

Verslag

Teflon in de pan, PFOA in de ban

Verslag van de bijeenkomst van de Contactgroep Gezondheid en Chemie (CGC) en de Nederlandse Vereniging voor Medische Milieukunde (NVMM): op 14 september 2017

Paul Scheepers¹

Bij de fabricage van Teflon op de voormalige productielocatie van DuPont (thans Chemours) in Dordrecht is perfluorooctaan zuur (PFOA) vrijgekomen. PFOA wordt als hulpstof gebruikt bij de productie van water-, vet- en vuilafstotende kunststoffen, o.a. in verpakkingsmaterialen, autowas, kleding en in de antiaanbaklaag van pannen. Op basis van informatie over mogelijke gezondheidsbezwaren zijn in Europa beperkingen opgelegd aan het gebruik van PFOA. In Dordrecht heeft PFOA zich voornamelijk via de lucht verspreid. Vanwege de grote persistentie treedt stapeling op in het lichaam en in het milieu. Afgelopen tijd heeft het RIVM rapporten gepubliceerd over onderzoek naar het gehalte PFOA in bloed van omwonenden (Oomen et al., 2017; Van Poll et al., 2017, Zeilmaker et al., 2016). Ook is een literatuuronderzoek gedaan naar het verband van PFOA met effecten op de gezondheid (Rijs en Bogers, 2017, Zeilmaker et al., 2016).

Dr. Bas Bokkers en Joke Herremans, beiden toxicoloog en als risicobeoordelaar werkzaam bij het RIVM, gaven een toelichting op de door het RIVM uitgevoerde studies naar de verspreiding en blootstelling en naar de interpretatie van de blootstelling. Het RIVM heeft de verspreiding via de lucht berekend op basis van de uitstoot in de periode 1970-2012. Vanwege onzekerheid over de uitstoot vóór 1998 zijn drie scenario's bekeken: laag (scenario 1), middel (scenario 2) en hoog (scenario 3). Zoals is te zien in Figuur 1 onderscheidt het RIVM een binnenste contour van ca. 750 m en een buitenste contour van ca. 1.500 m van de fabriek (overeenkomend met luchtconcentraties van resp. 50 ng/m³ en 100 ng/m³ in het jaar 2000). De inhalatoire blootstelling voor inwoners binnen deze contouren is geschat op 1.000 en 2.000 ng/kg lichaamsgewicht per dag (ng/kg lg/d) in 2000. De opname via drinkwater en voeding is geschat op 0,44 ng/kg lg/d. Uit deze inname is voor omwonenden in de binnenste en buitenste contour de serumconcentratie over de tijd berekend voor de drie emissiescenario's (Figuur 2). Deze schattingen zijn vergeleken met in 2016 gemeten serumgehalten. Hiervoor is bloed verzameld in een steekproef onder 41 omwonenden in de binnenste en 186 omwonenden in de buitenste contour. Verder werden nog 76 personen uitgenodigd die pas vanaf begin 2003 zijn gaan wonen in binnenste of buitenste contour (kort-wonenden). Ter controle zijn metingen gedaan bij 55 personen uit een woongebied op ca. 6,5 km ten zuidwesten van de fabriek.

Voor het onderzoek werden wilsbekwame deelnemers van 18 jaar en ouder uitgenodigd. Personen die problemen hadden met de bloedstolling en werknemers van Dupont waren uitgesloten van deelname. De gemiddelde respons was 58 %. Voor de controlegroep en kort-wonenden kwamen de bloeduitslagen overeen met wat in Europa als achtergrond wordt gemeten (mediaan van 3,5 ng/mL). In de buitenste contour werden waarden van 5 ng/mL gevonden. In de binnenste contour lag de mediaan rond 10 ng/mL, waarvan enkele waarden boven de gezondheidskundige grenswaarde voor langdurige blootstelling van 89 ng/mL. Deze waarde heeft het RIVM in 2016 speciaal voor dit onderzoek afgeleid omdat het stapelend effect van PFOA over de lange termijn in eerdere beoordelingen slechts ten dele was meegenomen.

