespoord. Een aantal van de mogelijke ongewenste veranderingen veroorzaken gezondheidseffecten die men tijdig met de huisarts zal bespreken. Mensen die zich zorgen maken over hun gezondheid wordt aangeraden contact op te nemen met hun huisarts.

Kernwoorden: C8, perfluorooctaanzuur, emissie, fabriek, gezondheidseffecten, kankerrisico, levereffecten, blootstelling, lucht, epidemiologie, bloedonderzoek, serumwaarden

Synopsis

Significance of PFOA blood test results for people living nearby DuPont/Chemours

Long-term exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in the past may have affected the health of people living nearby the DuPont/Chemours factory. This is partly because it is likely that the concentrations of PFOA in the blood were substantially higher in the past than have now been measured. The outcomes of the blood tests confirm previous model calculations. Residents who have lived in the vicinity of the factory for a long period of time have higher concentrations of PFOA in their blood than residents who live further away or who have lived in the vicinity for shorter periods of time.

These results are in line with an earlier risk assessment carried out by RIVM in 2016. The calculations revealed that it is probable that the health-based threshold value for PFOA was exceeded for a long period of time.

An analysis of various epidemiological studies shows that there are links between undesirable changes in the body and the PFOA concentration in the blood. Changes are noticeable even at relatively low PFOA blood concentrations, as occur in the general population. A link is most probable for changes in cholesterol, liver enzymes and birth weight.

Scientists are still unsure about the exact blood concentrations at which these undesirable changes occur in the body. On the basis of the available epidemiological information it is not possible to demonstrate a causal relationship between the undesirable changes and PFOA exposure.

RIVM expects that an (individual) health study among local residents will produce little to no health benefits for the people in question. In some cases the undesirable changes in the body which may occur as a consequence of exposure to PFOA can already be detected by standard controls and can therefore be treated. The possible serious health effects (such as kidney cancer, testicular cancer and ulcerative colitis) occur only on a very limited scale. As a result, the chance is small that a screening for these conditions will lead to the detection of any new cases. A number of the possible undesirable changes cause health effects that will be discussed in good time with GPs. People who are concerned about their health are advised to contact their GP.

Keywords: C8, perfluorooctanoic acid, emission, factory, health effects, cancer risk, liver effects, exposure, air, epidemiology, blood test, serum values

Inhoudsopgave

1	Inleiding en leeswijzer – 9
2	Verschillen in grenswaarden PFOA – 11
3	Resultaten bloedonderzoek – 13
4	Analyse epidemiologische studies – 17
5	Is gezondheidsonderzoek nodig? – 19
6	Conclusie – 21
7	Aanbevelingen – 23
	Bijlage I – 25
	Bijlage II – 26
	Literatuur – 31

1 Inleiding en leeswijzer

In deze rapportage worden de resultaten van het bloedonderzoek bij omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek in Dordrecht (RIVM Rapport 2017-0077, 2017) en de analyse van de epidemiologische literatuur (RIVM Rapport 2017-0086, 2017) in samenhang besproken. Op basis van deze informatie en de bestaande risicobeoordeling (RIVM Briefrapport 2016-0049, 2016), wordt de betekenis hiervan voor de gezondheid van de omwonenden beschreven.

De afgelopen jaren zijn er vragen gerezen over de gevolgen van uitstoot van de stof perfluorooctaanzuur (PFOA) door de DuPont/Chemours fabriek in Dordrecht. Berichten over gezondheidseffecten rond een fabriek van DuPont in Amerika leidden tot onrust bij omwoners van de Nederlandse fabriek in 2015 en 2016 (website Follow The Money, 2017). PFOA is een door mensen gemaakte chemische stof. De stof is onder meer gebruikt voor de behandeling van tapijten en kleding, in coatings van kartonnen verpakkingen en in antiaanbaklagen van pannen. PFOA is in de DuPont/Chemours fabriek gebruikt van 1970 tot 2012.

Na vragen in de Tweede Kamer heeft het RIVM een inschatting gemaakt van eventuele gezondheidsrisico's in Nederland met behulp van modelberekeningen (RIVM Briefrapport 2016-0049, 2016). Er werd geconcludeerd dat het waarschijnlijk is dat omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek in het verleden langdurig zijn blootgesteld aan hogere concentraties PFOA dan wenselijk.

In de risicobeoordeling van 2016 heeft het RIVM een gezondheidskundige grenswaarde voor langdurige blootstelling van 89 ng PFOA/ml bloed¹ afgeleid. Deze waarde is gebaseerd op effecten gevonden in dierstudies en veiligheidsfactoren om een grenswaarde af te leiden die beschermend moet zijn voor deze effecten bij de mens. Gezien het sterk verminderen van de emissie van PFOA na 2002 en het beëindigen van de emissie van PFOA vanaf 2012 zouden volgens de modelberekeningen de PFOA concentraties in het bloed van omwonenden in 2016 ruim onder deze grenswaarde voor langdurige blootstelling moeten liggen (RIVM Briefrapport 2016-0049, 2016). Er is overigens wel discussie over de grenswaarden, hierover meer in paragraaf 2.

Op basis van de resultaten van de risicobeoordeling is vervolgens een gerichte steekproef uitgevoerd onder omwonenden om te controleren of de PFOA concentraties in het bloed overeenkomen met de modelberekening (RIVM Rapport 2017-0077, 2017). De resultaten van het bloedonderzoek zijn samengevat in paragraaf 3. De beschikbare epidemiologische studies in de literatuur zijn onderzocht op verbanden tussen ongewenste veranderingen in het lichaam en verschillende mate van PFOA blootstelling (RIVM Rapport 2017-0086, 2017). Deze analyse

¹ Voor de leesbaarheid wordt in dit document gesproken over PFOA concentraties in bloed. De exacte beschrijving is PFOA concentratie in bloedserum.

is samengevat in paragraaf 4. Op basis van deze epidemiologische studies kan wel een mogelijk verband worden gevonden, maar kan niet met zekerheid worden vastgesteld of een waargenomen verandering een oorzakelijk gevolg is van de blootstelling aan PFOA.

