



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement des Innern EDI
Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen BLV

Ämterübergreifender Austausch zu PFAS 2023

Traktandum «Bewertung von kurzkettigen PFAS & PFAS-Gemischen»

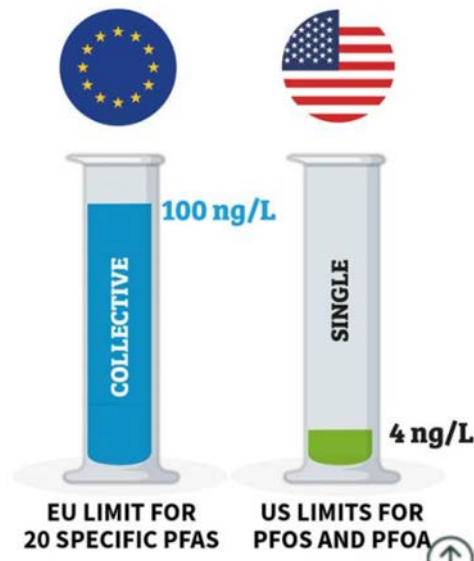
Beat Brüscheiler

Campus Liebefeld, 21.11.2023, 9-12 Uhr



Einige Grenzwerte

Trinkwasser



Grundwasser, Oberflächenwasser

4.4 ng/L

Konzentrationswert Altlasten

50 ng/L

"toxikologisch gewichtete Werte"



Motion Maret (22.3929)

Festlegung von PFAS-spezifischen Werten in Verordnungen

Der Bundesrat wird beauftragt, in den entsprechenden Verordnungen die folgenden PFAS spezifischen Werte festzulegen:

- Grenzwerte und Bedingungen für die Entsorgung von Materialien (Abfallverordnung)
- Konzentrationswerte zur Evaluierung der Belastungen des Bodens und der Untergründe (Altlasten-Verordnung und Verordnung über Belastungen des Bodens)
- Grenzwerte für die Einleitung in Gewässer



Stein des Anstosses

- **421 ng/L Perfluorbutansäure (PFBA)** im Trinkwasser einer Tessiner Gemeinde
- Anfrage ans BLV für eine Risikobewertung für die Verbraucher

TICINO E GRIGIONI

PFAS nell'acqua potabile a Sant'Antonino e Capriasca

La potabilità non è compromessa - L'inquinamento dovuto al cantiere della galleria del Monte Ceneri - Al Prà Tiro la concentrazione più alta nelle falde svizzere, ma sono state prese misure

12 ottobre, 16:13 • 13 ottobre, 08:01

INFO FOOD

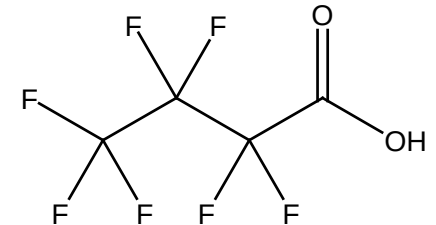
RSI

Info





Toxikokinetik der Perfluorbutansäure (PFBA)



- gastrointestinale Absorption **>95%**
- in der Ratte erfolgt die Ausscheidung nach einer oralen Dosis von 30 mg/kg nach **9.2 Stunden** (EFSA 2020)
- Eliminationshalbwertszeit im Mensch = **2.5 Tage** (1.18-6.3) (Chang et al. 2008)

Faktor 0.4-21

Faktor 175-1240

Zum Vergleich die Eliminationshalbwertszeit von:

PFOA:

- in der Ratte = **0.15-8.1 Tage**
- im Mensch = **1.2-8.5 Jahre**

PFOS:

- in der Ratte = 14.5-71 Tage
- im Mensch = 1.9-18 Jahre



TDI-Ableitung für PFBA

ANSES (2017)

Von ANSES wurden die Lebereffekte (**erhöhte absolute und relative Lebergewichte, hepatozelluläre Hypertrophie**) in der **Rattenstudie** von Butenhoff et al. (2012) als am kritischsten angesehen. Der **NOAEL von 6 mg/kg KG/Tag** wurde zu einem $\text{NOAEL}_{\text{HED}}$ (HED für «human equivalent dose») von 1.764 mg/kg KG/Tag konvertiert. Unter Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von 75 (Interspezies-Variabilität von 2.5, Intraspezies-Variabilität von 10, Extrapolationsfaktor von subchronische auf chronische Exposition von 3) wurde ein **TDI von 24 µg/kg KG/Tag** abgeleitet.