Om de mogelijke gezondheidskundige gevolgen van de historisch verhoogde blootstelling aan PFOA te beschrijven heeft het RIVM in 2016 literatuuronderzoek uitgevoerd op basis van gepubliceerde overzichtsartikelen (reviews). Op basis hiervan is in het eerdere verspreidingsrapport is een gezondheidskundige grenswaarde afgeleid van 89 ng/ml. Dit komt overeen met een waarde van 12,5 ng/kg lichaamsgewicht per dag (ng/kg lg/d). Andere grenswaarden liggen hoger zoals die van 1,500 ng/kg lg/d (EFSA, 2008), 20 ng/kg lg/d (ATSDR, 2005), 20 ng/kg lg/d (US-EPA, 2016) of lager 2 ng/kg lg/d (NJDWQI, 2015). Deze laatste waarde is gebaseerd op een muizenstudie van Loveless et al., 2006, waarin een extra veiligheidsfactor is toegepast voor 'onvolledigheid in de toxicologische data'. Daarnaast heeft het RIVM een literatuuronderzoek wat er bekend is over mogelijke effecten die samenhangen met blootstelling aan PFOA bij de mens, de concentraties PFOA in het bloed waarbij deze effecten worden gevonden en de omvang van deze effecten (Rijs en Bogers, 2017). Op basis van de beschikbare epidemiologische informatie is het niet mogelijk een oorzakelijk verband aan te tonen tussen de ongewenste veranderingen en PFOA blootstelling. Uit de analyse blijkt dat sommige veranderingen al kunnen optreden bij concentraties lager dan 5 ng/mL: toename van het LDL-cholesterolgehalte, verlaging van het geboortegewicht, invloed op het gehalte van sommige leverenzymen. Deze effecten nemen toe bij hogere blootstelling, waarbij een vermindering van het geboortegewicht tot 200 g is waargenomen. Daarnaast treden effecten op zoals een twee tot drievoudig verhoogde kans op hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap

¹ *Radboudumc, Nijmegen en voorzitter CGC*

(een beperkt aantal studies), een verhoogde kans op zwangerschapsvergiftiging, een toename van urinezuur in bloed en een hogere kans op colitis ulcerosa (beperkt bewijs). Bij nog hogere concentraties zijn ook andere gezondheidsrisico's verhoogd, zoals een verdubbeling van het risico op nierkanker vanaf 20 ng/mL (beperkt bewijs) en een verminderde effectiviteit van vaccinaties vanaf 50 ng/mL (beperkt bewijs). Voor een verhoogd risico op testiskanker is slechts bewijs uit één positieve studie beschikbaar.

Op basis van de gemeten bloedwaarden en het literatuuronderzoek naar de gezondheidseffecten trekt het RIVM de conclusie dat een gezondheidsonderzoek onder de bevolking weinig tot geen gezondheidswinst oplevert: bij zwangeren kunnen de ongewenste veranderingen door gangbare controles worden ondervangen. Voor kleine veranderingen van de bloedspiegel LDL-cholesterol, urinezuur en leverenzymen kunnen ook verschillende andere factoren dan PFOA verantwoordelijk zijn. Voor ernstige gezondheidseffecten zoals kanker is het attributief risico van PFOA blootstelling zeer gering. De GGD heeft deze inzichten onder de aandacht gebracht bij de huisartsen, verloskundigen en medisch specialisten in de regio. Verder is aan omwonenden meegedeeld dat zij zich met vragen kunnen melden bij de huisarts of bij de GGD.