In paragraaf 5 wordt ingegaan op de vraag of een gezondheidsonderzoek bij omwonenden van DuPont/Chemours in Dordrecht zinvol is. De conclusie en aanbevelingen zijn tenslotte te vinden in paragrafen 6 en 7. Bijlage I geeft een chronologisch overzicht van een aantal gezondheidskundige grenswaarden voor langdurige blootstelling aan PFOA. Bijlage II geeft een overzicht van mogelijke ongewenste veranderingen in het lichaam die op basis van epidemiologische studies aan PFOA blootstelling worden gerelateerd.

Dit onderzoek is gericht op mogelijke gevolgen van de stof PFOA voor omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek in Dordrecht. Werknemers van de fabriek, andere stoffen (zoals GenX en PFOS) en milieurisico's zijn niet in dit onderzoek meegenomen.

2 Verschillen in grenswaarden PFOA

Er is al jaren discussie over wat een veilige waarde is voor blootstelling van de mens aan PFOA. Ook in het afgelopen jaar zijn door verschillende internationale organisaties nieuwe grenswaarden vastgesteld. Op dit moment wordt door de Europese Autoriteit voor de Voedselveiligheid (EFSA) de gezondheidkundige grenswaarde voor langdurige blootstelling aan PFOA opnieuw geëvalueerd. Mogelijk wordt door EFSA een grenswaarde lager dan 89 ng/ml voorgesteld. Op dat moment zal RIVM zijn gezondheidkundige grenswaarde van 89 ng/ml opnieuw bekijken zodat eventuele nieuwe inzichten uit de EFSA evaluatie kunnen worden meegewogen.

Een overzicht van een aantal recent afgeleide internationale grenswaarden voor de bloedconcentratie (variërend van 2 ng/ml tot 142 ng/ml) staat in Bijlage I. De variatie in afgeleide grenswaarden, waaronder die van het RIVM, laat zien dat er onzekerheid bestaat over het veilige blootstellingsniveau aan PFOA.

Verschillen in grenswaarden worden onder andere veroorzaakt doordat:

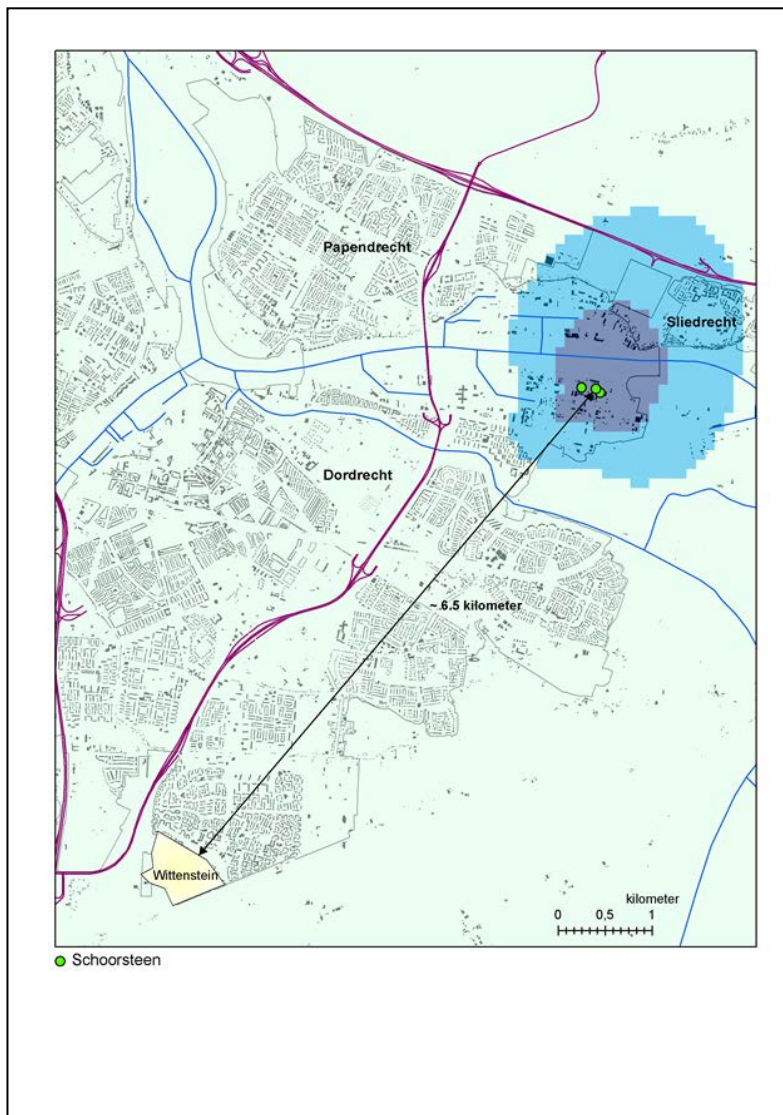
- Bevindingen van epidemiologische en toxicologische studies verschillend worden meegewogen (kwaliteit en selectie van de beschikbare studies).
- Er wordt verschillend omgegaan met de onzekerheid rondom de mogelijke effecten van PFOA, dit leidt bijvoorbeeld tot verschillen in gebruik van onzekerheidsfactoren.
- In de loop van de tijd nieuwe wetenschappelijke informatie en inzichten worden verkregen, met name over de stapeling van PFOA in de mens.

Bij het vaststellen van de gezondheidkundige grenswaarden wordt rekening gehouden met het feit dat PFOA mogelijk kankerverwekkend en mogelijk reproductie toxisch (schadelijk voor de vruchtbaarheid en/of het ongeboren kind) voor de mens is.