UBA (2023)

Basierend auf einer **erhöhten Inzidenz von follikulärer Hyperplasie/Hypertrophie der Schilddrüse und hepatozellulärer Hypertrophie** in einer 90-Tage-Studie an **männlichen Ratten** wurde ein **NOAEL von 6 mg/kg KG/Tag** identifiziert. Unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 2000 (Unsicherheitsfaktor 10 für die Extrapolation von subchronisch zu chronisch, Unsicherheitsfaktor 8 für toxikokinetische Unterschiede, Unsicherheitsfaktor 2.5 für toxikodynamische Unterschiede, Unsicherheitsfaktor von 10 für Intraspezies-Unterschiede) wurde ein **TDI von 3 µg/kg KG/Tag** abgeleitet.

US EPA (2022)

Von den ermittelten potenziell bedenklichen Gesundheitsgefahren für den Menschen (Leber-, Schilddrüsen-, Entwicklungstoxizität) wurden eine **erhöhte Leberhypertrophie und ein verminderter T4-Wert bei erwachsenen männlichen Ratten** nach subchronischer Exposition, wie in Butenhoff et al. (2012) berichtet, als Grundlage für die orale Referenzdosis (RfD) gewählt. Ein NOAEL-Wert von jeweils **6 mg/kg KG/Tag** NH_4^+PFB wurde für eine verstärkte Leberhypertrophie sowie für einen verminderten T4-Wert ermittelt. Diese Werte wurden als Ausgangspunkt (Point of Departure = POD) verwendet. Nach Umrechnung der PODs von Einheiten von mg/kg KG/Tag NH_4^+PFB in Einheiten von mg/kg KG/Tag PFBA (durch Multiplikation mit dem Verhältnis der Molekulargewichte der freien Säure und des Ammoniumsalzes), wurde das Verhältnis der Serum-Clearance-Werte zwischen Ratten und Menschen verwendet, um die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen den Spezies zu berücksichtigen, woraus die humanäquivalenten Dosen (POD_{HED}) von 1.15 mg/kg KG/Tag und 1.27 mg/kg KG/Tag für erhöhte Leberhypertrophie und vermindertes T4 resultierten. Die RfDs für PFBA wurde berechnet, indem die POD_{HED} -Werte durch einen zusammengesetzten Unsicherheitsfaktor (UF) von 1000 dividiert wurden, um der verbleibenden pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unsicherheit bei der Extrapolation von Ratten auf den Menschen (UF = 3), interindividuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit des Menschen (UF = 10), der Extrapolation von einer subchronischen zu einer chronischen Expositionsdauer (UF = 10) und Unzulänglichkeiten in der Toxizitätsdatenbank (UFD = 3) Rechnung zu tragen. Die **Gesamt-RfD für PFBA**, die auf der Grundlage von Leber- und Schilddrüseneffekten abgeleitet wurde, beträgt somit **1 µg/kg KG/Tag**.



Berechnung des "Höchstwerts" für PFBA

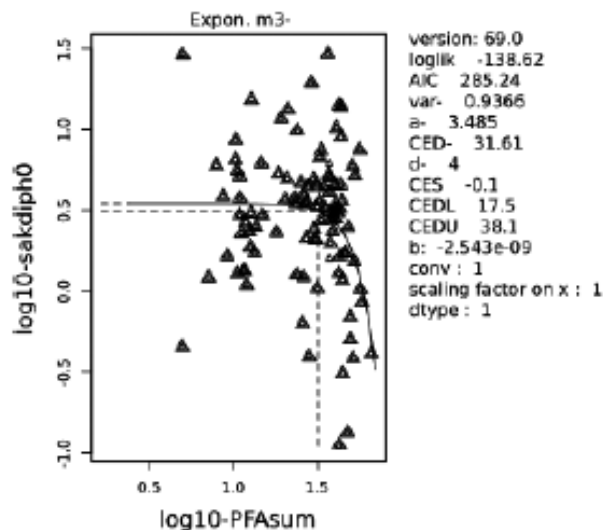
RfDo (= TDI) = 1 µg/kg KG/Tag (US EPA, 2022)

