



Helbredseffekter af PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS



Helbredseffekter af PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS

© Sundhedsstyrelsen, 2022.
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Elektronisk ISBN: 978-87-7014-417-9

Sprog: Dansk
Version: 1
Versionsdato: 25.01.2022
Format: pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,
Januar 2022

Indholdsfortegnelse

Forord	4
Resume	6
1. Baggrund	7
2. Generelt om PFAS-stoffer	9
2.1. Kemi	9
2.2. Kinetik.....	9
2.3. Serumværdier og halveringstider	10
3. Helbredseffekter hos voksne	11
3.1. Mortalitet.....	11
3.2. Kropsvægt, BMI, metabolisk syndrom, diabetes	12
3.3. Luftvejssygdomme	13
3.4. Hjerte-kar-sygdomme	14
3.5. Leverpåvirkning.....	15
3.6. Nyrepåvirkning	16
3.7. Skjoldbruskkirtlen (thyreoidea).....	17
3.8. Immunsystemet.....	19
3.9. Reproduktionssystemet	20
3.10. Cancer	22
4. Helbredseffekter hos gravide, ammende og børn	24
4.1. Forhøjet blodtryk/præeklampsi.....	24
4.2. Gestationel diabetes GDM (svangerskabsdiabetes)	25
4.3. Graviditetsudfald	26
4.4. Fødselsudfald.....	26
4.5. PFAS og varighed af ammeperioden	29
4.6. Hjernens udvikling.....	30
4.7. Udvikling af reproduktionssystemet	31
4.8. Vækst, lipidstatus, diabetes og blodtryk.....	33
4.9. Immunsystemet.....	37
Opsummering og konklusion	41
4.10. Samlet konklusion.....	42
Sundhedsstyrelsens ekspertgruppe vedr. PFAS	43

Forord

Sundhedsstyrelsen nedsatte i oktober 2021 en ekspertgruppe til at understøtte Sundhedsstyrelsen i at klarlægge den nyeste viden om helbredseffekter af forurening med PFAS. Gennemgangen af helbredseffekter danner baggrund for en vejledning om hjælp og rådgivning til borgere, der har været udsat for store mængder PFAS.

På baggrund af den gennemgåede litteratur og drøftelser med ekspertgruppen ønsker Sundhedsstyrelsen at understrege, at stofferne er bekymrende og uønskede i miljøet og i mennesker. Stofferne er svært nedbrydelige, de akkumuleres i kroppen, og der er mistanke om flere helbredseffekter end de fire, vi har fundet evidens for i denne gennemgang. Det er således vigtigt, at have fokus på primær forebyggelse, således at mennesker ikke udsættes for PFAS. Kilder til eksponering bør derfor identificeres, så forebyggelse kan iværksættes.

Forurening med PFAS har fundet sted i mange lande, og der pågår derfor meget forskning i helbredseffekter af PFAS både herhjemme og i udlandet. Det vil bidrage med mere viden på området i de kommende år, og det vil derfor være relevant at opdatere denne rapport for at revurdere helbredseffekter af PFAS.

Ekspertgruppen har rådgivet Sundhedsstyrelsen til at basere gennemgangen af den helbredsmæssige betydning på det amerikanske Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)s toksikologiske profil for perfluoroalkylstoffer (PFAS) publiceret i maj 2021, den Europæiske Fødevareautoritet (EFSA)s opinion om PFAS publiceret i 2020 samt reviews publiceret efter de to rapporters udgivelse.

Gennemgangen peger på fire helbredseffekter af PFAS. En række usikkerheder gør, at det måske er et konservativt billede. Det kan være forskningsmæssigt vanskeligt at etablere en sammenhæng mellem en eksponering for PFAS og helbredseffekter senere i livet – en given tilstand kan være påvirket af flere andre forhold, og det er derfor vanskeligt at konkludere, at der eksisterer en kausal sammenhæng mellem en eksponering for PFAS og en given helbredstilstand. Når mennesker har været udsat for PFAS i længere tid, kan det desuden være vanskeligt at klarlægge, hvor stor eksponeringen har været. Desuden forholder en del studier sig til enkeltstoffer, hvilket giver en usikkerhed, da stofferne forventeligt interagerer, og det muligvis er eksponering for kombinationer af stoffer, der skaber nogle af de negative helbredseffekter.

Denne rapport danner baggrund for en vejledning til almen praktiserende læger om rådgivning og hjælp til personer, der har været udsat for en høj eksponering for PFAS. Der kan være noget usikkerhed forbundet med at overføre resultater fra forskning i en popu-

lation med et givent eksponeringsniveau til en anden gruppe. For mange af helbredseffekterne mangler der viden om dosis-respons-forhold, og effekter kan ikke ekstrapoleres lineært. Dette udgør en usikkerhed i rådgivningen af personer, der har været udsat for høje eksponeringer.

Sundhedsstyrelsen ønsker at takke ekspertgruppen for deres store bidrag til arbejdet.

Resume

Notatet beskriver den nuværende viden om helbredseffekter af fire PFAS forbindelser, PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, hvor Den Europæiske Fødevareautoritet (EFSA) efter en risikovurdering i 2020 har fastsat en tolerabel ugentlig indtagelse af summen af de fire stoffer på 4,4 ng per kg legemsvægt per uge.

Notatet er baseret på en gennemgang af den toksikologiske profil for PFAS, som det amerikanske Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) publicerede i maj 2021, EFSA's risikovurdering af PFAS fra 2020 samt reviews publiceret herefter.

Konklusionen på gennemgangen af de epidemiologiske undersøgelser er, at der på nuværende tidspunkt ikke er påvist årsagssammenhænge (kausalitet), men at de viser korrelationer med flere helbredseffekter:

- Nedsat antistofrespons i forbindelse med vaccination, primært hos børn
- Forhøjet kolesterol
- Nedsat fødselsvægt
- Let leverpåvirkning

1. Baggrund

Det amerikanske Agency for Toxic Substances and Disease Registry publicerede i maj 2021 en opdateret udgave af dets toksikologiske profil for perfluoroalkylstoffer (PFAS). Profilen, der er opdateret i marts 2020, indeholder et omfattende kapitel om helbredseffekter af 12 PFAS forbindelser. Kapitlet indeholder data fra humane studier og fra dyreeksperimentelle studier, hvoraf kun de humane data skal gennemgås her. I de epidemiologiske studier er der undersøgt tre kategorier af populationer, henholdsvis arbejdere på fabrikker, der producerede eller anvendte PFAS i produktionen, hvilket typisk involverede koncentrationer af PFAS, der var højere end baggrundseksponeringen, beboere i lokalsamfundet, der levede tæt på en fabrik, der fremstillede PFOA og med høje koncentrationer af PFOA i drikkevandet samt studier i den generelle befolkning, der var eksponeret for baggrundsniveauer af PFAS. Blandt arbejdere på en fabrik i West Virginia var middelværdien af PFOA i serum i 2001-2004 1.000 ng/ml, og blandt beboere i nærområdet uden arbejdsmæssig eksponering var middelværdien for PFOA i serum 423 ng/ml i 2004–2005. Til sammenligning var middelværdien i den generelle amerikanske befolkning 4,91 ng/ml i 2005–2006. 52 % af de epidemiologiske studier er tværsnitsstudier, og koncentrationen af PFAS i serum er anvendt som biomarkør for eksponering i næsten alle undersøgelserne.¹

Epidemiologiske undersøgelser beskæftiger sig med statistiske korrelationer, som beskriver forholdet mellem to eller flere variable. En positiv korrelation betyder, at en stigning i en variabel følges af en stigning i den anden variabel. En invers korrelation betyder, at en stigning i en variabel følges af et fald i den anden variabel. En invers korrelation er undertiden anført som en negativ korrelation, der beskriver den samme type forhold mellem variable. En årsagssammenhæng (kausalitet) betyder, at den ene variable forårsager den anden variable. Det er imidlertid sjældent, at en enkelt epidemiologisk undersøgelse vil kunne påvise en årsagssammenhæng. Det forudsætter sædvanligvis, at studier i forskellige befolkningsgrupper og med forskelligt design finder den samme korrelation, og at årsagen er tilstede før effekten indtræder. Fund af en stigende risiko ved stigende eksponering (dosis-respons-korrelation) og en biologisk plausibel forklaring øger sandsynligheden for, at det drejer sig om en årsagssammenhæng.