Op basis van de gezondheidkundige grenswaarde is in 2016 geconcludeerd dat de blootstelling van omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek in het verleden waarschijnlijk langdurig hoger is geweest dan gewenst. Om beter inzicht te krijgen in mogelijke gezondheidseffecten bij de omwonenden als gevolg van langdurige PFOA blootstelling zijn de beschikbare epidemiologische studies nader geanalyseerd.

3 Resultaten bloedonderzoek

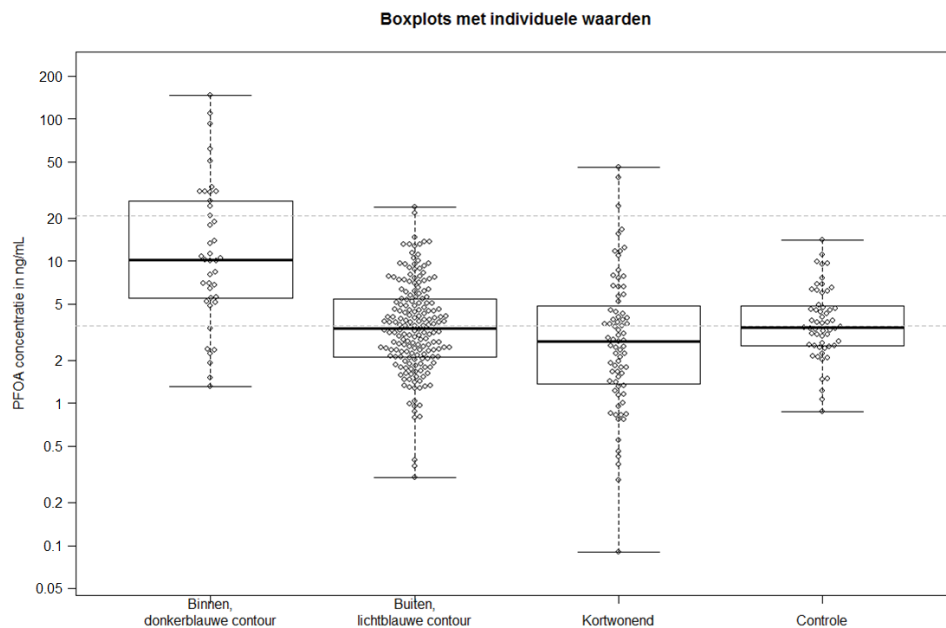
Uit het bloedonderzoek blijkt dat omwonenden die langdurig dicht bij de fabriek wonen in 2016 hogere bloedwaarden hebben dan bewoners die verder weg wonen of minder lang in de omgeving wonen. Bewoners die verder weg wonen of minder lang in de omgeving van de fabriek wonen hebben in 2016 PFOA waarden in het bloed die overeenkomen met achtergrondwaarden zoals die in Europese onderzoeken zijn gevonden. De gemeten bloedwaarden komen goed overeen met de eerder berekende bloedconcentraties voor 2016. Zie Figuur 1 en inzet 'Resultaten bloedonderzoek'.



Figuur 1. Overzichtskartaal van de gebieden waar bloedonderzoek heeft plaatsgevonden. Er wordt onderscheid gemaakt tussen een controlegebied (woonbuurt Wittenstein), een gebied +/- 750 meter van de DuPont/Chemours fabriek (binnencontour, donkerblauw) en een gebied tot 1,5 km van de fabriek (buitencontour, lichtblauw).

Resultaten bloedonderzoek

Het bloed van 382 personen is onderzocht. Bij langwonenden in het gebied direct rond de fabriek (donkerblauwe zone, zie figuur 1) zijn PFOA bloedconcentraties gevonden tussen 1,3 en 147 ng/ml, met een mediane waarde van 10,2 ng/ml. Bij langwonenden in de iets ruimere (lichtblauwe) zone zijn concentraties gevonden tussen 0,3 en 24,1 ng/ml, met een mediane waarde van 3,4 ng/ml. Bij kortwonenden in de lichtblauwe en donkerblauwe contour zijn concentraties gevonden tussen 0,1 en 45,7 ng/ml, met een mediane waarde van 2,8 ng/ml. In het controlegebied zijn concentraties gevonden tussen 0,9 en 14,1 ng/ml, met een mediane waarde van 3,4 ng/ml. De mediane waarde is 'het middelste getal', dat wil zeggen dat 50% van de getallen onder de mediaan ligt en 50% van de getallen boven de mediaan. De mediane achtergrondwaarde in diverse Europese studies is gemiddeld 3,5 ng/ml (range 1,4-6,8 ng/ml), met een maximale waarde van gemiddeld 21 ng/ml (range 6,2-100 ng/ml) (ECHA, 2015). Achttien van de 382 personen (4,7 procent) heeft hogere bloedwaarden dan 21 ng/ml.



Het onderste streepje is de minimumwaarde, het bovenste streepje is de maximum waarde, de onderste streep van de 'box' is het 25 percentiel-waarde, de bovenste streep van de 'box' is het 75 percentiel-waarde, de middelste, dikke streep is de mediaan (50 percentiel-)waarde. Elk cirkeltje stelt een individuele bloedwaarde voor. NB de schaal voor bloedwaarde (y-as) is logaritmisch. De stippelijnen in de figuur zijn van boven naar beneden: 21 ng/ml (gemiddelde maximale waarde van diverse Europese onderzoeken) en 3,5 ng/ml (gemiddelde mediane waarden).

Figuur 2. Grafische weergave van de PFOA bloedwaarden (in ng/ml) per groep: 1) langwonend in binnencontour (donkerblauwe gebied), 2) langwonend in lichtblauwe contour, 3) kortwonend (na 1-1-2003 in verband met afname in uitstoot na deze datum) in donker- of lichtblauwe contour, 4) controlegebied.