	Einheit	Erwachsene	Kinder	Kleinkinder
Körpergewicht	kg	60	10	5
Verzehrmenge an Trinkwasser	L/Tag	2	1	0.75
Allokation des TDI für Exposition via Trinkwasser	%	20	20	20
Vorschlag für Höchstwert	µg/L	6	2	1.3



EFSA-Opinion (2020)

- “Based on observations on animals and humans, the CONTAM Panel decided to combine its assessment on the sum of four PFASs, i.e. PFOA, PFNA, PFHxS and PFOS. At present, these are the PFASs that contribute most to the levels observed in human serum.”
- Kritischer Effekt: **verminderte Antikörperbildung** (nach Impfung gegen Diphtherie, Tetanus und Hämophilus influenzae Typ B) bei Kleinkindern bzw. Kindern
- “Equal, weight-based, potency was assumed for the four PFASs, since derivation of relative potency factors was considered not possible.”
- **Gruppen-TWI = 4.4 ng/kg KG/Woche** für die **Summe von PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS**



(Auswertung der Studie von Abraham et al. 2020 bei Kindern)



Hazard/Risk Assessment

Risk Assessment of Per- and Polyfluoroalkyl Substance Mixtures: A Relative Potency Factor Approach

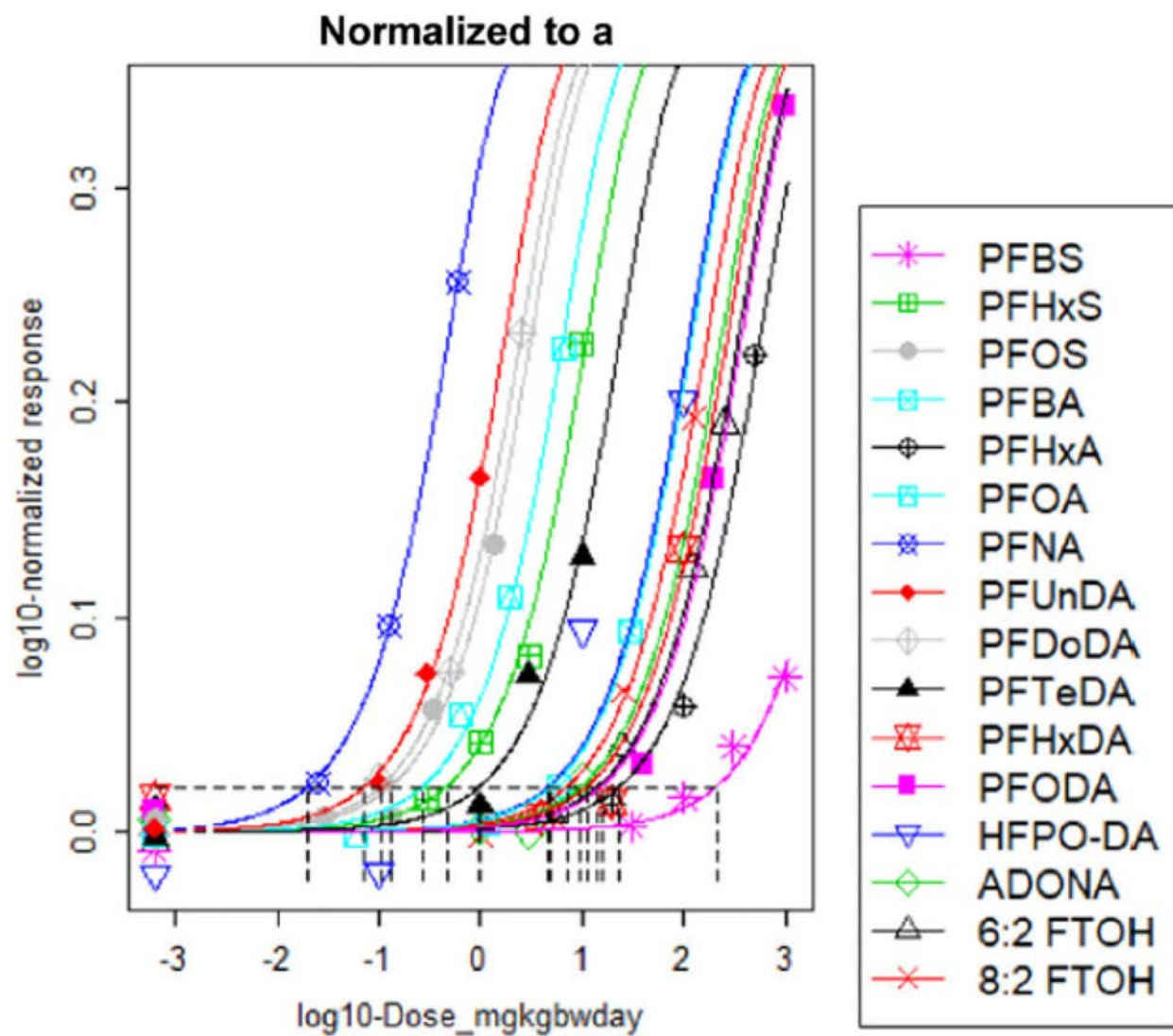
Wieneke Bil,* Marco Zeilmaker, Styliani Fragki, Johannes Lijzen, Eric Verbruggen, and Bas Bokkers