I 2018 publicerede Den Europæiske Fødevareautoritet (EFSA) en opinion om PFOS og PFOA og fastsatte tolerable ugentlige indtag for disse to forbindelser baseret på observerede humane effekter. Europakommissionen bad herefter EFSA vurdere risikoen for humane helbredseffekter i relation til 27 PFAS forbindelser, der findes i fødevarer. Opinionen blev efter en offentlig høring publiceret i 2020². Baseret på den nuværende viden udførte EFSA's Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM Panel) en aktuell risikovurdering for summen af fire PFAS forbindelser i føden, henholdsvis PFOA, PFNA, PFOS og

¹ Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2021. Toxicological profile for Perfluoroalkyls. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

² Scientific Opinion: Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food, EFSA 2020

PFHxS, og fastsatte en tolerabel ugentlig indtagelse af summen af de fire stoffer på 4,4 ng per kg legemsvægt per uge,

Ronneby-undersøgelserne

Ronneby er en kommune i Sydsverige, hvor prøver af drikkevandet fra byens ene vandværk i december 2013 viste, at summen af PFAS oversteg 10.000 ng/l, hvorefter vandværket blev lukket. Kilden til forureningen viste sig at være brug af AFFF brandsluknings-skum på en militær lufthavn, der lå ca. 2 km fra vandværkets brønde. Efterfølgende er der oprettet en biomarkørkohorte samt en kohorte, der består af alle personer, der nogensinde har boet mindst et år i Ronneby Kommune i perioden 1980-2013. I kohorten indgår mere end 63.000 personer. Der foreligger nu en del publicerede studier fra de to kohorter.

I juni 2014 blev alle beboere i Ronneby inviteret til en gratis blodprøvetagning med henblik på igangsættelse af en biomoniteringsundersøgelse. I perioden fra juni 2014 til december 2015 blev der rekrutteret i alt 3.507 deltagere, hvilket svarede til ca. 13 % af hele Ronnebys befolkning på det tidspunkt. Deltagerprocenten fra forurenede og minimalt forurenede områder var henholdsvis 30 % og 5 %. I 2016 blev der rekrutteret 226 personer (i alderen 5-59 år) fra en nabokommune, Karlshamn, uden PFAS forurenede drikkevand, som referencegruppe.

Eksponeringsbestemmelsen i kohorten baseres på en kobling mellem en persons bopælsadresse og data for vandværkernes forsyningsområder. Herved kan det bestemmes, hvorvidt en bopælsadresse er blevet forsynet med rent eller forurenede vand for hvert af årene 1980-2013. Der fandtes ingen oplysninger om, hvornår eksponeringen for forurenede drikkevand var begyndt, men 1985 blev tentativt sat som start, da brugen af AFFF på den militære lufthavn først var begyndt i midten af 1980'erne. Bopælsadresserne i den tid, hvor deltagerne har boet i Ronneby, ligger til grund for en klassificering af deres eksponering, henholdsvis en ikke eksponeret periode 1980-1986, en tidlig periode 1985-1994, en mellemperiode 1995-2004 og en sen periode 2005-2013. Da PFAS er meget persistent i miljøet, må det antages, at PFAS niveauerne i det forurenede vand er øget gennem årene og har været højest under den seneste periode³.

Denne gennemgang af helbredseffekter baseres på ovenstående to rapporter, som suppleres med nyere reviews fra 2020 og 2021 og data fra Ronneby. Der indledes med et afsnit om kemi, kinetik, eksponering samt serumværdier og halveringstider i relation til PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS.

³ Xu Y, Li Y, Scott K, Lindh CH, Jakobsson K, Fletcher T, Ohlsson B, Andersson EM. Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water. *Environ Res* 2020;181:108923.

2. Generelt om PFAS-stoffer

2.1. Kemi

PFOA, PFNA, PFOS, og PFHxS, tilhører stofgruppen PFAS, der er syntetiske kemiske stoffer, som har været anvendt siden begyndelsen af 1950'erne. De fire stoffer tilhører gruppen af langkædede perfluorerede forbindelser, hvor alle brintatomerne på kulstofkæden er erstattet af fluor.

Ifølge OECD omfatter betegnelsen langkædede perfluorerede forbindelser:

- perfluorcarboxylsyrer med otte kulstofatomer i kæden og højere, herunder perfluorooctansyre (PFOA) og perfluorononansyre (PFNA) (med et kulstof mere end PFOA)
- perfluoralkylsulfonater med seks kulstofatomer i kæden og højere, herunder perfluorooctansulfonsyre (PFOS) og perfluorohexansulfonsyre (PFHxS)
- forstadier til disse stoffer, der enten fremstilles tilsigtet, eller er til stede som urenheder i produkterne.

Bindingen mellem kulstof og fluor medfører, at stofferne er stabile, svært nedbrydelige og er vand- og fedtskyende. Perfluorerede kemikalier med en lang kæde findes på verdensplan i miljøet, i fødevarer og i humant blod og mælk. De er alle meget persistente i miljøet på grund af den iboende høje styrke af kulstof-fluorbindingen (C-F bindingen), og de bioakkumulerer især i fugle og pattedyr ⁴.

2.2. Kinetik

For mange af de 27 PFAS forbindelser, der er vurderet i EFSA's opinion fra 2020 er det vist, at de optages hurtigt i mavetarmkanalen hos pattedyr, herunder mennesker. Efter optagelse fordeles stofferne til plasma og andre dele af kroppen med tendens til at akkumulere i leveren. De udskilles både med urin og afføring, og hos kvinder i fertil alder ved blodtab i forbindelse med menstruation og fødsler. Hverken perfluorcarboxylsyrer eller perfluoralkylsulfonater metaboliseres i dyr eller mennesker. Hos gnavnere varierer halveringstiden i blodet fra timer til flere uger, og hvor de kortkædede forbindelser hos mennesker har en estimeret halveringstid i blodet på dage til en måned, kan halveringstiden for PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS være flere år.

For den generelle befolkning er kosten den største kilde til eksponering for PFAS. For voksne har EFSA fundet, at de fire stoffer bidrager med gennemsnitligt ca. 46 % af summen af de 17 PFAS forbindelser, for hvilke der er beregnet en eksponering. Andre PFAS, der bidrager til summen med mere end 5 %, er stoffer med kort halveringstid. Det skal bemærkes, at i de 46 % var bidraget fra PFOS 66 %, mens bidragene fra PFOA, PFNA og

⁴ Survey of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances
Part of the LOUS-review Environmental Project No. 1475, Danish EPA 2013

PFHxS udgjorde henholdsvis 21 %, 4 % og 10 %. For alle øvrige aldersgrupper, spædbørn undtaget, fandtes en lignende fordeling.

I indeklimaet er indånding af støv, der f.eks. er forurenede med fibre fra tæpper og tøj eller partikler fra jord, en kilde til eksponering, men der savnes viden om omfanget i Danmark. Optag af PFAS gennem huden er begrænset og giver ikke anledning til bekymring i den generelle befolkning. PFAS forbindelser passerer placenta og udskilles i modermælken. På arbejdspladser, der fremstiller, bearbejder eller anvender produkter, der indeholder PFAS, er risikoen for at blive eksponeret for PFAS højere. Her vil eksponering kunne ske gennem indånding af indeluften, indånding af støv og optag gennem huden.

2.3. Serumværdier og halveringstider

I en undersøgelse, publiceret i 2014, af 200 serumprøver fra gravide deltagere i Odense Børnekohorte var PFOS det dominerende enkeltstof. Koncentrationerne aftog i følgende rækkefølge PFOS > PFOA > PFNA > PFHxS. Mediankoncentrationerne for PFOS og PFOA var henholdsvis 8,4 og 1,8 ng/ml, hvilket er lavere end i undersøgelser af serumprøver fra 1990'erne, hvor mediankoncentrationerne var 35,3 og 5,6 ng/ml for henholdsvis PFOS og PFOA⁵. Mediankoncentrationerne for PFNA og PFHxS var henholdsvis 0,61 ng/ml og 0,22 ng/ml i undersøgelsen fra Odense Børnekohorte⁶. I en dansk undersøgelse af coronapositive personer i alderen 30-70 år fandtes i 2020 en mediankoncentration for total-PFOS på 5,7 ng/ml hos mænd og 3,3 ng/ml hos kvinder⁷.

En undersøgelse fra Ronneby blandt 106 deltagere fra biomarkørkohorten, der i perioden juni 2014 til september 2015 havde fået taget op til 7 blodprøver til bestemmelser af PFOA, PFOS og PFHxS i serum, viste ved baseline mediane serumkoncentrationer på 18 ng/ml, 345 ng/ml og 277 ng/ml for henholdsvis PFOA, PFOS og PFHxS. Koncentrationerne faldt med 26 %, 20 % og 13 % per år for henholdsvis PFOA, PFOS og PFHxS. Den gennemsnitlige halveringstid blev estimeret til 2,7, 3,4 og 5,3 år for henholdsvis PFOA, PFOS og PFHxS⁸.

⁵ Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007 Nov;115(11):1677-82.

⁶ Vorkamp K, Nielsen F, Kyhl HB, Husby S, Nielsen LB, Barington T, Andersson A-M, Jensen TK. Polybrominated diphenyl ethers and perfluoroalkyl substances in serum of pregnant women: levels, correlations, and potential health implications. *Arch Environ Contam Toxicol* 2014 Jul;67(1):9-20.