De mediane achtergrondwaarde in diverse Europese studies is gemiddeld 3,5 ng/ml (range 1,4-6,8 ng/ml), met een maximale waarde van gemiddeld 21 ng/ml (range 6,2-100 ng/ml) (ECHA, 2015). De PFOA concentratie is bij 18 van de 382 onderzochte personen hoger dan 21 ng/ml. De huidige studie geeft geen aanknopingspunten om individuele, hoge waarden in de verschillende groepen te verklaren. Voorbeelden van oorzaken van hoge waarden kunnen zijn: hoge historische blootstelling als gevolg van de PFOA emissie door de DuPont/Chemours fabriek, andere blootstellingsbronnen of een relatief langzame daling van de PFOA concentratie in het bloed.

Het onderzoek wijst uit dat de in 2016 gemeten PFOA waarden in het bloed van omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek overeenkomen met de waarden die eerder zijn berekend met behulp van een computermodel. Het ondersteunt daarmee de conclusies uit de risicoschatting (RIVM Briefrapport 2016-0049, 2016) dat het waarschijnlijk is dat in het verleden de gezondheidkundige grenswaarde voor PFOA bij de omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek langdurig is overschreden. Volgens de modelberekening had de gemiddelde omwonende nabij de fabriek in het verleden een PFOA bloedconcentratie tussen 90 en 130 ng/ml.

Het bloedonderzoek is volledig beschreven in RIVM Rapport 2017-0077 (2017).

4 Analyse epidemiologische studies

Epidemiologische studies zijn geanalyseerd om in beeld te brengen wat mogelijke ongewenste veranderingen in het lichaam zijn die samengaan met langdurige blootstelling aan PFOA. De mensen die in de verschillende epidemiologische studies onderzocht zijn, waren in verschillende mate blootgesteld aan PFOA, waarbij bloedconcentraties tot 100.000 ng/ml waren gevonden.

Op basis van de bestudeerde epidemiologische studies alleen kan niet worden vastgesteld dat een waargenomen ongewenste verandering in het lichaam een direct gevolg is van de blootstelling aan PFOA. De epidemiologische studies laten wel relaties zien tussen diverse ongewenste veranderingen in het lichaam en de PFOA concentratie in bloed. De mate van zekerheid van deze relaties varieert sterk, en wordt onder andere bepaald door het aantal beschikbare studies en in hoeverre de bevindingen met elkaar in lijn zijn. Om de consistentie van een waarneming te bepalen worden ook de mate van overeenkomst met de resultaten van gecontroleerde dierstudies betrokken. De tabel in bijlage II geeft een overzicht van de ongewenste veranderingen bij mensen die in verband worden gebracht met PFOA blootstelling, en de mate van zekerheid hiervan.

Relaties tussen ongewenste veranderingen in de mens en de PFOA concentratie in het bloed worden al waargenomen vanaf PFOA bloedconcentraties die voorkomen bij de algemene bevolking. Het algemene beeld uit de epidemiologische studies is dat bij toename van de PFOA concentratie in het bloed de ongewenste veranderingen in het lichaam niet evenredig toenemen.

De ongewenste veranderingen in het lichaam waarvoor de meeste zekerheid bestaat over de relatie met de PFOA concentratie in het bloed zijn: een verhoging van de cholesterol concentratie in bloed, een toename van de concentratie van het leverenzym ALT in bloed en verlaging van het geboortegewicht. Hoewel deze veranderingen in de ongewenste richting zijn, zijn ze relatief klein ten opzichte van de normale waarde (zie bijlage II).

Hiernaast zijn er verschillende ongewenste veranderingen waarvoor meer onzekerheid bestaat over de relatie met de PFOA concentratie in het bloed. Dit zijn een verhoogde kans op hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap, pre-eclampsie², colitis ulcerosa³, schildklierziekten, nierkanker en testiskanker, een verhoogd urinezuur concentratie in bloed en een verminderde vaccinatie respons.

Verdere details over de analyse van epidemiologische onderzoeken zijn beschikbaar in RIVM rapport 2017-0086 (2017).

² Pre-eclampsie: de combinatie van te hoge bloeddruk en eiwitverlies via de urine bij zwangerschap.

³ Colitis ulcerosa: chronische ontsteking van het slijmvlies van de dikke darm.

5 Is gezondheidsonderzoek nodig?

Gezondheidsonderzoek kan een bijdrage leveren aan de nazorg voor getroffen en van milieu-incidenten. Voor gezondheidsonderzoek worden door de Expertgroep Gezondheidsonderzoek en Nazorg na rampen en (milieu)incidenten verschillende doelen onderscheiden: "A) een zorginhoudelijk doel (waarbij de gezondheid van personen of de bevolking voorop staat), B) een beleidsmatig doel, C) een maatschappelijk doel en D) een wetenschappelijk doel. Bij het overwegen van een gezondheidsonderzoek mag het zorginhoudelijk doel meestal niet ontbreken en zullen het beleidsmatige en het wetenschappelijke doel nooit het hoofddoel zijn" (RIVM brief 2016-033, 2016).

Hieronder wordt bediscussieerd in hoeverre een gezondheidsonderzoek bij omwonenden gericht op de ongewenste veranderingen in het lichaam die mogelijk optreden als gevolg van PFOA blootstelling, een zorginhoudelijk doel dient.