Martin van den Berg is hoogleraar toxicologie bij het Institute for Risk Assessment Sciences van de Universiteit Utrecht. Hij licht toe dat een kleine verandering in de chemische structuur (het introduceren van een zuurstofatoom) grote invloed heeft op de kinetiek en het metabolisme van de stof FRD902 (GenX) die inmiddels als vervanger van PFOA door Chemours wordt toegepast. Deze gegevens zijn op dit moment alleen gebaseerd op dierstudies. Voor de mens zijn nog geen



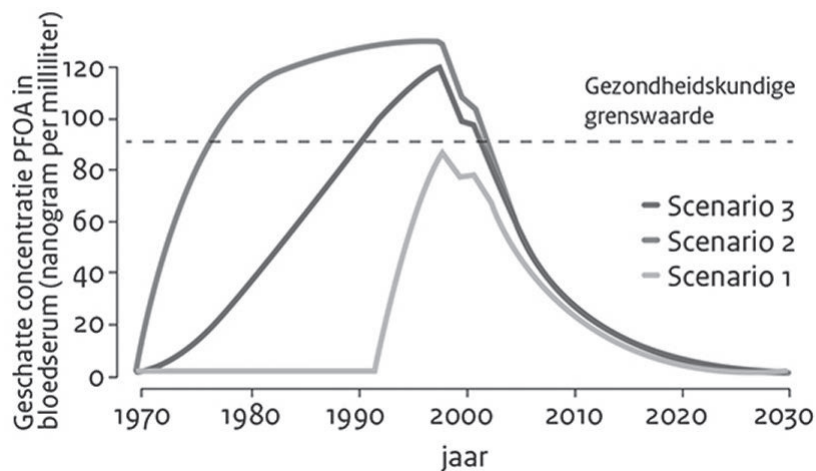
Figuur 1 Binnenste contour (donker) en buitenste contour (licht) Bron: Zeilmaker et al., 2016

data beschikbaar. De halfwaardetijd van de uitscheiding bedraagt voor PFOA 3-4 jaar en voor GenX slechts ca. 1 maand. Verder blijken PFOA en GenX soortgelijke effecten te hebben die wijzen op activatie van de peroxisoom proliferator activated receptor alpha (PPAR- α), hetgeen bij knaagdieren tumoren induceert in lever, alveesklier en testes; tumoren die veelvuldig in dezelfde combinatie worden waargenomen. Opvallend is dat GenX in dierstudies minder toxisch is (factor 2-10, afhankelijk van het onderzochte eindpunt). Het werkingsmechanisme dat tumorvorming bij proefdieren verklaart is vrijwel zeker niet relevant voor de mens. De WHO concludeert in 2014 dat een uitspraak over PFOA als risicofactor voor kanker bij de mens vooral wordt ingegeven door een associatief verband, gerapporteerd voor nierkanker of testiskanker op grond van epidemiologisch onderzoek. Voor andere vormen van kanker zijn de aanwijzingen minder sterk.