⁷ Grandjean P, Timmermann CAG, Kruse M, Nielsen F, Vinholt PJ, Boding L, Heilmann C, Mølbak K. Severity of COVID-19 at elevated exposure to perfluorinated alkylates. *PLOS ONE*, December 31, 2020.

⁸ Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, Jakobsson K. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med* 2018 Jan;75(1):46-51.

3. Helbredseffekter hos voksne

3.1. Mortalitet

ATSDRs vurdering

Der er begrænset viden om mortalitet af PFAS hos mennesker. De tilgængelige data stammer primært fra mortalitetsstudier i forbindelse med erhvervsmæssig eksponering og findes kun for PFOA og PFOS. Disse studier fandt ikke korrelationer mellem PFOA og PFOS og en øget forekomst i dødsfald af alle årsager.

I en kohorteundersøgelse af arbejdere på DuPonts PFOA fabrik i West Virginia fandt man en stigning i dødsfald som følge af kronisk nyresygdom sammenlignet med DuPont-arbejdere på andre regionale fabrikker. Endvidere fandt man en øget risiko for diabetesdødsfald sammenlignet med DuPont-arbejdere på andre regionale fabrikker, men ikke sammenlignet med den amerikanske befolkning. Men når arbejderne blev kategoriseret efter estimaterede kumulative eksponeringsniveauer, var eksponerings-respons-tendensen ikke statistisk signifikant⁹. To undersøgelser af arbejdere på en 3M APFO (et stof, der hurtigt omdannes til PFOA i blodet) fabrik i Cottage Grove, Minnesota fandt ikke stigninger i dødsfald som følge af kronisk nyresygdom¹⁰ eller nyrebetændelse¹¹ sammenlignet med dødeligheden i staten Minnesota. I den ene undersøgelse fandt man en stigning i dødsfald som følge af diabetes hos arbejdere udsat for APFO sammenlignet med dødsrater i Minnesota. Stigningen blev kun fundet hos arbejdere med sandsynlig eksponering for APFO, og der blev ikke observeret dødsfald som følge af diabetes hos arbejdere med sikker eksponering for APFO¹². I den anden undersøgelse fandt man ikke en stigning i diabetesdødsfald på Cottage Grove fabrikken¹³. I ingen af de tre undersøgelser blev der fundet en øget risiko for død af kræft i bugspytkirtel, lever eller lunger.

⁹ Steenland K, Woskie S. Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. Am J Epidemiol 2012 Nov 15;176(10):909-17. 8.

¹⁰ Raleigh KK, Alexander BH, Olsen GW, Ramachandran G, Morey SZ, Church TR, Logan PW, Scott LLF, Allen EM. Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. Occup Environ Med 2014 Jul;71(7):500-6.

¹¹ Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW, Church TR. Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. Epidemiology 2009 Nov;20(6):921-8.

¹² Som ref. 11 Lundin

¹³ Som ref. 10 Raleigh

3.2. Kropsvægt, BMI, metabolisk syndrom, diabetes

ATSDRs vurdering

Kun et mindre antal studier har vist en mulig korrelation mellem PFOA og effekt på kropsvægten hos voksne, og kun et studie undersøgte PFOS, PFHxS, PFNA, hvilket ikke er tilstrækkeligt til at vurdere en korrelation.

I en befolkningsundersøgelse af 20-årige kvinder fandt man korrelationer mellem moderens PFOA-niveauer og BMI, taljemål og øget risiko for at være overvægtig og have et højt taljemål¹⁴; disse korrelationer blev ikke observeret hos mænd. Der blev ikke observeret en stigning i risikoen for at blive overvægtig eller stærkt overvægtig hos 20-40 årige mandlige eller kvindelige deltagere i C8 Health Study, der undersøgte helbredseffekter af eksponering for PFOA i drikkevandet. Når der som eksponeringsmål blev anvendt en estimeret PFOA-eksponering tidligt i livet¹⁵. I et 2-årigt klinisk væggtabsprogram var der ingen korrelation mellem et gennemsnitligt væggtab på 6,4 kg i de første 6 mdr. og niveauer af PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. I de sidste 18 mdr. af undersøgelsen tog deltagerne i gennemsnit 2,7 kg på, og for alle fire PFAS fandtes korrelationer med en større vægtøgning, primært hos kvinder¹⁶.

En række epidemiologiske studier har undersøgt korrelationer mellem PFAS og diabetes. Samlet set giver de epidemiologiske studier ikke støtte til korrelationer med øget risiko for diabetes eller relaterede parametre (f.eks. stigning i blodsukker, glukosetolerance).

EFSA's vurdering

Der er ikke tilstrækkeligt bevis for korrelationer mellem eksponering for PFAS og diabetes, fedme og metabolisk syndrom.

Review fra 2021 om PFAS og metabolisk syndrom

Forfatterne lokaliserede 12 tværsnitstudier, heraf 10 studier i den generelle befolkning og 2 studier fra arbejdsmiljøet, der undersøgte korrelationer mellem udsættelse for PFAS og metabolisk syndrom. De poolede data fra 7 studier, der omhandlede PFOA og PFOS, og fra 5 studier, der omhandlede PFHxS og PFNA. I meta-analysen fandtes ikke statistisk signifikante korrelationer mellem PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og risiko for metabolisk

¹⁴ Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, Henriksen TB, Olsen SF. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012 May;120(5):668-73.

¹⁵ Barry V, Darrow LA, Klein M, Winquist A, Steenland K. Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. *Environ Res* 2014 Jul;132: 62-9.

¹⁶ Liu G, Dhana K, Furtado JD, Rood J, Zong G, Liang L, Qi L, Bray GA, DeJonghe L, Coull B, Grandjean P, Sun Q. Perfluoroalkyl substances and changes in body weight and resting metabolic rate in response to weight-loss diets: A prospective study. *Randomized Controlled Trial PLoS Med* 2018 Feb 13;15(2):e1002502.

syndrom, Forfatterne anfører, at på grund af det begrænsede antal studier og en betydelig heterogenitet kan der ikke drages en endelig konklusion¹⁷.

Review fra 2021 om diabetes, forhøjet blodsukker og insulinresistens

Forfatterne lokaliserede 39 publikationer, hvoraf 11 studier rapporterede resultater om korrelation mellem gestationel diabetes (GDM) og serum PFAS, se under afsnittet om gravide.

Tre studier har undersøgt korrelationer mellem serum PFAS og type 1 diabetes med divergerende resultater. Forfatterne anfører, at hver af disse studier fandt en forskellig trend, undersøgte forskellige PFAS og forskellige populationer (børn og voksne). Størrelsen af observerede effekter i disse undersøgelser og deres forskellige resultater kræver yderligere belysning, og flere undersøgelser er nødvendige for at vurdere dette forhold mere kritisk.

Blandt de syv studier, der så på korrelation mellem PFAS og type 2 diabetes, fandt tre studier positive korrelationer. Forfatterne anfører, at studierne overvejende undersøgte korrelationer med PFOA eller PFOS og anvendte forskellige studiedesigns og konkluderer, at de ikke kan drage en konklusion pga. variabilitet og begrænset evidens.

Der indgik seks studier, der undersøgte prædiabetes eller uspecifik diabetes og 15 studier, der undersøgte korrelationer mellem PFAS og insulinresistens eller glukosetolerance. Generelt fandt disse undersøgelser beskedne korrelationer, hvis nogen, mellem PFAS og disse udfald.

Forfatterne konkluderer samlet, at blandt disse studier er der varierende evidens for positive korrelationer mellem PFAS og diabetes, insulinresistens og glukosetolerance¹⁸.

3.3. Luftvejssygdomme

ATSDRs vurdering

Der findes kun få epidemiologiske undersøgelser af effekter på luftvejene og kun om udsættelse for PFOA. En undersøgelse i en kohorte af arbejdere fra DuPonts Fabrik i West Virginia fandt ikke korrelation mellem PFOA og risiko for kronisk bronkitis¹⁹. I modsætning

¹⁷ Jeddi MZ, Soltanmohammadi R, Barbieri G, Fabricio ASC, Pitter G, Zuanna TD, Canova C. To which extent are per- and polyfluorinated substances associated to metabolic syndrome? From the journal Reviews on Environmental Health Published online by De Gruyter May 24, 2021.

¹⁸ Margolis R, Sant KE. Associations between Exposures to Perfluoroalkyl Substances and Diabetes, Hyperglycemia, or Insulin Resistance: A Scoping Review. J Xenobiot 2021 Sep 14; 11(3), 115-129;

¹⁹ Steenland K, Zhao L, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA) Occup Environ Med 2015 May;72(5):373-80.

hertil fandtes der blandt naboer til fabrikken en øget risiko for kronisk bronkitis og kortåndethed²⁰. Det skal bemærkes, at resultaterne var baseret på et survey, og at flere af deltagerne arbejdede på fabrikken.