National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands

Abstract: Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) often occur together as contamination in exposure media such as drinking water or food. The relative potency factor (RPF) methodology facilitates the risk assessment of mixture exposure. A database of liver endpoints was established for 16 PFAS, using data with the same species (rat), sex (male), and exposure route (oral) and comparable exposure duration (42–90 d). Dose–response analysis was applied to derive the relative potencies of 3 perfluoroalkyl sulfonic acids (perfluorobutane sulfonic acid, perfluorohexane sulfonic acid, perfluorooctane sulfonic acid), 8 perfluoroalkyl carboxylic acids (perfluorobutanoic acid, perfluorohexanoic acid, perfluorononanoic acid, perfluoroundecanoic acid, perfluorododecanoic acid, perfluorotetradecanoic acid, perfluorohexadecanoic acid, perfluorooctadecanoic acid), 2 perfluoroalkyl ether carboxylic acids (tetrafluoro-2-[heptafluoropropoxy]propanoic acid, 3H-perfluoro-3-[(3-methoxy-propoxy)propanoic acid]), and 2 fluorotelomer alcohols (6:2 FTOH, 8:2 FTOH) compared to perfluorooctanoic acid (PFOA), based on liver effects. In addition, the RPFs of 7 other perfluoroalkyl acids were estimated based on read-across. This resulted in the relative potencies of 22 PFAS compared to the potency of index compound PFOA. The obtained RPFs can be applied to measured PFAS quantities, resulting in the sum of PFOA equivalents in a mixture. This sum can be compared with an established PFOA concentration limit (e.g., in drinking water or food) or an external health-based guidance value (e.g., tolerable daily intake, acceptable daily intake, or reference dose) to estimate the risk resulting from direct oral exposure to mixtures. Assessing mixture exposure is particularly relevant for PFAS, with omnipresent exposure in our daily lives. *Environ Toxicol Chem* 2021;40:859–870. © 2020 SETAC



Erhöhte relative Lebergewichte in der Ratte



(Bil et al. 2020)