- Blootstelling aan PFOA veroorzaakt mogelijk veranderingen in cholesterolgehalte en leverenzymen (ALT) in bloed. Hoewel deze veranderingen in de ongewenste richting zijn, zijn ze relatief klein ten opzichte van de normale waarde. Veranderingen in het cholesterolgehalte en leverenzymen kunnen worden veroorzaakt door veel verschillende factoren. Een kleine verhoging van deze waarde betekent ook niet per sé dat iemand ziek is en/of behandeld moet worden. Daarom is PFOA blootstelling geen goede reden om tot screening over te gaan op deze veranderingen.
- Blootstelling aan PFOA verhoogt mogelijk de kans op hoge bloeddruk en pre-eclampsie bij zwangeren en beïnvloedt mogelijk de groei van de baby. In Nederland worden zwangeren gedurende hun zwangerschap door verloskundigen standaard gecontroleerd op het ontstaan van deze complicaties. Aanvullend onderzoek lijkt daarom niet nodig. Wel kunnen verloskundigen en gynaecologen in de omgeving voorgelicht worden over het mogelijke verband tussen PFOA blootstelling en bovenstaande ongewenste veranderingen.
- Blootstelling aan PFOA verhoogt mogelijk de kans op nierkanker, testiskanker, colitis ulcerosa, schildklierziekten en hogere urinezuur concentratie in het bloed. Over de relatie tussen deze ongewenste veranderingen en de blootstelling aan PFOA is onzekerheid. Daarnaast is in het algemeen de kans op deze aandoeningen klein. Hierdoor is de kans klein dat bij een screening op deze ziektes nieuwe gevallen zullen worden opgespoord. Het is aan te raden om huisartsen en medisch specialisten in de regio voor te lichten over het mogelijke verband tussen PFOA blootstelling en deze gezondheidseffecten, zodat de alertheid voor deze aandoeningen verhoogd wordt.
- De eventuele beperkte verandering in de vaccinrespons zou invloed kunnen hebben op de individuele bescherming door vaccinaties. Omdat meestal meer dan voldoende antilichamen aangemaakt worden, zal deze verandering naar verwachting

weinig gevolgen hebben. Door de hoge algemene vaccinatiegraad zijn er waarschijnlijk geen veranderingen op populatie niveau. In individuele gevallen kan de griepvaccinatie mogelijk minder effectief zijn.

Op basis van de beschikbare informatie is er geen zorginhoudelijke reden voor een gezondheidsonderzoek.

6 Conclusie

Het resultaat van het huidige onderzoek ondersteunt de conclusies uit de risicoschatting (RIVM Briefrapport 2016-0049, 2016) dat het waarschijnlijk is dat de gezondheidkundige grenswaarde voor PFOA bij de omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek langdurig is overschreden.

De beschikbare epidemiologische studies laten relaties zien tussen diverse ongewenste veranderingen in het lichaam en de PFOA concentratie in bloed. Relaties tussen ongewenste veranderingen in de mens en de PFOA concentratie in het bloed worden al waargenomen vanaf PFOA bloedconcentraties die voorkomen bij de algemene bevolking. Het algemene beeld uit de epidemiologische studies is dat bij toename van de PFOA concentratie in het bloed de ongewenste veranderingen in het lichaam niet evenredig toenemen. Het is op basis van de beschikbare informatie niet mogelijk een oorzakelijk verband aan te tonen tussen de ongewenste veranderingen en PFOA blootstelling.

Er is nog veel onzekerheid over de bloedconcentratie waarbij ongewenste veranderingen in het lichaam optreden en wat de betekenis van deze veranderingen is.

Gezien de resultaten van het bloedonderzoek en de bevindingen in beschikbare epidemiologische onderzoeken is het mogelijk dat de langdurige PFOA blootstelling gezondheidseffecten bij omwonenden van de DuPont/Chemours fabriek (heeft) veroorzaakt.

Het RIVM is van mening dat een algemeen gezondheidsonderzoek onder omwonenden weinig tot geen gezondheidswinst oplevert voor de omwonenden. Herkenning en behandeling van de ongewenste veranderingen in het lichaam die mogelijk als gevolg van PFOA blootstelling optreden worden in sommige gevallen al ondervangen door standaard screening (bij zwangeren). De mogelijke ernstige gezondheidseffecten komen heel weinig voor, hierdoor is een eventuele extra kans op het effect ook erg klein. Daarnaast zijn er relatief kleine veranderingen in het lichaam (cholesterol, leverenzymen) die ook door verschillende andere factoren kunnen worden veroorzaakt. Enkele van de mogelijke ongewenste veranderingen veroorzaken gezondheidsklachten die men met de huisarts zal bespreken. Om de juiste diagnose te bespoedigen lijkt het zinvol om huisartsen, verloskundigen en medisch specialisten in de regio voor te lichten over het mogelijk verband de ongewenste veranderingen in het lichaam die mogelijk als gevolg van PFOA blootstelling optreden. De deelnemers aan het bloedonderzoek kunnen, net als andere omwonenden, met vragen over hun persoonlijke gezondheid terecht bij de huisarts.

7 Aanbevelingen

- Laat de Dienst Gezondheid & Jeugd, in samenspraak met het RIVM, de bevindingen van de onderzoeken onder de aandacht brengen bij huisartsen, verloskundigen en medisch specialisten in de regio.
- Blijf ontwikkelingen in de wetenschappelijke literatuur over de effecten van PFOA en de internationale ontwikkelingen rond grenswaarden volgen.
- Voor onderzoeksdoeleinden kan aanvullend blootstellingsonderzoek onder deelnemers met hoge PFOA bloedconcentraties worden overwogen. Mogelijk zijn er specifieke bronnen van PFOA blootstelling die de hogere PFOA waarde in bloed kunnen verklaren. Dergelijk blootstellingsonderzoek vergt een nadere uitwerking (doel, methode, kosten, uitvoering).

Bijlage I

Tabel I.1. Chronologisch overzicht van een aantal gezondheidskundige grenswaarden voor langdurige blootstelling aan PFOA die recent zijn afgeleid door internationale organisaties.