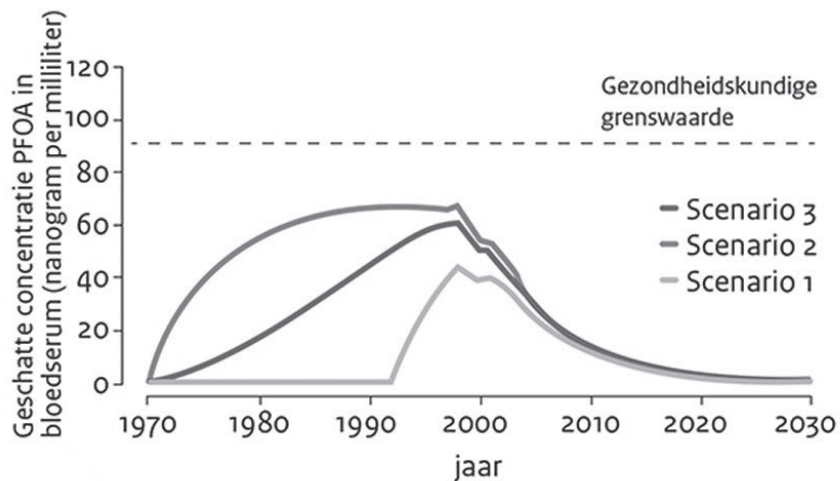
Volgens van den Berg is er te weinig aandacht voor effecten van PFOA op de ontwikkeling van het immuunsysteem. In toxicologische studies zijn aanwijzingen gevonden voor een verband ('crosstalk') tussen PPAR- α en de transcriptiefactor NF- κ B. Deze factor is van belang voor een goede ontwikkeling van de afweer bij kinderen. Een relatie van PFOA met een minder effectieve vaccinatie was al gerapporteerd (Gezondheidsraad, 2014). Sindsdien is er nieuw onderzoek beschikbaar, uitgevoerd bij kinderen van van 6-9 jaar waarin o.a. een daling van testosteron (jongens) en een stijging van oestradiol (meisjes) al bij lage (achtergrond) PFOA blootstelling wordt gevonden (Lopez-Espinosa et al., 2016). Een lichte daling van de insuline groeifactor (IGF) is bij zowel jongens als meisjes waargenomen. Deze metingen duiden op een verstoring van het immuunsysteem en een versnelde ontwikkeling van geslachtskenmerken, vooral bij meisjes. Op basis van deze inzichten zou je effecten kunnen verwachten, ook bij omwonenden in Dordrecht die hun kinderjaren daar hebben doorgebracht in de 'PFOA periode'.

Henk Klapwijk is arts medische milieukunde bij de Dienst Gezondheid en Jeugd (GGD) in Dordrecht en is adviseur van omwonenden en lokale bestuurders. Vanaf september 2015 tot op heden is de zaak DuPont veel in het nieuws. In de VS heeft DuPont begin 2016 een schikking getroffen met meer dan 3.500 omwonenden die het bedrijf hadden aangeklaagd vanwege ziekte toegeschreven aan de verontreiniging met PFOA van het drinkwater. Aan hen is een schadevergoeding toegekend van in totaal 671 miljoen USD. In 2015 in Dordrecht hebben lokale politici gevraagd om PFOA bloedonderzoek maar de GGD heeft besloten dit niet aan bieden vanwege het (destijds) ontbreken van een referentiekader bij de interpretatie van de uitslagen, omdat er weinig bekend is over de betekenis van de uitslagen voor de gezondheid en omdat er geen therapie bekend is. De Expertgroep Gezondheidsonderzoek na (Milieu)incidenten en Rampen die op verzoek van het RIVM advies uitbrengt, onderschrijft eind 2015 dit standpunt. Vanaf voorjaar 2016 biedt een regionaal laboratorium

(a) **Geschatte PFOA concentratie in bloedserum, donkerblauwe zone**



(b) **Geschatte PFOA concentratie in bloedserum, lichtblauwe zone**



Figuur 2 Modelmatig voorspelde tijdverloop van PFOA in serum voor omwonenden in de binnenste contour (a) en buitenste contour (b). In de binnenste contour wordt in scenario 1 de gezondheidskundige grenswaarde (gestippelde lijn) niet overschreden, in scenario 2 werd de grenswaarde gedurende ongeveer 15 jaar overschreden en in scenario 3 is dit een periode van ca. 25 jaar. In alle scenario's daalt het bloedserumgehalte vanaf ongeveer 2000 en wordt de grenswaarde niet meer overschreden vanaf 2002. In de buitenste contour werd de grenswaarde voor geen van de emissiescenario's overschreden. Bron: Zeilmaker, 2016