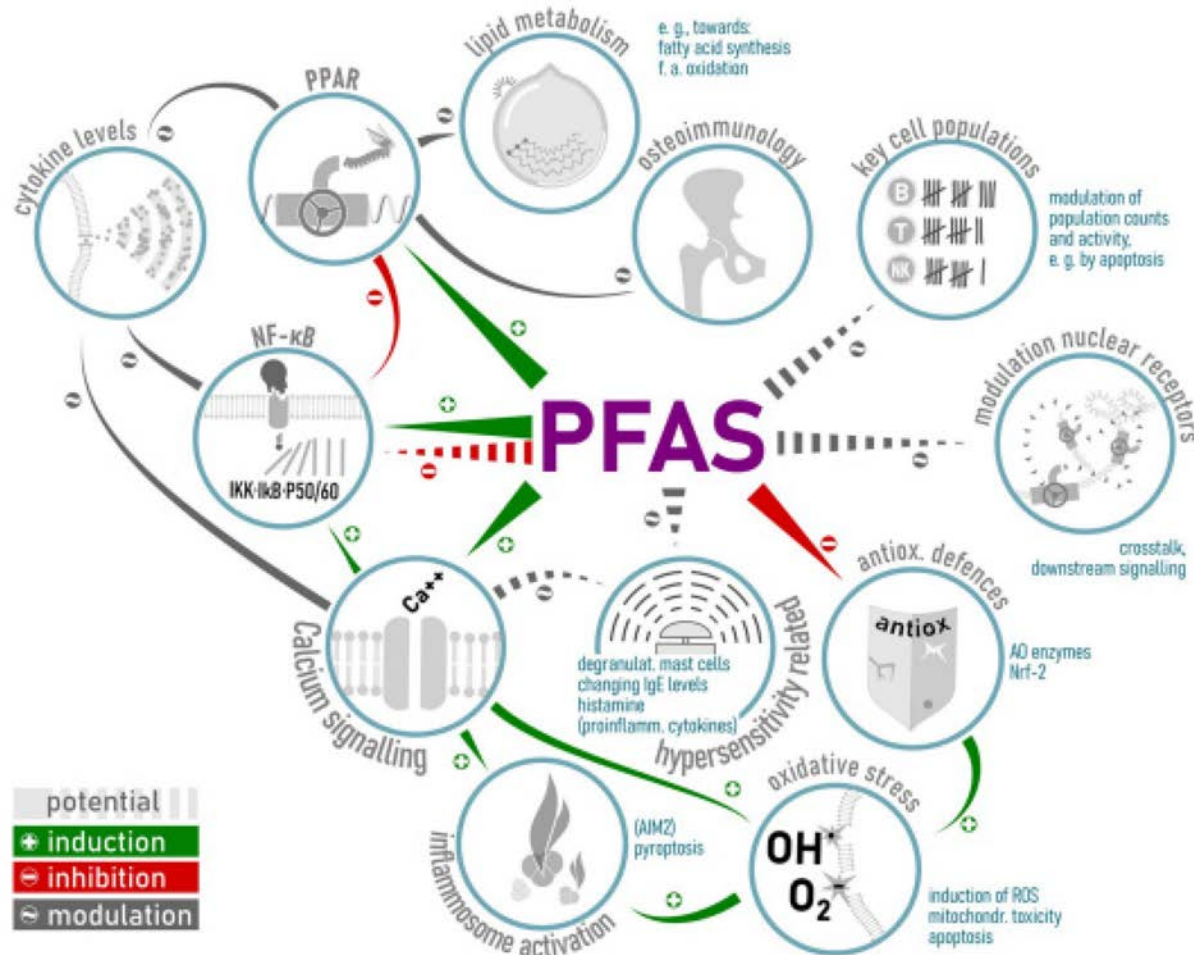


Relative Potency Factors (RPFs)

Per- and polyfluorinated congeners	RPF
Sulfonic acids	
PFBS	0.001
PFPeS ^b	$0.001 \leq \text{RPF} \leq 0.6$
PFHxS	0.6
PFHpS ^b	$0.6 \leq \text{RPF} \leq 2$
PFOS	2
PFDS ^b	2
Carboxylic acids	
PFBA	0.05
PFPeA ^b	$0.01 \leq \text{RPF} \leq 0.05$
PFHxA	0.01
PFHpA ^b	$0.01 \leq \text{RPF} \leq 1$
PFOA	1
PFNA	10
PFDA ^b	$4 \leq \text{RPF} \leq 10$
PFUnDA	4
PFDoDA	3
PFTTrDA ^b	$0.3 \leq \text{RPF} \leq 3$
PFTeDA	0.3
PFHxDA	0.02
PFODA	0.02
Ether carboxylic acids	
HFPO-DA	0.06
ADONA	0.03
Telomer alcohols	
6:2 FTOH	0.02
8:2 FTOH	0.04

(Bil et al. 2020)

Consideration of pathways for immunotoxicity of PFAS



(aus Ehrlich et al. 2023)



ANNEXES

to the

Proposal for a Directive of the European Parliament and of the Council

amending Directive 2000/60/EC establishing a framework for Community action in the field of water policy, Directive 2006/118/EC on the protection of groundwater against pollution and deterioration and Directive 2008/105/EC on environmental quality standards in the field of water policy

{SEC(2022) 540 final} - {SWD(2022) 540 final} - {SWD(2022) 543 final}

Repository of harmonised threshold values for groundwater pollutants of national, regional or local concern