Grenswaarde blootstelling (dagelijkse inname)	Grenswaarde bloed concentratie	Onderbouwing grenswaarde	Opmerkingen
EFSA (2008) (1500 ng/kg lg/dag)	Niet beschikbaar	Gebaseerd op levertoxiciteit in ratten- en apenstudies (Palazzolo, 1993; Perkins et al., 2004; Siblinski, 1983 en Butenhoff et al., 2004)	Er is geen rekening gehouden met stapeling van PFOA in het menselijk lichaam. Deze grenswaarde wordt momenteel opnieuw beoordeeld.
ATSDR (2015) (20 ng/kg lg/dag)	Niet beschikbaar	Gebaseerd op effecten in een apenstudie (Butenhoff et al., 2002).	De onderliggende apenstudie is door het RIVM als onbetrouwbaar beoordeeld (RIVM Briefrapport 2016-0049, 2016).
RIVM (2016) (12,5 ng/kg lg/dag)	89 ng/ml	Gebaseerd op effecten in een rattenstudie (Perkins et al., 2004).	Er is geen veiligheidsfactor gebruikt voor verschillen tussen mens en rat omdat bekend is dat de rat gevoeliger is voor het betreffende effect.
US EPA (2016): (20 ng/kg lg/dag)	142 ng/ml	Gebaseerd op effecten in een muizenstudie (Lau et al., 2006).	
NJDWQI (2016): (2 ng/kg lg/dag)	14,5 ng/ml	Gebaseerd op effecten in een muizenstudie (Loveless et al., 2006).	Er is een extra veiligheidsfactor gebruikt voor 'onvolledigheid in de toxicologische data'.
UBA (2016) (Niet beschikbaar)	2 ng/ml	Gebaseerd op waarnemingen van ongewenste effecten in epidemiologische studies is een waarde afgeleid die 'zeker geen effecten' veroorzaakt.	De details van de onderbouwing van deze grenswaarde zijn nog niet beschikbaar.

Bijlage II

Het RIVM heeft de beoordeling van een achttal internationaal erkende overheidsorganisaties¹ over PFOA onderzocht om de vraag te beantwoorden welke ongewenste veranderingen bij mensen geassocieerd zijn met bloed PFOA concentraties. De onderlinge vergelijking en de consistentie van de beschreven waarnemingen zijn door epidemiologische experts gebruikt om waarnemingen te benoemen in relatie tot een PFOA bloedconcentratie, en een oordeel te vellen over de sterkte van deze waarneming.

Op basis van de bestudeerde epidemiologische studies alleen, kan niet worden aangetoond dat een waargenomen verandering een direct gevolg is van de blootstelling aan PFOA. De epidemiologische studies laten wel relaties zien tussen diverse waarnemingen in de mens en de PFOA concentratie in bloed. De mate van zekerheid van deze relaties varieert sterk, en wordt bepaald door het aantal beschikbare studies en in hoeverre de bevindingen met elkaar in lijn zijn. Om de consistentie van een waarneming te bepalen worden ook mate van overeenkomst met de resultaten van gecontroleerde dierstudies betrokken.

Hoewel niet met zekerheid te stellen is of de waargenomen veranderingen het directe gevolg van PFOA blootstelling zijn, is toch nagegaan wat de gezondheidskundige betekenis van de waargenomen verandering zou zijn. Hiervoor zijn de beschreven veranderingen vergeleken met de relevante normaalwaarde of incidentie.

De details van de beschreven epidemiologische onderzoeken zijn beschikbaar in RIVM rapport 2017-0086 (2017).

Tabel II.1. Ongewenste veranderingen bij mensen die op basis van epidemiologische studies met PFOA blootstelling in verband worden gebracht.

Concentratie range PFOA in bloed	Wat is de waarneming?	Hoe sterk zijn de aanwijzingen? ^{1, 2}	Hoe erg is dit?
< 5 ng/ml	Mogelijk al enige toename in totale en LDL-cholesterol in bloed.	Zie hetzelfde effect bij >5 ng PFOA/ml.	
	Verminderde vaccinatie respons in het algemeen (15-35% minder antilichamen in bloed bij verdubbeling PFOA concentratie in bloed)	Redelijke aanwijzingen op basis van beperkt aantal studies.	Voor een individu heeft deze afname in vaccinatie respons waarschijnlijk weinig gevolgen omdat er meestal nog voldoende antilichamen aanwezig zijn. Door de hoge vaccinatiegraad zal het effect op populatie niveau zeer gering zijn.
	Mogelijk al enige verlaging in geboortegewicht.	Zie hetzelfde effect bij >5 ng PFOA/ml.	
	Verandering in de hoeveelheid leverenzymen (ALT = Alanine AminoTransferease, indicator voor beschadigde levercellen), deze blijven binnen normale waarden. Er is geen verhoogde kans op leverziekten gevonden.	Consistente aanwijzingen voor verband met PFOA op basis van 15 studies. Ook in proefdierstudies worden deze veranderingen gezien. Geen aanwijzingen voor leverziekten op basis van twee studies.	Aan licht verhoogde waarden van leverenzymen wordt niet direct een betekenis toegekend.
>5 ng/ml	Toename in totale en LDL-cholesterol concentratie in bloed. Totaal cholesterol neemt 0,1-0,26 mmol/l toe, afhankelijk van de PFOA concentratie. Boven de 40 ng PFOA/ml neemt de concentratie cholesterol maar langzaam toe. LDL cholesterol toont een vergelijkbaar patroon als totaal cholesterol, maar is minder onderzocht. Totaal cholesterol bestaat uit LDL, HDL en triglyceriden. Voor HDL is geen relatie met PFOA	Consistente aanwijzingen op basis van diverse studies en dosis-afhankelijke relatie tussen PFOA concentratie in bloed en toename in cholesterol.	De gewenste cholesterol concentratie in bloed is 5,0 mmol/l of lager. Hierbij is het risico op hart- en vaatziekten niet verhoogd. Een cholesterol concentratie boven 6,5 mmol/l verhoogt het risico op hart- en vaatziekten. Bron: https://www.nvkc.nl/ Een cholesterol verhoging van 0,1-0,26 mmol/l is een relatief kleine verandering, ten opzichte van de normale waarde, in de ongewenste richting.