3.4. Hjerte-kar-sygdomme

ATSDRs vurdering

Epidemiologiske studier har undersøgt eksponering for PFAS og hjerte-kar-sygdomme, herunder iskæmisk hjertesygdom, blodprop i hjertet, slagtilfælde og forhøjet blodtryk. Om graviditetsudløst forhøjet blodtryk, se afsnittet om gravide.

I undersøgelser blandt de tre kategorier af populationer nævnt i indledningen er der ikke konsistent fundet korrelationer mellem en stigning i risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom eller forhøjet blodtryk og eksponering for PFOA.

I den generelle befolkning er der ikke konsistent fundet en korrelation mellem eksponering for PFOS og en stigning i risikoen for at udvikle hjerte-kar-sygdom.

Der er vist en korrelation mellem serum PFOS og en øget risiko for forhøjet blodtryk hos voksne, men kun hos kvinder. Der fandtes også korrelationer mellem PFOS og PFNA, men ikke med PFHxS, og systolisk og diastolisk blodtryk, når man kombinerede mandlige og kvindelige deltagere og blandt kvinder alene²¹.

EFSA's vurdering

For PFOS og PFOA, såvel som for andre PFAS forbindelser, giver de epidemiologiske undersøgelser ikke tilstrækkelig evidens til at kunne konkludere, at der foreligger en korrelation med øget risiko for hjerte-kar-sygdomme.

Meta-analyse fra 2021

Forfatterne lokaliserede 29 studier med henblik på at analysere korrelationer mellem PFAS og hjerte-kar-sygdomme og deres risikofaktorer (forhøjet blodtryk, GDM, diabetes, kolesterol, åreforkalkning). Meta-analysen viste, at blandt PFAS øgede udsættelse for PFOA og PFOS risikoen for hjerte-kar-sygdomme. Forfatterne konkluderer, at selvom der fandtes

²⁰ Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Takhar H, Gray D, Dahlgren J. Self-reported health effects among community residents exposed to perfluorooctanoate. *New Solut* 2008;18(2):129-43.

²¹ Bao WW, Qian ZM, Geiger SD, Liu E, Liu Y, Wang S-Q, Lawrence WR, Yang B-Y, Hu L-W, Zeng X-W, Dong G-H. Gender-specific associations between serum isomers of perfluoroalkyl substances and blood pressure among Chinese: Isomers of C8 Health Project in China. *Sci Total Environ* 2017 Dec 31;607-608:1304-1312.

korrelationer mellem PFOS og PFOA og øget risiko for hjerte-kar-sygdomme og deres risikofaktorer er der behov for flere undersøgelser for at identificere langtidseffekter som præmatur udvikling af hjerte-kar-sygdomme²².

3.5. Leverpåvirkning

ATSDRs vurdering

Epidemiologiske undersøgelser af PFAS har undersøgt tre potentielle udfald: leversygdom, ændringer i leverenzymmer samt ændringer i serumlipidniveauer.

De tilgængelige undersøgelser tyder ikke på korrelationer mellem eksponering for PFOA eller PFOS og øget risiko for leversygdom.

Stigning i leverenzymmer og fald i serumbilirubin tyder på påvirkning af leveren. Stigninger i aspartataminotransferase (ASAT), alaninaminotransferase (ALAT) og gamma-glutamyltransferase (GGT) og fald i serumbilirubin er rapporteret i undersøgelser i arbejdsmiljøet, i populationer udsat for forurening og / eller i den generelle befolkning. Disse stigninger i serumenzymniveauer, især ALAT, er korreleret med stigende niveauer af PFOA, PFOS og PFHxS, men det skal bemærkes, at der er betydelig variation på tværs af undersøgelserne, og at ikke alle undersøgelser er justeret for potentielle confoundere²³. Der er ikke fundet konsistente resultater for PFNA.

Samlet set tyder de epidemiologiske undersøgelser på korrelationer mellem stigninger i serumlipider, især kolesterol og LDL, og serum PFOA, PFOS og PFNA. For de øvrige, herunder PFHxS, er der for få studier eller resultaterne er for inkonsistente til at vurdere, om de også ville påvirke lipidniveauerne ved baggrundseksponering.

EFSA's vurdering

Epidemiologiske studier viser klar evidens for korrelationer mellem udsættelse for PFOS, PFOA og PFNA og øgede serumniveauer af kolesterol.

I EFSA's vurdering fra 2018 blev det konkluderet, at det er sandsynligt, at korrelationerne med serum PFOS og serum PFOA er kausal. I vurderingen fra 2020 vurderer EFSA, at usikkerheden angående kausalitet er større end i vurderingen fra 2018.

Epidemiologiske studier giver evidens for en korrelation mellem eksponering for PFAS og risiko for øget niveau af leverenzymet alaninaminotransferase (ALAT). Der er imidlertid tale

²² Siti Suhana Abdullah Soheimi, Amirah Abdul Rahman, Normala Abd Latip, Effendi Ibrahim, Siti Hamimah Sheikh Abdul Kadir. Understanding the Impact of Perfluorinated Compounds on Cardiovascular Diseases and Their Risk Factors: A Meta-Analysis Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Aug 6;18(16): 8345.

²³ En confounder er en med determinanten forbundet risikofaktor, der helt eller delvist kan forklare den fundne association mellem determinant og udfald

om beskedne stigninger i risiko, omkring 3 %. Der fandtes ikke en korrelation med øget risiko for leversygdom.

Data fra Ronneby

Der er set forhøjede serumlipider, især kolesterol, i flere epidemiologiske undersøgelser, der overvejende har undersøgt PFOS og PFOA. Der er kun få studier, der har set på andre PFAS som f.eks. PFHxS. Formålet med dette studie var at undersøge, om der fandtes korrelationer, ikke kun med PFOS og PFOA, men også med PFHxS.

I undersøgelsen deltog 1.945 personer i alderen 20-60 år fra biomarkørkohorten, som fik taget blodprøver i 2014-2016 samt 130 personer fra Karlshamn som kontrolgruppe. Der fandtes en korrelation mellem PFAS indhold og totalkolesterol og LDL (det usunde kolesterol). I Ronnebygruppen var niveauerne af total kolesterol og LDL i gennemsnit 7-9 % højere end i kontrolgruppen. Der blev udført separate analyser for PFOS, PFHxS og PFOA samt for summen af alle tre. Det var imidlertid ikke muligt at bestemme effekten af den enkelte forbindelse, da der var stærke korrelationer mellem hver PFAS forbindelse. Forfatterne konkluderer, at undersøgelsen giver yderligere bevis for en kausal korrelation mellem PFAS og serumlipider, især for PFHxS²⁴.

3.6. Nyrepåvirkning

ATSDRs vurdering

Epidemiologiske undersøgelser har vurderet risikoen for nyresygdom, ændringer i nyrefunktionen, skader på nyrerne og ændringer i urinsyreniveauer ved eksponering for PFAS.

En arbejdsmiljøundersøgelse²⁵ og en undersøgelse i C8 Health Study²⁶ fandt ingen korrelation mellem udsættelse for PFOA og risiko for kronisk nyresygdom. En undersøgelse af beboere nær DuPonts PFOA fabrik i West Virginia²⁷ fandt en højere forekomst af selvrapporteret nyresygdom sammenlignet med forekomsten i det amerikanske National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES).

Flere undersøgelser af den generelle befolkning og blandt særligt eksponerede beboere i lokalsamfundet har rapporteret en korrelation mellem serum PFOA eller serum PFOS og nedsat glomerulær filtrationsrate (et mål for nyrefunktionen) og stigning i serumurinsyre. Muligvis kan disse ændringer skyldes omvendt kausalitet (dvs. stigninger i serum

²⁴ Li Y, Barregard L, Xu Y, et al. Associations between perfluoroalkyl substances and serum lipids in a Swedish adult population with contaminated drinking water. *Environ Health* 2020;19(1):33.

²⁵ Steenland K, Zhao L, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med* 2015 May;72(5):373-80.

²⁶ Dhingra R, Lally C, Darrow LA, Klein M, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid and chronic kidney disease: Longitudinal analysis of a Mid-Ohio Valley community. *Environ Res* 2016 Feb;145:85-92.

²⁷ Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Takhar H, Gray D, Dahlgren J. Self-reported health effects among community residents exposed to perfluorooctanoate. *New Solut* 2008;18(2):129-43.

PFOS/PFOA kan skyldes et fald i glomerulær filtration snarere end en direkte virkning), men der er ikke enighed herom i de foreliggende undersøgelser.

Baseret på et lille antal epidemiologiske studier eller inkonsistente resultater kan mulige korrelationer mellem PFHxS og PFNA og nyrefunktion ikke vurderes.

EFSA's vurdering

Epidemiologiske studier giver utilstrækkeligt bevis for en korrelation mellem eksponering for PFAS og ændringer i nyrefunktion eller i urinsyre niveau i serum.