[Entry] N°	Name of substance	Category of substances	CAS number (¹)	EU number (²)	Quality Standard (³) [µg/l unless otherwise indicated]
3	Per- and poly-fluorinated alkyl substances (PFAS) - sum of 24 (⁶)	Industrial substances	See table note 6	See table note 6	0,0044 (⁷)



- (⁶) This refers to the following compounds, listed with their CAS number, EU number and Relative Potency Factor (RPF): Perfluorooctanoic acid (PFOA) (CAS 335-67-1, EU 206-397-9) (RPF 1), Perfluorooctane sulfonic acid (PFOS) (CAS 1763-23-1, EU 217-179-8) (RPF 2), Perfluorohexane sulfonic acid (PFHxS) (CAS 355-46-4, EU 206-587-1) (RPF 0,6), Perfluorononanoic acid (PFNA) (CAS 375-95-1, EU 206-801-3) (RPF 10), Perfluorobutane sulfonic acid (PFBS) (CAS 375-73-5, EU 206-793-1) (RPF 0,001), Perfluorohexanoic acid (PFHxA) (CAS 307-24-4, EU 206-196-6) (RPF 0,01), Perfluorobutanoic acid (PFBA) (CAS 375-22-4, EU 206-786-3) (RPF 0,05), Perfluoropentanoic acid (PFPeA) (CAS 2706-90-3, EU 220-300-7) (RPF 0,03), Perfluoropentane sulfonic acid (PFPeS) (CAS 2706-91-4, EU 220-301-2) (RPF 0,3005), Perfluorodecanoic acid (PFDA) (CAS 335-76-2, EU 206-400-3) (RPF 7), Perfluorododecanoic acid (PFDoDA or PFDoA) (CAS 307-55-1, EU 206-203-2) (RPF 3), Perfluoroundecanoic acid (PFUnDA or PFUnA) (CAS 2058-94-8, EU 218-165-4) (RPF 4), Perfluoroheptanoic acid (PFHpA) (CAS 375-85-9, EU 206-798-9) (RPF 0,505), Perfluorotridecanoic acid (PFTTrDA) (CAS 72629-94-8, EU 276-745-2) (RPF 1,65), Perfluoroheptane sulfonic acid (PFHpS) (CAS 375-92-8, EU 206-800-8) (RPF 1,3), Perfluorodecane sulfonic acid (PFDS) (CAS 335-77-3, EU 206-401-9) (RPF 2), Perfluorotetradecanoic acid (PFTeDA) (CAS 376-06-7, EU 206-803-4) (RPF 0,3), Perfluorohexadecanoic acid (PFHxDA) (CAS 67905-19-5, EU 267-638-1) (RPF 0,02), Perfluorooctadecanoic acid (PFODA) (CAS 16517-11-6, EU 240-582-5) (RPF 0,02), Ammonium perfluoro (2-methyl-3-oxahexanoate) (HFPO-DA or Gen X) (CAS 62037-80-3) (RPF 0,06), Propanoic Acid / Ammonium 2,2,3-trifluoro-3-(1,1,2,2,3,3-hexafluoro-3-(trifluoromethoxy)propoxy)propanoate (ADONA) (CAS 958445-44-8) (RPF 0,03), 2-(Perfluorohexyl)ethyl alcohol (6:2 FTOH) (CAS 647-42-7, EU 211-477-1) (RPF 0,02), 2-(Perfluorooctyl)ethanol (8:2 FTOH) (CAS 678-39-7, EU 211-648-0) (RPF 0,04) and Acetic acid / 2,2-difluoro-2-((2,2,4,5-tetrafluoro-5-(trifluoromethoxy)-1,3-dioxolan-4-yl)oxy)- (C6O4) (CAS 1190931-41-9) (RPF 0,06).
- (⁷) The QS refers to the sum of the 24 PFAS listed in footnote 6 expressed as PFOA-equivalents based on the potencies of the substances relative to that of PFOA, i.e. the RPFs in footnote 6.