Concentratie range PFOA in bloed	Wat is de waarneming?	Hoe sterk zijn de aanwijzingen? ^{1, 2}	Hoe erg is dit?
	<p>gevonden.</p> <p>Verlaging in geboortegewicht van 15-20 g per ng PFOA/ml bloed; bij hoger blootgestelde mensen is geen verdere afname in geboortegewicht gevonden.</p> <p>De maximale afname in geboortegewicht die gerapporteerd wordt is 200 gram. De meeste kinderen in deze studies werden geboren met een gewicht in de normale range.</p>	<p>Redelijke aanwijzingen op basis van meerdere studies.</p>	<p>In Nederland wordt een geboortegewicht van >2500 gram beoordeeld als normaal. Kinderen met een gewicht onder de 2500 gram hebben extra zorg nodig.</p> <p>In 2015 werd in Nederland 1,7% van de voldragen eenlingen (zwangerschapsduur >37 weken) geboren met een gewicht <2500 gram.</p> <p>Bron: www.perined.nl</p> <p>De verlaging in geboortegewicht is een relatief kleine verandering ten opzichte van de normale waarde in de ongewenste richting.</p>
	<p>Twee tot driemaal hogere kans op zwangerschaps-hypertensie (hoge bloeddruk).</p> <p>Verhoogde kans (10-20%) op pre-eclampsie.</p>	<p>Enige aanwijzingen in beperkt aantal studies.</p>	<p>Hypertensieve aandoeningen kwamen in Nederland in 2015 bij 9% van de zwangerschappen voor. Er is hier waarschijnlijk sprake van onderrapportage. Pre-eclampsie met ziekenhuisopname kwam in 2015 bij 0,3% van de zwangerschappen in Nederland voor.</p> <p>bron: www.perined.nl</p> <p>Pre-eclampsie kan gepaard gaan met ernstige complicaties voor moeder en kind.</p>
	<p>Toename in urinezuur concentratie in bloed van 0,006-0,018 mmol/l. Anderhalf tot tweemaal hogere kans op hyperurikemie.</p>	<p>Redelijke aanwijzingen in diverse studies.</p>	<p>Bij gezonde mannen varieert de hoeveelheid urinezuur in bloed tussen 0,20 – 0,42 mmol/l en bij gezonde vrouwen tussen 0,12 – 0,34 mmol/l.</p> <p>Een verhoogde concentratie urinezuur is een teken dat het lichaam de afbraakproducten van cellen en celmaterialen niet goed kan verwerken. Ophoping van urinezuur kan gewrichtsontsteking en niersteenvorming veroorzaken in een klein percentage van de patiënten.</p> <p>Bron: https://www.nvkc.nl/</p> <p>De toename in urinezuur concentratie in bloed is een relatief</p>

Concentratie range PFOA in bloed	Wat is de waarneming?	Hoe sterk zijn de aanwijzingen? ^{1, 2}	Hoe erg is dit?
	Twee tot driemaal hogere kans op colitis ulcerosa (ontstekingsziekte van de dikke darm).	Beperkte aanwijzingen in twee studies.	kleine verandering in de ongewenste richting. In Nederland wordt de incidentie van colitis ulcerosa geschat op ongeveer 10 per 100.000 personen per jaar. Bron: http://www.merckmanual.nl/mmhenl/sec09/ch126/ch126a.html Toename in het aantal personen met colitis ulcerosa is ongewenst; het betreft een zeer beperkt aantal personen vanwege de lage incidentie.
	Anderhalf keer hogere kans op een te snel werkende schildklier (hyperthyreoïdie) of te langzaam werkende schildklier (hypothyreoïdie). Diverse veranderingen in schildklier parameters zijn gevonden die geen consistent beeld vormen en binnen de normale variatie vallen.	Beperkte aanwijzingen voor schildklierziekten op basis van vijf studies. Beperkt tot geen aanwijzingen voor consistente afwijkingen in schildklier parameters op basis van een groot aantal studies. De biologische plausibiliteit is beperkt omdat de veranderingen in schildklierparameters inconsistent zijn.	De incidentie van hypothyreoïdie varieert tussen de 120 en 170 per 100.000 personen per jaar. De incidentie van hyperthyreoïdie varieert tussen de 30 en 50 per 100.000 personen per jaar. Bron: Van Lieshout et al., 2013 en https://www.nhg.org/ . Toename in het aantal personen met hyperthyreoïdie of hypothyreoïdie is ongewenst; het betreft een beperkt aantal personen vanwege de lage incidentie.
	Verminderde bescherming van vaccinatie tegen griep (influenza)	Redelijke aanwijzingen op basis van beperkt aantal studies.	De bescherming door vaccinatie kan minder effectief zijn waardoor iemand toch vatbaar is voor griep.
>20 ng/ml	Verdubbeling van de kans op nierkanker vanaf een PFOA concentratie in bloed van 30 ng/ml.	Enige aanwijzingen op basis van beperkt aantal studies.	In 2016 was de incidentie van nierkanker 11,7 per 100.000 personen per jaar European Standard Rate (ESR). Bron: http://www.cijfersoverkanker.nl ('nier', bijgewerkt 02-02-2017, de cijfers van 2016 zijn voorlopige cijfers). In de postcodegebieden rondom DuPont/Chemours is in de periode van 1989 t/m 2013 géén afwijking gevonden van de