de bloedtest op PFOA online aan voor € 82 per analyse. In maart 2016 komt de Expertgroep bijeen en ontraadt opnieuw het uitvoeren van een biomonitoring onderzoek. Kort daarna wordt besloten dat het RIVM toch bloedonderzoek op PFOA gaat verrichten bij een steekproef van omwonenden met het doel de modelmatige blootstellingsschatting te verifiëren. Omdat de GGD hierbij de bloedafnames verzorgt, leidt dit tot verwarring bij het publiek over het standpunt van de GGD. Kort daarop verschijnen de eerste resultaten van het private initiatief voor bloedanalyse in de lokale pers. In de maand na het uitkomen van het RIVM rapport over de risicobeoordeling krijgt de GGD 82 telefoontjes, vooral over de blootstelling aan PFOA en de bloedanalyse. Slechts een minderheid van deze telefonische contacten gaat over gezondheid gerelateerde vragen. Vanuit de bevolking en de lokale politiek komt de vraag of méér omwonenden aan het

steekproef onderzoek van het RIVM kunnen deelnemen. De gemeenten Sliedrecht en Dordrecht faciliteren (onder voorwaarden) bloedtesten voor direct omwonenden. Uit contacten met het regionaal laboratorium blijkt dat er eind 2016 een groot aantal bloedanalyses is uitgevoerd, onder andere bij (oud-)werknemers van DuPont en Chemours. Op de informatiebijeenkomst in mei 2017 over de hiervoor besproken rapporten van het RIVM, wordt door de GGD met een handjevol omwonenden gesproken over hun persoonlijke situatie. Momenteel, najaar 2017, vindt een beperkt vervolgonderzoek door het RIVM plaats onder deelnemers aan de steekproef. Lokale politici pleiten voor deelname daaraan door inwoners die zelf hen bloed hebben laten analyseren. In gesprek met de GGD heeft de directeur van het regionale lab aangegeven, dat de bloedsuitslagen desgewenst op groepsbasis beschikbaar kunnen worden gesteld.

Het geheel overziend meldt de heer Klapwijk dat omwonenden en politiek steeds worden verrast door nieuwe 'onthullingen' rond de fabriek. Hierdoor blijft de onrust van omwonenden, politiek en bestuur aanhouden. Tegenover het genuanceerde standpunt van GGD en RIVM op basis van een realistische risicobenadering, vragen publiek en politiek om nul-blootstelling en nul-risico. De vraag is, na al het verrichte PFOA bloedonderzoek, of er wellicht toch nog een bevolkings-gezondheids-onderzoek komt.

Tijdens de paneldiscussie wordt de vraag gesteld waarom in het bloed niet ook is gekeken naar het LDL cholesterol. De belangrijkste reden om deze bloedparameter niet mee te nemen is dat er nog veel andere factoren zijn die van invloed kunnen zijn op het LDL cholesterol, zoals persoonsgebonden kenmerken en het voedingspatroon.

Aan de sprekers van het RIVM wordt gevraagd of een terugschatting is gemaakt, uitgaande van de gemeten bloedwaarden anno 2016. De suggestie wordt gedaan om bij medewerkers van Chemours de relaties te onderzoeken tussen de blootstellingshistorie en de recent gemeten PFOA serumgehalten. Omdat de blootstelling bij deze groep veel beter is gedocumenteerd zou een model voor het terugschatten van historische blootstelling kunnen worden gevalideerd. De verwachting is dat een terugschatting een soortgelijke curve van concentratieverloop op zal leveren zoals met het blootstellingsmodel is geconstrueerd.

Op de vraag hoe het probleem van PFOA besmetting zich verhoudt tot de gezondheidsrisico's van andere omgevingsfactoren, geeft de GGD-arts aan dat de problematiek van deze bijeenkomst qua reële gezondheidsbelasting van zeer geringe omvang is ten opzichte van de 'grote thema's' die medisch milieukundigen bezig houden, zoals bijvoorbeeld de invloed op de gezondheid van luchtkwaliteit, geluidhinder en leefstijlfactoren. Dan moet je constateren dat PFOA problematiek in het verleden een significant probleem was, maar dat deze stof inmiddels is uitgefaseerd en vervangen door stoffen die, voor zover de huidige kennis reikt, minder schadelijk zijn voor mens en milieu.