‘ENVIRONMENTAL QUALITY STANDARDS (EQS) FOR PRIORITY SUBSTANCES IN SURFACE WATERS’

[Entry] N°	Name of substance	Category of substances	CAS number ⁽¹⁾	EU number ⁽²⁾	AA-EQS ⁽³⁾ Inland surface waters ⁽⁴⁾ [µg/l]	AA-EQS ⁽³⁾ Other surface waters [µg/l]	MAC-EQS ⁽⁵⁾ Inland surface waters ⁽⁴⁾ [µg/l]	MAC-EQS ⁽⁵⁾ Other surface waters [µg/l]	EQS Biota ⁽⁶⁾ [µg/kg wet weight] or EQS Sediment [µg /kg dry weight] where so indicated	Identified as a priority hazardous substance	Identified as an Ubiquitous Persistent, Bioaccumul ative and Toxic (uPBT) substance	Identified as a substance that tends to accumulat e in sediment and/or biota
(65)	Per- and poly-fluorinated alkyl substances (PFAS) – sum of 24 ⁽²⁷⁾	Industrial substances	not applicable	not applicable	Sum of PFOA equivalents 0,0044 ⁽²⁸⁾	Sum of PFOA equivalents 0,0044 ⁽²⁸⁾	not applicable	not applicable	Sum of PFOA equivalents 0,077 ⁽²⁸⁾	X	X	X



Konzentrationswert für PFAS

Für die Beurteilung der Sanierungsbedürftigkeit von belasteten Standorten auf die Gewässer gemäss Altlastenverordnung (AltIV) wird derzeit ein **toxizitätsgewichteter Summengrenzwert von 50 ng TEQ/L (K-Wert)** angewendet. Da es gegenwärtig noch keinen PFAS-Wert in den entsprechenden Anhängen der Altlastenverordnung gibt, muss für diesen Wert momentan immer noch einzelfallweise die Zustimmung des BAFU eingeholt werden. Der Wert gilt für die Summe von PFBA, PFPeA, PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFBS, PFHxS, PFOS und basiert auf den neuesten toxikologischen Ergebnissen der European Food Safety Authority (EFSA).





Altlasten

(zitiert aus BAFU-Website, Stand 20.11.2023)

Im Rahmen der Umsetzung der Motion Maret (22.3929) wird geprüft, ob der K-Wert von 50 ng TEQ/L im Anhang 1 der Altlastenverordnung aufgenommen werden kann. Dabei werden auch die Resultate der NAQUA Studie herangezogen.



Bewertung von 421 ng/L PFBA im Trinkwasser mit Hilfe des RPF von Bil et al. (2020)

Bei Verwendung des **RPF von 0.05 für PFBA und Verknüpfung mit dem EFSA-TWI** ergibt dies einen theoretischen TWI von 88 ng/kg KG/Woche, was einem **TDI von 12.6 ng/kg KG/Tag** entspricht. Dieser Wert ist um den **Faktor 80-1900 tiefer** als die oben erwähnten gesundheitlich basierten Richtwerte von ANSES, UBA bzw. US EPA, welche aufgrund des Toxizitätsprofils von PFBA selber abgeleitet wurden.

Der theoretische Trinkwasserhöchstwert für PFBA wäre dann bei **~75 ng/L** (für Erwachsene) (volle Ausschöpfung des EFSA-TWI).



Fazit

1. Der EFSA-TWI (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS), welcher auf der Immunotoxizität basiert, verwendet keine RPFs.
2. Bil et al. (2020) gewichten diese 4 PFAS auf der Basis der Erhöhung der relativen Lebergewichte in der Ratte, nehmen aber Bezug auf den EFSA-TWI für Immunotoxizität (siehe Punkt 1).
3. Die Einzelstoffbeurteilung für PFBA ist mit der Beurteilung mit Hilfe des RPF gemäss Bil et al. (2020) nicht kompatibel:
 - i) Die Immunotoxizität von PFBA ist derzeit noch wenig untersucht.
 - ii) Der Unterschied in der Eliminationshalbwertszeit zwischen Mensch und Ratte ist bei PFOA deutlich ausgeprägter als bei PFBA.
4. Der RPF-Approach von Bil. et al. (2020) ist nicht belastbar und bedarf einer grundlegenden Überprüfung.
5. Dieses Erkenntnis gilt es bei der Bearbeitung der Motion Maret zu berücksichtigen.