3.7. Skjoldbruskkirtlen (thyreoidea)

ATSDR's vurdering

Selvom der er fundet nogle korrelationer mellem serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og skjoldbruskkirtelstimulerende hormon (TSH), stofskiftehormonerne triiodthyronin (T3) eller thyroxin (T4) eller stofskiftesygdom, er resultaterne ikke konsistente på tværs af undersøgelserne, og et større antal studier har ikke fundet korrelationer.

EFSA's vurdering

De epidemiologiske undersøgelser giver ikke tilstrækkelig støtte for korrelationer mellem PFOS eller PFOA og sygdomme i skjoldbruskkirtlen eller ændringer i skjoldbruskkirtlens hormoner. Blandt de øvrige PFAS forbindelser har de fleste studier undersøgt korrelationer med PFHxS og PFNA. Den tilgængelige viden giver ikke tilstrækkeligt bevis for en korrelation med sygdom i skjoldbruskkirtlen eller ændring i skjoldbruskkirtlens hormoner.

Review fra 2020 om PFAA²⁸ og skjoldbruskkirtlens hormoner

I et dansk review indgik 15 videnskabelige publikationer blandt gravide kvinder og/eller spædbørn om korrelationer mellem udsættelse for PFAAs og skjoldbruskkirtlens hormoner. Der fandtes information om udsættelse for 7 forbindelser, herunder PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS samt værdier for skjoldbruskkirtelstimulerende hormon (TSH) og skjoldbruskkirtelhormonerne (TH) thyroxin (T4) og triiodthyronin (T3).

Set under et støttede de fleste undersøgelser en positiv korrelation mellem mors TSH og udsættelse for PFAA og en mulig negativ korrelation med T4- og T3-niveauer. Udsættelse for PFAA har større indflydelse på niveauet af skjoldbruskkirtelhormoner hos moderen end hos spædbarnet. Evidensen tyder på en stigning i mors TSH og fald i T4 og T3. Studierne

²⁸ PFAA= Perfluoroalkylsyre. Udtrykker det samme som PFAS=Perfluorerede alkylsyreforbindelser

i dette review rapporterede nogen korrelation mellem PFAA niveau og TSH niveauer hos spædbørn, men disse data er mindre konklusive.

Forfatterne konkluderer, at resultaterne indikerer en hovedsagelig positiv korrelation mellem mors PFAA-koncentrationer og TSH-niveauer og antydning af en invers korrelation med T4- og/eller T3-niveauer. Korrelationer mellem spædbørns TSH og PFAA koncentration var mindre konsistente²⁹.

Review fra 2021 om hormonforstyrrende effekt på skjoldbruskkirtlen

Forfatterne konkluderer, baseret på 97 referencer, at den tilgængelige viden fra *in vitro* undersøgelser og dyremodeller tyder på en hormonforstyrrende effekt på skjoldbruskkirtlen, både ved eksponering for den gamle og den nye generation af PFAS. Studier på mennesker har imidlertid givet modstridende resultater, hvilket viser et behov for flere longitudinelle befolkningsundersøgelser, specielt designet til at undersøge de biologiske konsekvenser af kronisk udsættelse for PFAS. Et yderligere aspekt, der skal behandles, vil være at vurdere, om eksponering for en kombination af flere PFAS kan have stærkere virkninger sammenlignet med eksponering for en enkelt PFAS³⁰.

Data fra Ronneby

Epidemiologiske undersøgelser af korrelationer mellem PFAS forbindelser og skjoldbruskkirtelhormoner har vist inkonsistente resultater. Formålet med undersøgelsen var at undersøge mulige korrelationer mellem PFOS, PFOA og PFHxS og skjoldbruskkirtelhormoner. I undersøgelsen deltog 2.687 personer i alderen 1-94 år fra biomarkørkohorten i Ronneby med information om niveauer af PFAS og skjoldbruskkirtelhormoner og uden ordineret medicin for lidelser i skjoldbruskkirtlen i 2013 samt en referencegruppe på 226 i alderen 5-59 år fra nabokommunen Karlshamn.

Konklusionen blev, at den aktuelle undersøgelse ikke støtter korrelationer mellem PFAS og skjoldbruskkirtelhormoner, men at der er behov for mere forskning for at vurdere betydningen af eksponering for PFAS i fostertilstanden og hos spædbørn for udviklingen af skjoldbruskkirtlen, specielt når det tages i betragtning, at skjoldbruskkirtelhormoner er vigtige for fosterets og spædbarnets udvikling³¹.

²⁹ Boesen SAH, Long M, Wielsøe M, Mustieles V, Fernandez MF, Bonfeld-Jørgensen EC. Exposure to Perfluoroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review. *Environ Health* 2020 Oct 13;19(1):107.

³⁰ Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, Chiovato L Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021 Jan;11: 612320.

³¹ Xu Y, Fletcher T, Scott K, Nielsen C, Pineda D, Lindh CH, Olsson DS, Andersson EM, Jakobsson K. Associations between perfluoroalkyl substances and thyroid hormones after high exposure through drinking water. *Environ Res* 2021;194:110647.

3.8. Immunsystemet

ATSDRs vurdering

Epidemiologiske studier har undersøgt tre former for ændret immunrespons relateret til eksponering for PFAS: immunsuppression (ændret antistofrespons og ændret resistens over for smitsomme sygdomme), overfølsomhed (astma, hvæsende vejrtrækning, eksem, atopisk dermatitis, allergier) og autoimmunitet.

I en undersøgelse hos voksne var der korrelation mellem et fald i antistofrespons mod influenza A H3N2 vaccine 21 dage efter vaccination og stigende niveauer af serum PFOA, men ingen korrelationer med antistofrespons mod vaccine mod to andre stammer af influenzavirus (influenza A H1N1 og influenza B). I undersøgelsen fandt man ingen korrelationer mellem PFOS-niveauer og antistofrespons for de tre typer af influenzavaccine³². En anden undersøgelse af voksne fandt heller ikke en ændret immunrespons på influenza A H1N1 vaccine³³. En mindre undersøgelse af 12 voksne fandt ikke korrelationer mellem signifikante ændringer i respons på revaccination mod difteri- eller stivkrampe og serum PFOA-niveauer, men fandt en invers korrelation mellem PFOS-niveauer og antistofrespons mod difteri 30 dage efter revaccination, men ikke mod tetanusantistof³⁴. Der fandtes ikke en korrelation mellem PFHxS niveauer og antistofrespons på influenzavaccine³⁵

Få undersøgelser af øget risiko for udvikling af astma og modstridende resultater gør, at der er marginal evidens for korrelationer med PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. Der er ikke korrelationer med eksem, dermatitis eller fødevareallergi / sensibilisering.

Der er begrænsede data, der kan bruges til at vurdere den mulige korrelation mellem eksponering for PFOA og risiko for autoimmune sygdomme. Der blev observeret signifikante stigninger i risikoen for colitis ulcerosa (tarmsygdom) i en arbejdsmiljøundersøgelse³⁶ og i C8 Health Study³⁷. Førstnævnte observerede ligeledes en korrelation mellem eksponering for PFOA og leddegigt. I C8 Health Study observerede man ikke en korrelation med leddegigt eller andre autoimmune sygdomme som Crohns sygdom (tarmsygdom), type I diabetes, lupus (bindevævssygdom) og multipel sklerose.

³² Looker C, Luster MI, Calafat AM, Johnson VJ, Burleson GR, Burleon FG, Fletcher T. Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol Sci* 2014 Mar;138(1):76-88. 27.

³³ Stein AR, Ge Y, Wolff MS, Ye X, Calafat AM, Kraus T, Moran TM. Perfluoroalkyl substance serum concentrations and immune response to FluMist vaccination among healthy adults. *Environ Res* 2016 Aug;149:171-178.

³⁴ Kielsen K, Shamim Z, Ryder LP, Nielsen F, Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, Heilmann C. Antibody response to booster vaccination with tetanus and diphtheria in adults exposed to perfluorinated alkylates. *Clinical Trial J Immunotoxicol* 2016;13(2):270-3.

³⁵ Som ref. 33 Stein

³⁶ Steenland K, Zhao I, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med* 2015 May;72(5):373-80

³⁷ Steenland K, Zhao I, Winquist A, Parks C. Ulcerative colitis and perfluorooctanoic acid (PFOA) in a highly exposed population of community residents and workers in the mid-Ohio valley. *Environ Health Perspect* 2013 Aug;121(8):900-5.

EFSA's vurdering

Epidemiologiske undersøgelser, der er publiceret siden den forrige opinion fra 2018, giver yderligere støtte til den daværende konklusion, at der er korrelationer mellem PFOA og PFOS og nedsat antistofrespons på vaccination. Evidensen for andre PFAS er svagere. Der er ikke tilstrækkelig evidens for en korrelation mellem PFOS og PFOA og astma og allergier.