De stelling dat we gezamenlijk zouden moeten streven naar een blootstelling die nagenoeg 'nul' is krijgt weinig steun. Consumenten en overheid zijn zelf mede verantwoordelijk voor de keuze voor kwalitatief en technisch hoogwaardige producten. Afstand doen van producten als perfluorverbindingen en andere gehalogeneerde koolwaterstoffen zou volgens onderzoekers verstandig zijn, gezien de milieubezwaren.

Tenslotte wordt de vraag gesteld hoe de GGD zou kunnen omgaan met de sterke behoefte aan biomonitoringsonderzoek die vaak wordt gehoord in kringen van bestuurders en volksvertegenwoordigers. Deskundigen van GGD en RIVM geven als advies dat biomonitoring niet

zinvol is, als de betrokkenen geen handelingsperspectief kan worden geboden. Als ondanks dat advies toch besloten wordt tot biomonitoringsonderzoek, dan heeft de GGD tot taak om te helpen bij duiding van de uitkomsten en om vragen van het publiek en het openbaar bestuur te beantwoorden. De toehoorders zijn het erover eens dat je de huisarts in ieder geval niet kunt vragen deze lastige taak op zich te nemen.

Het onderzoek in Dordrecht en omgeving zal in 2017 nog worden voortgezet: in augustus is een onderzoek gestart naar besmetting van gewassen uit moestuinen. Er is een interview afgenomen bij deelnemers aan het bloedonderzoek die een bloedwaarde boven 21 ng/mL hadden, om alle vormen van blootstelling te inventariseren. De rijksoverheid heeft het PFOA bloedonderzoek onlangs aangeboden aan alle omwonenden die dat alsnog wensen.

Literatuur

- ATSDR (2015) Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Draft Toxicological Profile for Perfluoroalkyls (draft for public comment).
- EFSA (2008) European Food Safety Authority (EFSA). Perfluorooctanesulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No EFSA-Q-2004-163). *EFSA Journal*, 653: 1-131.
- Gezondheidsraad (2014) Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/05.
- Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, Heilmann C. Serum Vaccine Antibody Concentrations in Children Exposed to Perfluorinated Compounds. *JAMA*. 2012;307(4):391-397. doi:10.1001/jama.2011.2034
- Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong BG, Eskenazi B, Fletcher T (2016) Perfluoroalkyl Substances, Sex Hormones, and Insulin-like Growth Factor-1 at 6-9 Years of Age: A Cross-Sectional Analysis within the C8 Health Project. *Environ Health Perspect*. 124:1269-1275.
- 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.
- NJDWQI (2016) Health-Based Maximum Contaminant Level Support Document: Perfluorooctanoic Acid (PFOA). New Jersey Drinking Water Quality Institute Health Effects Subcommittee June 27, 2016
- Oomen AG, Herremans JMM (2017) Betekenis resultaten bloedonderzoek PFOA omwonenden DuPont/Chemours. RIVM, Bilthoven. RIVM Rapport 2017-0101.
- Rijs KJ, Bogers RP (2017) PFOA exposure and health: A review of scientific literature. RIVM, Bilthoven. RIVM Report 2017-0086.
- US EPA (2016). United States Environmental Protection Agency. Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). Office of Water. EPA 822-R-16-003. May 2016. https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-05/documents/pfoa_hesd_final_508.pdf
- Van Poll R, Jansen E, Janssen R (2017) PFOA-metingen in bloed. Metingen in serum bij omwonenden van DuPont/Chemours te Dordrecht. RIVM, Bilthoven. 40 pp. RIVM Rapport 2017-0077.
- Zeilmaker MJ, Janssen P, Versteegh A, van Pul A, de Vries W, Bokkers B, Wuijts S, Oomen A, Herremans J (2016) Risicoschatting emissie PFOA voor omwonenden: Locatie DuPont/Chemours, Dordrecht, Nederland. RIVM, Bilthoven, 68 pp. RIVM Briefrapport 2016-0049.