Relative Potency Factors (RPFs)

Per- and polyfluorinated congeners	RPF
Sulfonic acids	
PFBS	0.001
PFPeS ^b	$0.001 \leq \text{RPF} \leq 0.6$
PFHxS	0.6
PFHpS ^b	$0.6 \leq \text{RPF} \leq 2$
PFOS	2
PFDS ^b	2
Carboxylic acids	
PFBA	0.05
PFPeA ^b	$0.01 \leq \text{RPF} \leq 0.05$
PFHxA	0.01
PFHpA ^b	$0.01 \leq \text{RPF} \leq 1$
PFOA	1
PFNA	10
PFDA ^b	$4 \leq \text{RPF} \leq 10$
PFUnDA	4
PFDoDA	3
PFTTrDA ^b	$0.3 \leq \text{RPF} \leq 3$
PFTeDA	0.3
PFHxDA	0.02
PFODA	0.02
Ether carboxylic acids	
HFPO-DA	0.06
ADONA	0.03
Telomer alcohols	
6:2 FTOH	0.02
8:2 FTOH	0.04

(Bil et al. 2020)



Backup Slides



Maximum Contaminant Level Goal (MCLG) by U.S. EPA (2023)

Compound	Proposed MCLG	Proposed MCL (enforceable levels)
PFOA	Zero	4.0 parts per trillion (also expressed as ng/L)
PFOS	Zero	4.0 ppt
PFNA	1.0 (unitless) Hazard Index	1.0 (unitless) Hazard Index
PFHxS		
PFBS		
HFPO-DA (commonly referred to as GenX Chemicals)		

Equation

$$\text{Hazard Index} = \left(\frac{[\text{GenX}_{\text{water}}]}{[10 \text{ ppt}]} \right) + \left(\frac{[\text{PFBS}_{\text{water}}]}{[2000 \text{ ppt}]} \right) + \left(\frac{[\text{PFNA}_{\text{water}}]}{[10 \text{ ppt}]} \right) + \left(\frac{[\text{PFHxS}_{\text{water}}]}{[9.0 \text{ ppt}]} \right)$$



Interim Health Advisories by U.S. EPA (2022)

Interim updated Health Advisory for PFOA = 0.004 parts per trillion (ppt)

Interim updated Health Advisory for PFOS = 0.02 ppt

Final Health Advisory for GenX chemicals = 10 ppt

Final Health Advisory for PFBS = 2,000 ppt

Unlike the legally enforceable maximum contaminant levels (MCL) under the Safe Drinking Water Act (SDWA), health advisories are based solely on the Agency's assessment of the risks and are not based on any consideration of the feasibility, costs, or benefits of reducing contaminant levels.



Internal relative potency factors based on immunotoxicity for the risk assessment of mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) in human biomonitoring

Wieneke Bil^{a,*}, Veronika Ehrlich^b, Guangchao Chen^c, Rob Vandebriel^d, Marco Zeilmaker^c, Mirjam Luijten^d, Maria Uhl^b, Philip Marx-Stoelting^e, Thorhallur Ingi Halldorsson^{f,g}, Bas Bokkers^a

Relative potency factors (RPFs) for per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) have previously been derived based on liver effects in rodents for the purpose of performing mixture risk assessment with primary input from biomonitoring studies. However, in 2020, EFSA established a tolerable weekly intake for four PFAS assuming equal toxic potency for immune suppressive effects in humans. In this study we explored the possibility of deriving RPFs for immune suppressive effects using available data in rodents and humans. Lymphoid organ weights, differential blood cell counts, and clinical chemistry from 28-day studies in male rats from the National Toxicology Program (NTP) were combined with modeled serum PFAS concentrations to derive internal RPFs by applying dose–response modelling. Identified functional studies used diverse protocols and were not suitable for derivation of RPFs but were used to support immunotoxicity of PFAS in a qualitative manner. Furthermore, a novel approach was used to estimate internal RPFs based on epidemiological data by dose–response curve fitting optimization, looking at serum antibody concentrations and key cell populations from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Internal RPFs were successfully derived for PFAS based on rat thymus weight, spleen weight, and globulin concentration. The available dose–response information for blood cell counts did not show a significant trend. Immunotoxic potency in serum was determined in the order PFDA > PFNA > PFHxA > PFOS > PFBS > PFOA > PFHxS. The epidemiological data showed inverse associations for the sum of PFOA, PFNA, PFHxS, and PFOS with serum antibody concentrations to mumps and rubella, but the data did not allow for deduction of reliable internal RPF estimates. The internal RPFs for PFAS based on decreased rat lymphoid organ weights are similar to those previously established for increased rat liver weight, strengthening the confidence in the overall applicability of these RPFs.