Data fra Ronneby

I en amerikansk kohorte med 32.000 deltagere er der fundet en korrelation mellem tarmsygdommen colitis ulcerosa og serumkoncentrationen af PFOA. I Ronnebykohorten på over 63.000 deltagere blev det undersøgt, om udsættelse for drikkevand, der var forurenet med PFAS, har ført til en øget forekomst af inflammatoriske tarmsygdomme som colitis ulcerosa, Crohns sygdom og uspecifik colitis. For at undersøge om der var en korrelation mellem eksponering for PFAS og inflammation i tarmslimhinden undersøgte man desuden forekomsten af to biomarkører i afføringen fra 189 personer. Der fandtes ingen forøget risiko for de nævnte sygdomme ved sammenligning af personer, der havde været udsat for PFAS forurenet drikkevand med særligt høje koncentrationer af PFOS og PFHxS, med personer, der ikke havde været udsat for forurenet drikkevand. Der fandtes heller ikke en positiv korrelation mellem serum PFAS-niveauer og to biomarkører for inflammation i tarmslimhinden. Den samlede vurdering blev, at der ikke fandtes en korrelation mellem eksponering for PFAS i drikkevand og risiko for inflammatorisk tarmsygdom³⁸.

3.9. Reproduktionssystemet

ATSDR's vurdering

En række epidemiologiske undersøgelser har evalueret reproduktionstoksiciteten af PFAS. Disse undersøgelser har set på ændringer i reproduktionshormoner og effekter på sædceller, overgangsalder, længden af menstruationscyklus, endometriose, varighed af amning samt effekter på fertilitet. Selvom nogle undersøgelser, der undersøger hormonniveauer, har fundet korrelationer med PFAS, herunder PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, er resultaterne ikke konsistente på tværs af undersøgelserne, eller der er for få undersøgelser til at resultaterne kan tolkes. Der er fundet nogle korrelationer mellem serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og PFNA og sædparametre, men ofte er kun en parameter ændret, hvilket gør vurdering vanskelig. Undersøgelser tyder på korrelationer mellem serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og en øget risiko for tidlig menopause. Der er nogen evidens for korrelationer mellem PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og nedsat fertilitet (øget "time to

³⁸ Xu Y, Li Y, Scott K, et al. Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water. *Environ Res* 2020;181: 108923

pregnancy” og infertilitet), men resultaterne er ikke konsistente på tværs af studierne eller er baseret på en enkelt undersøgelse.

EFSA's vurdering

Mandlig fertilitet: Sammenfattende giver de foreliggende undersøgelser utilstrækkeligt bevis for, at præ- eller postnatale eksponeringer for PFAS er korreleret med virkninger på pubertetsudvikling eller mandlig fertilitet.

Kvindelig fertilitet: Gennemgangen af de foreliggende studier i forbindelse med opinionen fra 2018 gav ikke tilstrækkeligt bevis for at eksponering for PFOS eller PFOA er relateret til længden af menstruationscyklus, overgangsalder eller pubertetsudvikling. De foreliggende undersøgelser, der er gennemgået i forbindelse med opinionen fra 2020 finder heller ikke konsistente korrelationer mellem præ- eller postnatal eksponering for PFAS og kvindelig reproduktion eller pubertet.

Som for PFOS og PFOA viser epidemiologiske studier ingen korrelationer mellem andre PFAS og reproduktive udfald hos både mænd og kvinder.

Der er ikke tilstrækkeligt bevis for at PFOS og PFOA eller andre undersøgte PFAS påvirker fekunditeten (biologisk forplantningsevne) negativt.

Data fra Ronneby

Formålet med undersøgelsen var at undersøge mulige korrelationer mellem udsættelse for PFAS og udvikling af godartede gynækologiske sygdomme som polycystisk ovariesyndrom (PCOS)³⁹, leiomyomer⁴⁰ og endometriose⁴¹. I undersøgelsen indgik 29.106 kvinder i alle aldre, som nogensinde havde boet i Ronneby Kommune i perioden fra 1985 -2013. 27 % af kvinderne havde nogensinde boet på en adresse, der var blevet forsynet med forurennet drikkevand. I undersøgelsen var der i alt 161 tilfælde af PCOS, 1.122 tilfælde af fibromer i livmoderen og 373 tilfælde af endometriose. Blandt kvinder i alderen 20-50 år fandtes en korrelation mellem udsættelse for højt PFAS niveau, domineret af PFOS og PFHxS, og en øget risiko for PCOS samt indikation på en muligt øget risiko for fibrom i livmoderen, men ikke for endometriose⁴².

³⁹ PCOS er en tilstand med mange ægblærer i æggestokkene (cyster), der ikke når til en størrelse, der giver æg-løsning. Tilstanden ledsages af hormonforstyrrelser, der ofte medfører menstruationsforstyrrelser og problemer med at opnå graviditet.

⁴⁰ Leiomyoma = muskelknuder er godartede svulster, som udgår fra den glatte muskulatur i livmoderen

⁴¹ Endometriose: væv af samme type som slimhinden i livmoderen findes også uden for livmoderen.

⁴² Hammarstrand S, Jakobsson K, Andersson E, Xu Y, Li Y, Olovsson M, Andersson EM. Perfluoroalkyl substances (PFAS) in drinking water and risk for polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyoma, and endometriosis: A Swedish cohort study. *Environ Int* 2021;157: 106819.

3.10. Cancer

ATSDRs vurdering

Der foreligger flere studier af mulige korrelationer mellem eksponering for PFOA og øget risiko for cancer hos arbejdere på DuPonts fabrik i West Verginia, i en befolkningsgruppe, som boede i nærheden af fabrikken og i den generelle befolkning. I et studie blandt arbejderne med den højeste eksponering for PFOA blev der observeret en stigning i antal dødsfald forårsaget af nyrekræft⁴³ og i befolkningsgruppen nær fabrikken fandt to studier korrelationer mellem eksponering for PFOA og en øget risiko for nyre- og testikelkræft^{44,45}. Der er ikke konsistent evidens for korrelationer mellem PFOA og andre cancertyper i disse to grupper. For PFOS har en undersøgelse med erhvervsmæssig eksponering rapporteret en stigning i blærekræft, der ikke blev understøttet af efterfølgende erhvervsstudier.

I en dansk kohorteundersøgelse med deltagere fra den generelle befolkning fandt man ingen korrelationer mellem henholdsvis serum PFOA og serum PFOS og pancreas-, lever- og blærecancer og ingen korrelation mellem serum PFOS og prostatacancer.⁴⁶ To danske case-control studier fandt ikke korrelationer mellem serum PFOA og risiko for brystcancer^{47,48} I ref. 47, et lille studie med 31 deltagere i Grønland, fandt man en korrelation mellem serum PFOS og en let øget risiko for brystkræft, men ikke i ref. 48, et større studie blandt danske kvinder, hvor der også fandtes en invers korrelation mellem PFHxS og risiko for brystkræft. En tredje case-control undersøgelse blandt Inuit fandt en korrelation mellem serum PFOA og serum PFHxS og brystcancer samt en korrelation mellem PFOS-niveauer i 2.tertil eller højere og brystcancer.⁴⁹

Der er ikke fundet korrelationer mellem PFOA, PFOS eller PFNA og risiko for prostatacancer. Dog blev der blandt mænd med en førstegrads slægtning med prostatacancer fundet korrelationer med en øget risiko for prostatacancer for PFOA, PFOS og PFHxS, men ikke for PFNA⁵⁰.

⁴³ Steenland K, Woskie S. Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol*. 2012 Nov 15;176(10):909-17.

⁴⁴ Barry V, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2013 Nov-Dec;121(11-12):1313-8.

⁴⁵ Vieira VM, Hoffman K, Shin H-M, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis *Environ Health Perspect* 2013 Mar;121(3):318-23.

⁴⁶ Eriksen KT, Sørensen M, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population. *J Natl Cancer Inst* 2009 Apr 15;101(8):605-9.

⁴⁷ Bonfeld-Jørgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Krüger T, Ghisari M, Mulvad G, Kern P, Nzulumiki P, Dewailly PE. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environ Health* 2011 Oct 6;10:88

⁴⁸ Bonfeld-Jørgensen EC, Long M, Fredslund SO, Bossi R, Olsen J. Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control study nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer Causes Control* 2014 Nov;25(11):1439-48.

⁴⁹ Wielsøe M, Kern P, Bonfeld-Jørgensen EC. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. *Environ Health* 2017 Jun 13;16(1):56.

⁵⁰ Hardell E, Kärman A, van Bavel B, Bao J, Carlberg M, Hardell L Case-control study on perfluorinated alkyl acids (PFAAs) and the risk of prostate cancer. *Environ Int* 2014 Feb;63:35-9

EFSA's vurdering

I 2018 konkluderede CONTAM Panel, at epidemiologiske undersøgelser ikke giver ikke tilstrækkelig støtte til at PFOA og PFOA er carcinogene i mennesker.