Concentratie range PFOA in bloed	Wat is de waarneming?	Hoe sterk zijn de aanwijzingen? ^{1, 2}	Hoe erg is dit?
			<p>landelijke kankerincidentie (voor nierkanker, testiskanker of leverkanker). Bron: DG&J, 2016.</p> <p>Gezien het aantal omwonenden, de lage incidentie van nierkanker en mogelijke verdubbeling van de kans is het ook niet de verwachting dat een afwijking van de landelijke cijfers zichtbaar zou zijn.</p> <p>Nierkanker is een zeer ernstig effect, het aantal mensen dat nierkanker krijgt is beperkt.</p>
Onbekend	<p>In één studie is een verband gevonden tussen een maat voor PFOA blootstelling (de logaritme van de geschatte bloed PFOA concentratie geïntegreerd in de tijd) en testiskanker. Er is niet aangegeven in welke mate het risico verhoogd is.</p>	<p>Beperkte aanwijzingen op basis van één studie.</p>	<p>In 2016 was de incidentie van zaadbalkanker 10,7 per 100.000 personen per jaar (European Standard Rate (ESR)) Bron: http://www.cijfersoverkanker.nl ('zaadbal', bijgewerkt 02-02-2017, de cijfers van 2016 zijn voorlopige cijfers).</p> <p>In de postcodegebieden rondom DuPont/Chemours is in de periode van 1989 t/m 2013 géén afwijking gevonden van de landelijke kankerincidentie (nierkanker, testiskanker of leverkanker). Bron: DG&J, 2016.</p> <p>Gezien het aantal omwonenden en de lage incidentie van testiskanker is het ook niet de verwachting dat een afwijking van de landelijke cijfers zichtbaar zou zijn.</p> <p>Testiskanker is een zeer ernstig effect, het aantal mensen dat testiskanker krijgt is beperkt.</p>

1 Op basis van beoordeling van internationaal erkende overheidsorganisaties (C8 Science Panel (2011, 2012), Gezondheidsraad NL (2013), ATSDR (2015), ECHA-RAC (2015), DWQI (2016), IARC (2016), NTP (2016), US-EPA (2016)).

2 De mate van zekerheid is aangeduid met de volgende bewoording in volgorde van toenemende zekerheid: geen aanwijzingen, beperkte aanwijzingen, · enige aanwijzingen, redelijke aanwijzingen, consistente aanwijzingen.

Literatuur

Butenhoff JL, Costa G, Elcomb C, Farrar D, Hansen K, Iwai H, Jung R, Kennedy G, Lieder P, Olsen G and Thomford P (2002) Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months. *Toxicol. Sci.*, 69; 244-257.

Butenhoff JL, Kennedy GL, Hinderliter PM, Lieder PH, Jung R, Hansen KJ, Gorman GS, Noker PE, Thomford PJ (2004). Pharmacokinetics of Perfluorooctanoate in Cynomolgus Monkeys. *Toxicol. Sci.*, 82, 394–406.

DG&J (2016). Incidentie van kanker in het gebied rond chemische fabriek Chemours, Dordrecht (1989-2013). Rapportage Dienst Gezondheid & Jeugd Maart 2016.

ECHA (2015). Background document to the Opinion on the Annex XV dossier proposing restrictions on Perfluorooctanoic acid (PFOA), PFOA salts and PFOA-related substances. ECHA/RAC/RES-O-0000006229-70-02/F; <https://echa.europa.eu/documents/10162/fa20d0e0-83fc-489a-9ee9-01a68383e3c0>.

Follow The Money (2017), website geraadpleegd 28 maart 2017, <https://www.ftm.nl/artikelen/hoe-dupont-met-teflon-een-ongekende-milieuramp-veroorzaakte>.

Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Narotsky MG, Rogers JM, Lindstrom AB, Strynar MJ (2006). Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse. *Toxicol Sci*, 90(2): 510 – 518.

Loveless SE, Finlay C, Everds NE, Frame SR, Gillies PJ, O'Connor JC, Powley CR, Kennedy GL (2006). Comparative responses of rats and mice exposed to linear/branched, linear, or branched ammonium perfluorooctanoate (APFO). *Toxicology*, 220(2-3):203-17.

Palazzolo MJ (1993). Thirteen-Week Dietary Toxicity Study With T-5180, Ammonium Perfluorooctanoate (CAS No. 3825-26-1) In Male Rats. Final Report. Laboratory Project Identification HWI 6329-100. Hazleton Wisconsin, Inc. U.S. Environmental Protection Agency Administrative Record 226-0449.

Perkins, R, Butenhoff J, Kennedy G, Palazzolo M (2004). 13-Week dietary study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats. *Drug Chem Tox*, 27: 361 – 378.

RIVM brief 033/2016 (2016). Expertgroep Gezondheidsonderzoek en Nazorg na rampen en (milieu-)incidenten. Advies gezondheidsonderzoek casus DuPont, RIVM/cGM, 24 maart 2016, Kenmerk 033/2016 M&V EvS da mk.

RIVM Briefrapport 2016-0049 (2016). Zeilmaker MJ, Janssen P, Versteegh A, van Pul A, de Vries W, Bokkers B, Wuijts S, Oomen A,

Herremans J. Risicoschatting emissie PFOA voor Omwonenden; Locatie: DuPont/Chemours, Dordrecht, Nederland.

RIVM Rapport 2017-0077 (2017). Van Poll R, Jansen E, Janssen R (2017). PFOA metingen in bloed. Metingen in serum bij omwonenden van DuPont/Chemours te Dordrecht.

RIVM Rapport 2017-0086 (2017). Rijs KJ en Bogers RP (2017). PFOA exposure and health. A review of epidemiological studies.

Siblinski LJ, Allen JL, Erickson EE (1983). Two year oral (diet) toxicity/carcinogenicity study of fluorochemical FC-143 in rats. Expt. No. 0281CR0012, Riker Laboratories, Inc, St. Paul, MN. USEPA Public Docket AR-226-0437, AR-226-0438, AR-226-0439, and AR-226-0440.

Van Lieshout J, Felix-Schollaart B, Bolsius EJM, Boer AM, Burgers JS, Bouma M, Sijbom M. NHG-Standaard Schildklieraandoeningen(Tweede herziening). Huisarts Wet, 56(7):320-330.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag