



Bestilling vedrørende nye amerikanske foreløbige grænse-værdier for PFOS og PFOA i drikkevand

Boisen, Anne Mette Zenner; Vinggaard, Anne Marie

Publication date:
2022

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

Citation (APA):
Boisen, A. M. Z., & Vinggaard, A. M., (2022). *Bestilling vedrørende nye amerikanske foreløbige grænse-værdier for PFOS og PFOA i drikkevand*, No. 22/1012375, 12 p., Sept 08, 2022.

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

8. september 2022
DTU DOCX: 22/1012375

Bestilling vedrørende nye amerikanske foreløbige grænse-værdier for PFOS og PFOA i drikkevand



Forespørgsel

Miljøstyrelsen (MST) har den 27. juni 2022 bedt DTU Fødevareinstituttet om at vurdere de nye amerikanske foreløbige grænseværdier for PFOS og PFOA i drikkevand. Opgaven bedes løst under MSTs trækingsret.

MST ønsker at DTU Fødevareinstituttet ser nærmere på den amerikanske miljøstyrelse (US-EPA)'s vurdering og sender et notat til MST, som beskriver følgende:

1. Hvordan US-EPA kommer frem til de lave grænseværdier
2. Hvorfor de amerikanske midlertidige grænseværdier er lavere end det danske drikkevandskvalitetskriterie
3. En vurdering af, hvorvidt det danske drikkevandskvalitetskriterie på 2 ng/L bør tages op til revidering. Denne vurdering skal tage højde for den gældende danske metode for fastsættelse af kvalitetskriterier.

Konklusion:

Punkt 1. Hvordan US-EPA er kommet frem til de lave grænseværdier i drikkevand for PFOS og PFOA:

US-EPA har i juni 2022 fremsat midlertidige grænseværdier for PFOS og PFOA i drikkevand, der er væsentligt lavere end det danske drikkevandskvalitetskriterie. Det danske drikkevandskvalitetskriterie er baseret på det Europæiske Fødevareagentur (EFSA)'s vurdering af sundhedseffekter fra 2020. EFSA og US-EPA har vurderet de samme studier og har valgt den samme kritiske sundhedseffekt (forringet vaccinationsrespons i børn) at beregne et sikkert indtag ud fra, men US-EPA har valgt at lægge andre epidemiologiske studier (Grandjean et al. 2012 og Budtz-Jørgensen et al. 2018) til grund for risikovurderingen i 2022 end EFSA gjorde (Abraham et al. 2020) i 2020.

Punkt 2. Hvorfor de amerikanske grænseværdier er lavere end det danske kvalitetskriterie:

De primære årsager til forskellene mellem grænseværdierne og kvalitetskriteriet vurderes at være forskelle i referenceværdierne for den kritiske effekt i de benyttede studier og hvordan referenceværdierne udledes ud fra de anvendte humane data (Benchmark dose / NOAEC modellering) samt det faktum at US-EPA benytter en usikkerhedsfaktor på 10 og EFSA ikke bruger nogen.

EFSA har i deres opinion fra 2020 vurderet de samme studier, som ligger til grund for US-EPAs grænseværdier (Grandjean et al. 2012 og Budtz-Jørgensen et al. 2018). EFSA har dog valgt ikke at bruge dem, da de finder frem til at effekterne i studierne er mindre kritiske end i det studie som EFSA's vurdering er baseret på (Abraham et al. 2020).

Punkt 3. Vurdering af, hvorvidt det danske kvalitetskrav på 2 ng/L drikkevand bør tages op til revidering:

Det danske drikkevandskvalitetskriterie er baseret på EFSA's ekspertvurdering fra 2020. US-EPA og EFSA har haft hver deres gruppe af eksperter til at udarbejde de komplekse beregninger og vurderinger i et længerevarende arbejde. DTU Fødevareinstituttet har haft begrænset tid til rådighed til denne vurdering og har ikke adgang til alle detaljerede data, modeller og udregningsalgoritmer, som ligger til grund for deres respektive ekspertvurderinger. Dertil kommer at DTU Fødevareinstituttet ikke besidder de nødvendige specifikke ekspertiser inden for epidemiologi og Benchmark dose modellering til at vurdere om US-EPAs eller EFSA's beregning af det kritiske niveau for de nævnte PFAS er det mest korrekte.

DTU Fødevareinstituttet vurderer dog, at den samlede eksponering for PFOS, PFOA, PFNA og PFHxS fra miljøet via indtag af fødevarer har betydelig større sundhedsmæssig betydning end eksponering via drikkevand, i de tilfælde hvor drikkevandet lever op til det danske drikkevandskvalitetskriterie.

I USA har man valgt at fastsætte grænseværdier, der er lavere end det er muligt at analysere for pt. Det har hidtil ikke været dansk praksis at fastsætte kvalitetskriterier under hvad man kan måle rent analytisk.

Under antagelse af at EFSA's ekspertvurdering fra 2020 står til troende, er det danske drikkevandskriterie på 2 ng/L et rimeligt niveau efter vores vurdering.

Spørgsmålet er om det er US-EPAs eller EFSA's beregninger som er de mest korrekte. Dette har vi ikke mulighed for at vurdere, da vi ikke har adgang til de detaljerede data og modeller, som vurderingerne er baseret på.

Baggrund:

Perfluorooctansulfonsyre (PFOS) og Perfluorooctansyre (PFOA) tilhører gruppen af per- og polyfluoroforbindinger (perfluoroalkylated substances, PFAS). Sundhedseffekter af PFAS omfatter effekter på immunsystemet, lavere fødselsvægt, leverskader og effekter på fertiliteten og/eller det ufødte barn, samt mistanke om, at fluorstofferne kan være hormonforstyrrende eller inducere kræft. Den kritiske effekt, det vil sige den skadevirkning der optræder ved den laveste dosis af begge stoffer, vurderedes både af EFSA i 2020 og af den amerikanske miljøstyrelse (US-EPA) i 2021 at være stoffernes effekt på kroppens immunsystem (nedsat vaccinationsrespons).

US-EPA er i juni 2022 udkommet med nye foreløbige anbefalede grænseværdier for PFOS og PFOA på henholdsvis 0,02 ng/L og 0,004 ng/L,

se <https://www.epa.gov/sdwa/drinking-water-health-advisories-pfoa-and-pfos>

Disse anbefalede grænseværdier i drikkevand er hhv. en faktor 100 og faktor 500 lavere end det danske drikkevandskvalitetskrav for summen af PFOS, PFOA, PFNA og PFHxS på 2 ng/L.

Miljøstyrelsen vil gerne have en vurdering af, hvad der ligger til grund for US-EPAs lavere grænseværdier.

Punkt 1. Hvordan US-EPA er kommet frem til de lave grænseværdier i drikkevand for PFOS og PFOA:

US-EPA's nye foreløbige anbefalede grænseværdier i drikkevand for PFOS og PFOA på hhv. 0,02 og 0,004 ng/L er blevet fastsat på baggrund af en kritisk gennemgang af den nyeste videnskabelige litteratur af en ekspertgruppe (US-EPA 2022a; US-EPA 2022b).

Den kritiske effekt som begge nye grænseværdier er fastsat på baggrund af, er effekter på immunsystemet (nedsat vaccinationsrespons) hos 7-årige færøske børn (Grandjean et al 2012, Budtz-Jørgensen et al 2018).

Tabel 1:

Eksponering i kritisk studie	Kritisk effekt	RfD (Reference Dose)
PFOS målt i serum hos 5-årige børn. (før de modtog sidste booster med vaccine).	Forringelse af vaccine effektivitet: Nedsat koncentration af antistof mod difteri i serum hos 7-årige børn. (2 år efter fuld vaccination). (Grandjean et al 2012 & Budtz-Jørgensen et al 2018)	0,0079 ng/kg legemsvægt/dag

<p>PFOA målt i serum hos 5-årige børn. (før de modtog sidste booster med vaccine).</p>	<p>Foringelse af vaccine effektivitet: Nedsat koncentration af antistof mod stivkrampe i serum hos 7-årige børn. (2 år efter fuld vaccination). (Grandjean et al 2012 & Budtz-Jørgensen et al 2018)</p>	<p>0,0015 ng/kg legemsvægt/dag</p>
---	---	------------------------------------

Grandjean et al. 2012 studiet er et epidemiologisk prospektivt kohortestudie fra Færøerne, hvor 656 børn blev rekrutteret i årene 1997-2000 og 587 af disse deltog i et follow-up indtil 2008. I studiet sås en statistisk signifikant sammenhæng mellem en forøgelse af indholdet af hhv. PFOS og PFOA og en nedgang af antistof mod hhv. difteri og stivkrampe (tetanus) i serum hos børn. I et follow-up studie af Budtz-Jørgensen et al. i 2018 blev det undersøgt om de effekter på vaccine-effektivitet som sås for PFOS og PFOA var indbyrdes afhængige af hinanden og af 3 andre målte PFAS (PFHxS, PFDA og PFNA) (confounder-effekter). Det blev påvist, at de individuelle effekter af PFOS og PFOA ikke blev nævneværdigt svækkede efter at være blevet justeret for korrelation mellem PFAS'erne.

US-EPA har valgt at anvende beregninger publiceret i Grandjean et al. 2012 og Budtz-Jørgensen et al. 2018 med et Benchmark dose response (BMR) på 5% med henvisning til US-EPA guidance på området: (US-EPA 2012). De valgte Benchmark dose lower limits (BMDL₅) er på hhv. 0,54 ng/ml og 0,17 ng/ml for PFOS og PFOA. Dette blev vurderet at være de kritiske effekter og blev anvendt som "points of departure (POD)" for US-EPAs videre beregninger. Ved hjælp af fysiologiske farmakokinetiske modeller (PBPK-modeller) blev de beregnede BMDL₅ værdier af PFOS og PFOA i serum, som var associerede med et forringet vaccinationsrespons hos børnene, omregnet til det tilsvarende indtag af hhv. PFOS og PFOA. For at udlede referencedoserne benyttede US-EPA en usikkerhedsfaktor på 10 for at tage højde for variation i befolkningen. De beregnede referencedoser for PFOS og PFOA ved kronisk eksponering (RfD) svarer til det tolerable daglige indtag (TDI) (tabel 1).

For at udregne den foreløbige grænseværdi (Life time Health Advisory (HA)) i drikkevand benyttede US-EPA følgende udregning:

$$\text{Lifetime HA} = (\text{RfD}/\text{DWI-BW}) * \text{RSC}$$

DWI-BW (drikkevandsindtag justeret for legemsvægt): Det daglige indtag af drikkevand pr. kg legemsvægt for børn fra 0-5 år = 0,0701 L/kg legemsvægt per dag.

RSC (relative source contribution): Det procentmæssige indtag af PFOS/PFOA som stammer fra drikkevand blev af US-EPA estimeret til 20 %.

Tabel 2:

	RfD (ng/kg legems- vægt/dag)	DWI-BW (L/kg legems- vægt/dag)	RSC (%)	HA ng/L
PFOS	0,0079	0,0701	20	0,02
PFOA	0,0015	0,0701	20	0,004

Punkt 2: Hvorfor de amerikanske foreløbige grænseværdier er lavere end det danske kvalitetskriterie

Det danske vandkvalitetskriterie:

Det danske drikkevandskvalitetskriterie for summen af PFOA, PFNA, PFHxS og PFOS er baseret på EFSA's risikovurdering fra 2020.

Det tolerable ugentlige indtag (TWI) på 4,4 ng/kg svarer til et dagligt indtag (TDI) på 0,63 ng/kg legemsvægt for summen af de fire PFAS. Det er det niveau som EFSA vurderer som grænsen for et sikkert indtag for mennesker. I henhold til EFSA's opinion fra 2020 eksponeres den generelle befolkning primært for PFOA, PFNA, PFHxS og PFOS ved indtag af fødevarer. Men det er også nævnt, at forurennet drikkevand kan bidrage væsentligt til eksponeringen af enkelte individer i befolkningen. Der kan derfor være store individuelle forskelle i indtaget af PFAS fra drikkevand forårsaget af 'hot spot' forurening, som vi endnu mangler det fulde overblik over. I den danske beregning af grænseværdien for drikkevand allokeres 10% af det daglige PFAS-indtag til indtag fra drikkevand, hvilket synes rimeligt set i forhold til PFAS indtaget via fødevarer.

Ved udregning af det danske kvalitetskriterie for drikkevand anvendtes en daglig indtagelse af drikkevand på 0,03 L/kg legemsvægt/d (svarende til medianværdien) for 1-10-årige børn. Denne værdi anvendes i tilfælde, hvor en mindre del af TDI'en er allokeret til drikkevand.

Drikkevandskvalitetskriteriet blev beregnet til:

$$KK_{\text{drikkevand}} = (0,63 \text{ ng/kg legemsvægt/d} \times 0,1) / 0,03 \text{ L/kg legemsvægt/d} \cong 2 \text{ ng/L.}$$

Som det ses i Tabel 3, er metoderne til beregning af det danske drikkevandskvalitetskriterie og US-EPAs grænseværdier sammenlignelige:

Tabel 3:

	RfD eller TDI (ng/kg l.v./dag)	DWI-BW (L/kg l.v./dag)	RSC (%) (eller allokeringsfaktor)	HA ng/L (eller grænseværdi)
DK KK-drikkevand for sum af PFOA, PFNA, PFHxS og PFOS	0,63	0,03	10	2 ng/L
US-EPA PFOS	0,0079	0,0701	20	0,02 ng/L
US-EPA PFOA	0,0015	0,0701	20	0,004 ng/L

Dog er der to mindre betydningsfulde forskelle, da man allokerer 20% af TDI'en til drikkevand i USA, mens vi i Danmark har allokeret 10% af TDI'en til drikkevand. Derudover anvendes et drikkevandsindtag på 0,03 L/kg/d i Danmark, mens indtaget af US-EPA sættes til 0,0701 L/kg/d, altså et indtag der er 2,3 gange lavere i Danmark end i USA. Samlet set betyder det, at US-EPA når frem til en grænseværdi der ligger ca. 15 % lavere end den danske. I praksis er forskellen mellem beregningerne beskeden og forklarer ikke de markant lavere foreløbige grænseværdier i USA. Det skal dog bemærkes, at det danske kvalitetskriterie dækker summen af PFOA, PFNA, PFHxS og PFOS, mens de amerikanske grænseværdier er fastsat for PFOA og PFOS hver for sig.

EFSA har i 2020 vurderet det tolerable ugentlige indtag (TWI) for summen af 4 fluorstoffer (PFOS, PFOA, PFNA og PFHxS) til 4,4 ng/kg legemsvægt pr. uge. Den kritiske effekt, som værdien er baseret på, er effekter på immunsystemet (nedsat vaccinationsrespons for difteri og stivkrampe, Abraham et al 2020) hos 1-årige børn der er blevet fuldammede gennem 1 år. TWI'en er direkte baseret på den interne PFAS-koncentration i mødrene, der via amning vil give anledning til nedsat vaccinationsrespons i de 1-årige børn.

Det tilgrundliggende studie er et tysk kohortestudie med 101 raske spædbørn, som blev rekrutteret fra 1997-1999. Forfatterne til artiklen havde valgt denne gruppe da spædbørns immunsystem er under udvikling og fuldammede spædbørn forventes at have højere niveauer af PFAS i blodet pga. overførsel via mælken end ældre børn. I 2019 blev der foretaget yderligere målinger i gemte plasmaprøver fra spædbørnene for en række PFAS. Der var en signifikant statistisk sammenhæng mellem niveauer af PFOA i plasma hos spædbørnene og en nedsat mængde af antistof mod stivkrampe, difteri og Haemophilus influenza type b. Der sås ingen statistisk

sammenhæng mellem mængden af PFOS i plasma og nedsat mængde antistof for nogen af de tre vacciner.

NOAECs blev udregnet til 12,2, 16,9 og 16,2 ng/mL for hhv. stivkrampe, difteri og Haemophilus influenza type b. De gennemsnitlige niveauer af PFOS og PFOA målt i plasma hos spædbørnene var 15-17 ng/ml.

På baggrund af data fra studiet benyttede EFSA Benchmark modellering til at beregne en BMDL₁₀ på 17,5 ng/ml i spædbørnene baseret på nedsat vaccinationsrespons mod difteri. Der blev ikke benyttet nogen usikkerhedsfaktorer for variation i befolkningen ved udregning af TWI, fordi spædbørn vurderedes at være den mest sensitive befolkningsgruppe.

Fysiologiske farmakokinetiske modeller (PBPK modeller) blev derefter brugt til at beregne det tilsvarende indtag af summen af de 4 PFAS hos mødrene i 35-års alderen (= 0,63 ng/kg legemsvægt/dag). Det blev forudsat at mødrene ammede i 12 måneder.

EFSA har i deres opinion fra 2020 også vurderet studierne fra Grandjean et al. 2012 og Budtz-Jørgensen et al. 2018. Modellering af data med det software som EFSA anbefaler (POAST og BMD5) (EFSA 2017) og en ekstrapolering ned til nul, hvilket er langt under de målte niveauer i serum, resulterede i store usikkerheder (store BMDL-BMDU intervaller) ved estimeringen af Benchmark dose. Derfor besluttede EFSA i stedet at beregne et NOAEC niveau baseret på nedsat vaccinationsrespons for difteri for summen af PFOS, PFOA, PFNA og PFHxS. Dette beregnede EFSA til at være på 27 ng/ml. Da det beregnede NOAEC var større end den kritiske effekt på 17,5 ng/ml, som EFSA nåede frem til på baggrund af deres Benchmark dose modellering af data fra Abraham et al. 2020, valgte EFSA i deres tilgang sidstnævnte studie som basis for beregning af den kritiske effekt.

Tabel 4: Sammenligning af datagrundlag for EFSAs og US-EPAs fastsættelse af kritisk effekt for PFOS og PFOA:

	US-EPA tilgang baseret på: Grandjean et al 2012 & Budtz-Jørgensen et al 2018	EFSA tilgang baseret på: Abraham et al 2020
Population	Raske 7-årige børn fra Færøerne	Raske 1-årige børn fra Tyskland
N	587-656	101
Rekrutteringsår	1997-2000	1996-1998

PFAS målinger Foretaget år	2002-2005	2019
Antistof Målt år	2002-2007: antistof for stivkrampe og difteri vacciner	1996-1998: antistof for stivkrampe og for Haemophilus influenza type b 2019: Antistof for difteri
Målte PFOS niveauer	16,7 ng/mL (5-årige børn)	15,2 ±6,9 ng/mL (1-årige børn)
Målte PFOA niveauer	4,06 ng/mL (5-årige børn)	16,8 ±6,6 ng/mL (1-årige børn)
Fund	En 2-fold forøgelse i PFOS og PFOA koncentrationen ved 5-årsalderen var associeret med odds ratioer på 2,38-4,2 for at falde under det kliniske beskyttelsesniveau (0,1 IU/ml) for stivkrampe og difteri ved 7-årsalderen.	Signifikante associationer mellem PFOA (men ikke PFOS) niveauer og niveauer af vaccine antistof mod Haemophilus influenza type b (Hib, $r=0,32$), stivkrampe ($r=0,25$) og difteri ($r=0,23$). NOAECs blev bestemt ved at fitte en 'knee function' svarende til NOAEC på hhv. 12,2, 16,9 og 16,2 ng/mL.
Point of departure/ Benchmark dose	(BMDL ₅) i 5-årige børn: PFOS: 0,54 ng/ml PFOA: 0,17 ng/ml Totalt ~ 0,7 ng/ml (25 gange lavere end EFSA's BMD)	(BMDL ₁₀) i 1-årige børn: (Σ PFOA+PFOS+PFNA+PFHxS): 17,5 ng/mL
Udledt referencedos for PFAS	0,0079 ng/kg l.v./dag (PFOS) 0,0015 ng/kg l.v./dag (PFOA) Totalt ~ 0,01 ng/kg l.v./dag (63 gange lavere end EFSA's TDI)	0,63 ng/kg l.v./dag (Σ PFOA+PFOS+PFNA+PFHxS)

Generelt forventes det, at PFAS-niveauer er højere i 1-årige end i 5-årige ammede børn og det er også tilfældet her, bortset fra PFOS-niveauet, som er nogenlunde lige stort i begge populationer. Det skyldes formentlig de specielle færøske spisevaner, da målte PFOS-niveauer i færøske børn generelt er højere end gennemsnitligt i Europa, da de spiser flere marine pattedyr.

Forskelle i målte PFAS-niveauer mellem de to studier kan ikke forklare den store forskel i referencedoser som hhv. US-EPA og EFSA kommer frem til.

En årsag til de forskellige referencedoser kan være at EFSA fastsætter TWI for 35-årige mødre, men US-EPA fastsætter referencedoser for 5-årige børn. Desuden benytter US-EPA en usikkerhedsfaktor på 10 i modsætning til EFSA som ikke benytter en usikkerhedsfaktor.

Yderligere vurderer vi, at den efterfølgende databehandling dvs. US-EPAs og EFSA's forskellige PBPK modellering for at tilbageregne PFAS interne niveauer til indtags-doser i børn/mødre i et mindre omfang kan have påvirket forskellene i de endelige referencedoser der regnes frem til. Specielt kan det være en udfordring at udvikle retvisende PBPK modeller for PFAS, da de er forbundet med specielle kinetiske forhold (enterohepatisk cirkulation; akkumulering i proteinrige væv etc.). Derudover har man i US-EPA valgt at anvende en 5% påvirkning af vaccinationsrespons som 'cut-off' (BMDL₀₅) mod en 10% påvirkning (BMDL₁₀) i EFSA, hvilket alt andet lige vil medføre en tilsvarende højere PFAS koncentration i EFSA vurderingen.

Den primære årsag til at US-EPA når frem til lavere foreløbige grænseværdier synes dog at være de kritiske effekter, som deres udregninger tager udgangspunkt i, som er hhv. 80 og 420 gange lavere end den som EFSA har brugt.

Det er DTU Fødevareinstituttets vurdering, at de primære årsager til forskelle i grænseværdier for drikkevand mellem USA og EU skyldes forskelle i Benchmark doser og forskellig praksis i forbindelse med modellering af Benchmark dose i USA og EU og at US-EPA benytter en usikkerhedsfaktor på 10 og EFSA ikke benytter nogen.

DTU Fødevareinstituttet har ikke basis for at kunne vurdere, hvilken af de benyttede metoder til beregning af referencedoser som er den mest velegnede, da vi ikke har haft adgang til de detaljerede beregninger og modeller som den amerikanske og den europæiske ekspertgruppe har benyttet.

Desuden ligger det uden for vores kompetenceområde at vurdere Benchmark og PBPK modellering i detaljer og vi vil henvise til EFSA's eksperter på området.

Punkt 3. Vurdering af, hvorvidt det danske kvalitetskrav på 2 ng/L drikkevand bør tages op til revidering.

Fødevarer er den vigtigste eksponeringskilde for PFOS og PFOA for danske forbrugere i de tilfælde, hvor det nuværende kvalitetskriterie for drikkevandet overholdes. Det gennemsnitlige indtag af summen af PFOA-PFOS-PFHxS-PFNA fra fødevarer alene overstiger EFSA's fastsatte TDI (0,63 ng/kg legemsvægt) for alle aldersgrupper, endog markant for spædbørn og småbørn.

PFAS indtaget alene fra fødevarer udgør en sundhedsmæssig risiko for befolkningen, og der foreligger således et rationale for at arbejde for at befolkningens eksponering nedbringes. Principielt kan der argumenteres for, at borgernes indtag af de fire PFAS-forbindelser forsøges reduceret fra alle eksponeringskilder inkl. drikkevand.

Med det nuværende kvalitetskriterie for drikkevand er der allokeret 10 % af TDI til drikkevand. Det vil sige, at en yderligere reduktion af det tolerable indhold af summen af PFOS, PFOA, PFNA og PHxS i drikkevand alene vil kunne bidrage med en reduktion på <10% af den samlede eksponering, for de fleste hvis ikke alle forbrugere. Men det skal også nævnes at drikkevand indeholder flere PFAS stoffer end de 4 nævnte og en risikovurdering af disse i fremtiden vil kunne give anledning til en revurdering af kvalitetskriteriet for drikkevand.

Endelig kan det nævnes, at de amerikanske grænseværdier ligger markant under de PFAS niveauer, som det er muligt at analysere for pt. Ifølge svar fra Eurofins Food & Feed Testing (7-9-2022) er den nuværende laveste rapporteringsgrænse som kan tilbydes for PFOA, PFHxS, PFNA og PFOS 0,1 ng/L drikkevand for de enkelte PFAS. Den generelle rapporteringsgrænse er dog 0,3 ng/L drikkevand for PFOA, PFHxS, PFNA og 0,2 for PFOS.

Abraham et al (2020): Internal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) and biological markers in 101 healthy 1-year-old children: associations between levels of perfluorooctanoic acid (PFOA) and vaccine response. *Arch Toxicol.* 2020 Jun;94(6):2131-2147. doi: 10.1007/s00204-020-02715-4. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32227269; PMCID: PMC7303054.

Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. (2018): Application of benchmark analysis for mixed contaminant exposures: Mutual adjustment of perfluoroalkylate substances associated with immunotoxicity. *PLoS One.* 2018 Oct 19;13(10):e0205388. doi: 10.1371/journal.pone.0205388. PMID: 30339706; PMCID: PMC6195268.

EFSA (2017) *EFSA Journal* 2017;15(1):4658. 'Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment'.

EFSA (2020) Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel), Schrenk D, Bignami M, Bodin L, Chipman JK, Del Mazo J, Grasl-Kraupp B, Hogstrand C, Hoogenboom LR, Leblanc JC, Nebbia CS, Nielsen E, Ntzani E, Petersen A, Sand S, Vleminckx C, Wallace H, Barregård L, Ceccatelli S, Cravedi JP, Halldorsson TI, Haug LS, Johansson N, Knutsen HK, Rose M, Roudot AC, Van Loveren H, Vollmer G, Mackay K, Riolo F, Schwerdtle T. Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. *EFSA J.* 2020 Sep 17;18(9):e06223. doi: 10.2903/j.efsa.2020.6223. PMID: 32994824; PMCID: PMC7507523.

Grandjean P et al (2012) Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA.* 2012 Jan 25;307(4):391-7. doi: 10.1001/jama.2011.2034. Erratum in: *JAMA.* 2012 Mar 21;307(11):1142. PMID: 22274686; PMCID: PMC4402650.

US-EPA 2012: Benchmark Dose Technical Guidance Document {U.S. EPA, 2012, 1239433}

US-EPA 2022a: EPA/822/R-22/004 INTERIM Drinking Water Health Advisory: Perfluorooctane Sulfonic Acid (PFOS) CASRN 1763-23-1

US-EPA 2022b: EPA/822/R-22/003 INTERIM Drinking Water Health Advisory: Perfluorooctanoic Acid (PFOA) CASRN 335-67-1