Review fra 2021 om PFAS og cancer

Forfatterne lokaliserede 16 kohortestudier, 10 case-control studier, et tværsnitstudie og et korrelationsstudie som grundlag for deres gennemgang. De konkluderede, at selvom der ikke er fundet korrelationer, der både er markante og konsistente på tværs af undersøgelserne, er der nogen evidens for en korrelation mellem PFOA og testikelcancer. Der findes også nogen evidens for en korrelation mellem nyrecancer og PFOA, men ikke med andre PFAS forbindelser. Nogle få undersøgelser tyder på en korrelation med prostatacancer, men resultaterne er inkonsistente. Samlet er evidensen stærkest for testikel- og nyrecancer, men den forbliver begrænset⁵¹.

Data fra Ronneby

I undersøgelsen blev Ronnebykohorten (n=60.507) koblet til det svenske cancerregister for perioden 1985-2016. I et første trin blev forekomsten af kræft mellem mennesker, der nogensinde eller aldrig har boet i et område med forurenede drikkevand i Ronneby, sammenlignet med forekomsten af kræft blandt amtets øvrige indbyggere. I et andet trin blev der foretaget sammenligninger inden for Ronnebykohorten.

Baseret på kilden til drikkevandsforsyning på bopælsadressen blev beboerne i Ronneby inddelt i to eksponeringsgrupper, henholdsvis "aldrig høj" og "altid høj", hvor "aldrig høj" omfattede personer, der aldrig havde boet på en adresse, hvor drikkevandet blev leveret af det stærkt forurenede vandværk mellem 1985 og 2013. Da det må antages, at PFAS niveauet i drikkevandet har været lavere i begyndelsen af observationsperioden og er steget over tid, blev "altid høj" gruppen yderligere inddelt i en "tidlig høj" og en "sen høj" gruppe. Gruppen "altid høj" blev yderligere opdelt i "kort høj" og "lang høj" alt efter længden af den tid, hvor personerne havde boet på en adresse, der blev forsynet af det forurenede vandværk.

I undersøgelsen blev der identificeret 5.702 tilfælde af kræft. Der var ingen øget forekomst af kræft af alle årsager med en standardiseret incidensrate (SIR) på 1,04 for mænd og 0,89 for kvinder. Undersøgelsen viste også klart, at der ikke var en øget risiko for brystkræft eller prostatakræft. Samlet konkluderer forfatterne, at en kombination af resultaterne fra dette studie med tidligere studier styrker den overordnede evidens for en beskedent øget korrelation mellem PFAS-eksponering og nyrekræft, og muligvis også skjoldbruskkirtel- og testikelkræft efter høj eksponering for PFAS. Andre fund, der tyder på øgede risici, såsom for blære-, knogle- og bruskkraft og melanomer, fortjener yderligere undersøgelser. Disse resultater var dog uventede og bør ses med forsigtighed i betragtning af det store antal analyser⁵².

⁵¹ Steenland K, Winquist A. PFAS and cancer. A scoping review of the epidemiologic evidence. *Environ Res* 2021;194:110690.

⁵² Li H, Hammarstrand S, Midberg B, Xu Y, Li Y, Olsson DS, Fletcher T, Jakobsson K, Andersson EM. Cancer incidence in a Swedish cohort with high exposure to perfluoroalkyl substances in drinking water. *Environ Res* Available online 15 October 2021, 112217. In Press, Corrected Proof.

4. Helbredseffekter hos gravide, ammende og børn

4.1. Forhøjet blodtryk/præeklamsi

ATSDRs vurdering

Graviditetsudløst blodtryksforhøjelse, også kaldet gestationel hypertension, er optræden af forhøjet blodtryk efter den 20. uge i graviditeten, mens præeklamsi er graviditetsudløst forhøjet blodtryk ledsaget af tegn på påvirkning af andre organsystemer som nyre og lever og ofte ledsaget af øget proteinudskillelse i urinen. Det anføres, at skønt de to tilstande er forskellige, kan de være ukorrekt rapporteret i studier med anvendelse af selvrappede data eller brug af fødselsattester, hvorfor ATSDR har grupperet de to tilstande sammen under betegnelsen graviditetsudløst forhøjet blodtryk/præeklamsi,

Selvom der blev fundet blandede resultater i fire undersøgelser af meget udsatte beboere i lokalsamfundet nær DuPonts PFOA fabrik i West Virginia, fandt den metodologisk stærkeste undersøgelse⁵³ signifikante stigninger i odds ratio (OR) for selvrappede graviditetsudløst forhøjet blodtryk hos kvinder med højere PFOA-niveauer ($\geq 6,9$ ng/ml). To af de fire undersøgelser fandt en korrelation mellem stigninger i risikoen for selvrappede graviditetsudløst forhøjet blodtryk⁵⁴ eller selvrappede præeklamsi⁵⁵ og serum PFOS-niveauer. En generel befolkningsundersøgelse fandt ikke korrelationer mellem serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og øget risiko for præeklamsi⁵⁶.

EFSA's vurdering

I EFSA's vurdering fra 2018 blev det konkluderet, at de epidemiologiske undersøgelser ikke giver tilstrækkeligt bevis for korrelationer mellem eksponering for PFOS eller PFOA og graviditetsudløst forhøjet blodtryk eller præeklamsi. Der er ikke fundet nyere undersøgelser.

⁵³ Darrow LA, Stein CR, Steenland K. Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect* 2013;121(10):1207-13.

⁵⁴ Som ref. 53 Darrow

⁵⁵ Stein CR, Savitz, DA, Dougan M. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 2009 Oct 1;170(7):837-46.

⁵⁶ Starling AP, Engel SM, Richardson DB, Baird DD, Haug LS, Stuebe AM, Klungsoyr, Harmon, KQ, Becher G, Thomsen C, Sabaredzovic A, Eggesbø M, Hoppin JA, Travlos GS, Wilson RE, Trostad LI, Magnus P, Longnecker MP. Perfluoroalkyl substances during pregnancy and validated preeclampsia among nulliparous women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2014 Apr 1;179(7):824-33.

Review fra 2021 om graviditetsudløst forhøjet blodtryk og præeklampsi

Forfatterne gennemgår 9 studier, der har undersøgt korrelationer mellem udsættelse for 10 forskellige PFAS og udvikling af forhøjet blodtryk og præeklampsi under graviditeten. De konkludere, at selvom der ikke er konsistente fund på tværs af alle studier, er der nogen evidens, der peger på korrelationer med 6 PFAS, herunder PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. PFOS var signifikant korreleret med risiko for udvikling af disse tilstande i 3 ud af 8 studier. For PFHxS var det tilfældet i to ud af 7 studier og for PFNA i 2 ud af 6 studier.ⁱ

4.2. Gestationel diabetes GDM (svangerskabsdiabetes)

ATSDRs vurdering

I et prospektivt studie fandt man en korrelation mellem prækonceptionel serum PFOA og øget risiko for GDM⁵⁷, mens to andre studier ikke fandt korrelationer mellem serum PFOA og øget risiko for diabetes eller nedsat glukosetolerance^{58,59}. Hertil kom, at en anden undersøgelse fandt en invers korrelation mellem blodsukker og serum PFOA hos gravide kvinder⁶⁰. En undersøgelse fra Odense Børnekohorte fandt ikke korrelationer mellem serum PFOA og fastebldsukker, fasteinsulin, HOMA-IR⁶¹ eller blodsukkerniveauer i glukosetolerancetest hos gravide kvinder⁶²,ⁱ.

Der blev ikke observeret ændringer i risiko for GDM ved udsættelse for PFOS i tre undersøgelser i den generelle befolkning⁶³, og der blev ikke fundet korrelationer med PFOS blodsukkerniveauer, glukosetolerance eller andre glykæmiske parametre hos gravide kvinder⁶⁴.

⁵⁷ Zhang C, Sundaram R, Maisog J, Calafat AM, Barr DB, Louis GMB. A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes. *Fertil Steril* 2015 Jan;103(1): 184-92.

ⁱ Erinc A, Davis MB, Padmanabhan V, Langen E, Goodrich JM. Considering environmental exposures to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) as risk factors for hypertensive disorders of pregnancy. *Environ Res.* 2021 Jun;197:111113

⁵⁸ Shapiro GD, Dodds L, Arbuckle TE, Ashley-Martin 4J, Ettinger AS, Fisher M, Taback S, Bouchard MF, Monnier P, Dallaire R, Morisset A-S, Fraser W. Exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides, perfluoroalkyl substances, and polychlorinated biphenyls in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC Study. *Environ Res.* 2016 May;147:71-81

⁵⁹ Wang H, Yang J, Du H, Xu L, Liu S, Yi J, Qian X, Chen Y, Jiang Q, He G. Perfluoroalkyl substances, glucose homeostasis, and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: A repeat measurement-based prospective study. *Environ Int* 2018 May;114:12-20

⁶⁰ Starling AP, Adgate JL, Hamman RF, Kechris K, Calafat AM, Ye X, Dabelea D. Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study *Environ Health Perspect* 2017 Jun 26;125(6):067016.

⁶¹ HOMA-indekset er et mål, der tjener til at vurdere insulinresistens (HOMA-IR) og aktiviteten i bugspytkirtlen (HOMA-BETA). HOMA-indekset bestemmes ved hjælp af matematiske formler, der er relateret til blodsukkerniveauet og insuliniveauet.

⁶² Jensen RC, Glinborg D, Timmermann CAG, Nielsen F, Kyhl HB, Andersen HR, Grandjean P, Jensen TK, Andersen M. Perfluoroalkyl substances and glycemic status in pregnant Danish women: The Odense Child Cohort. *Environ Int* 2018 Jul;116:101-107.

ⁱ Hos gravide med høj risikoi for GDM, var en 2 gange øgning i PFHxS koncentrationen signifikant korreleret med øget fastebldsukker, fasteinsulin og HOMA-IR

⁶³ Som ref. 57-59 Zang, Shapiro, Wang

⁶⁴ Som ref. 58-60 Shapiro, Wnng, Starling

Andre undersøgelser i den generelle befolkning har ikke fundet en korrelation mellem serum PFHxS og risiko for GDM⁶⁵ og et studie har fundet inverse korrelationer mellem henholdsvis serum PFHx og serum PFNA og blodsukkerniveauer hos gravide kvinder⁶⁶.

EFSA's vurdering

Undersøgelser af PFOA, PFNA, PFOS og PFHx styder ikke på korrelationer med svangerskabsdiabetes.

Review fra 2021 om diabetes, forhøjet blodsukker og insulinresistens

Forfatterne lokaliserede 39 publikationer, hvoraf 11 studier rapporterede resultater om korrelation mellem gestationel diabetes og serum PFAS. I 10 af disse undersøgelser fandt man korrelationer mellem PFAS og GDM eller glukosetolerance under graviditeten, og forfatterne konkluderer samlet, at blandt disse studier er der nogen evidens for en positiv korrelation mellem PFAS og gestationel diabetes⁶⁷.

4.3. Graviditetsudfald

ATSDR's vurdering

Graviditetsudfald omfatter spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel og gestationsalder (et fosters aktuelle alder). Generelt finder de epidemiologiske undersøgelser ikke korrelationer mellem negative graviditetsudfald og udsættelse for PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. En dansk undersøgelse fandt en korrelation mellem mors serum PFNA-niveau og øget risiko for spontan abort⁶⁸.

4.4. Fødselsudfald

ATSDR's vurdering

Fødselsudfald omfatter fødselsvægt, længde, hoved-, bryst- og abdominalomfang, lav fødselsvægt (<2.500g), "small for gestational age", misdannelser og kønsratio. Nogle epidemiologiske undersøgelser har fundet korrelationer mellem mors udsættelse for PFOA og PFOS og nedsat fødselsvægt, og meta-analyser af disse data har vist korrelationer mellem

⁶⁵ Som ref. 58 Shapiro

⁶⁶ Som ref. 60 Starling

⁶⁷ Margolis R, Sant KE. Associations between Exposures to Perfluoroalkyl Substances and Diabetes, Hyperglycemia, or Insulin Resistance: A Scoping Review. *J Xenobiot* 2021 Sep 14; 11(3), 115-129

⁶⁸ Jensen TK, Andersen LB, Kyhl HB, Nielsen F, Christesen HT, Grandjean P. Association between perfluorinated compound exposure and miscarriage in Danish pregnant women. *PLoS One* 2015 Apr 7;10(4):e0123496.

1 ng/ml stigning i mors PFOA og PFOS værdier i serum og henholdsvis 11⁶⁹ og 19 g⁷⁰ og 1⁷¹ og 5 g⁷² nedsættelse af fødselsvægten.

De fleste studier har ikke fundet korrelationer mellem mors serum PFOA eller PFOS og risiko for lav fødselsvægt hos børn, typisk defineret som <2500 g. Tilsvarende har de fleste studier ikke fundet øget risiko for "small for gestational age" børn. Ved brug af poolede data fra europæiske fødselskohorter fandtes ikke en korrelation mellem PFOA i navlestrengsblod og risiko for "small for gestational age" børn. For PFOS fandtes en invers korrelation⁷³.

Seks studier i den generelle befolkning har fundet inverse korrelationer mellem mors serum PFOA og fødselslængde, abdominalomfang og ponderal index (forholdet mellem fødselsvægt og fødselslængde), men langt de fleste studier har ikke fundet disse korrelationer. To studier rapporterede inverse korrelationer mellem ponderal index og PFOS i navlestrengsblod⁷⁴ eller i serum fra mor⁷⁵, mens flere andre studier ikke fandt denne effekt. To studier har rapporteret en korrelation mellem små nedsættelser i hovedomfang og henholdsvis mors serum PFOS⁷⁶ og PFOS i navlestrengsblod⁷⁷, hvor flere andre studier ikke har rapporteret en korrelation. Mange studier har ikke vist korrelationer mellem mors serum PFOS og fødselslængde. To studier, der har undersøgt leptin⁷⁸ og adiponektin⁷⁹ hos nyfødte^{80,81} og et studie, der har undersøgt overvægt⁸², har ikke fundet korrelationer med

⁶⁹ Steenland K, Barry V, Savitz D. Serum Perfluorooctanoic Acid and Birthweight: An Updated Meta-analysis With Bias Analysis. *Meta-Analysis Epidemiology* 2018 Nov;29(6):765-776.

⁷⁰ Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustas E, Lam J, Sen S, Robinson KA, Axelrad DA, Woodruff TJ. The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 2014 Oct;122(10):1028-39.

⁷¹ Negri E, Metruccio F, Guercio V, Tosti L, Benfenati E, Bonzi R, La Vecchia C, Moretto A. Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epi-demiological data. *Crit Rev Toxicol* 2017 Jul;47(6):482-508

⁷² Verner M-A, Loccisano AE, Morken N-H, Yoon M, Wu H, McDougall R, Maisonet M, Marcus M, Kishi R, Miyashita C, Chen M-H, Hsieh W-S, Andersen ME, Clewell 3rd HJ, Longnecker MP. Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPk). *Environ Health Perspect* 2015 Dec; 123(12):1317-24.

⁷³ Govarts E, Iszatt N, Trnovec T, de Cock M, Eggesbø M, Murinova LP, van de Bor M, Guxens M, Chevrier C, Koppen G, Lamoree M, Hertz-Picciotto I, Lopez-Espinosa M-J, Lertxundi A, Grimalt JO, Torrent M, Goñi-Irigoyen F14, Vermeulen R, Legler J, Schoeters G. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of being born small for gestational age: Pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ Int* 2018 Jun;115:267-278.

⁷⁴ Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LI, Goldman LR. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007 Nov;115(11):1670-6.

⁷⁵ Alkhalawi E, Kasper-Sonnenberg M, Wilhelm M, Völkel W, Wittsiepe J. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) and anthropometric measures in the first year of life: Results from the Duisburg Birth Cohort. *J Toxicol Environ Health A* 2016; 79(22-23):1041-1049.

⁷⁶ Som ref. 74 Apelberg

⁷⁷ Chen M-H, Ha E-H, Wen T-W, Su Y-N, Lien G-W, Chen C-Y, Chen P-C, Hsieh W-S. Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PLoS One* 2012;7(8):e42474.

⁷⁸ Leptin: Hormon, der produceres i fedtvæv

⁷⁹ Adiponektin; Hormon, der produceres i fedtvæv

⁸⁰ Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE, Bouchard MF, Fisher M, Morriset A-S, Monnier P, Shapiro GD, Ettinger AS, Dallaire R, Taback S, Fraser W, Platt RW. Maternal Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Fetal Markers of Metabolic Function and Birth Weight. *Am J Epidemiol* 2017 Feb 1;185(3):185-193..

⁸¹ Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Sasaki S, Miura R, Goudarzi H, Iwasaki Y, Kishi R. Association of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines and birth size: The Hokkaido Study on environment and children's health. *Environ Res* 2017 Jul;156:175-182.

⁸² Starling AP, Adgate JI, Hamman RF, Kechris K, Calafat AM, Ye X, Dabelea D. Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environ Health Perspect* 2017 Jun 26;125(6):067016.

mors serum PFOA-niveauer. For PFOS fandtes ingen korrelation mellem mors serumværdier og ændringer i leptinniveauer⁸³ eller forekomst af overvægt hos nyfødte⁸⁴. For adiponektinniveauer viste de to studier forskellige resultater, med ingen ændring i ref. 80⁸⁵ og en korrelation i ref. 81⁸⁶.

Samlet set tyder de epidemiologiske studier ikke på korrelationer mellem prænatal eksponering og / eller eksponering tidligt i livet for PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og ændringer i kropsvægt, kropslængde, BMI eller med risikoen for være overvægtig som barn.

Et mindre antal studier har undersøgt mulige korrelationer mellem mors udsættelse for PFOA og risiko for medfødte misdannelser. I en undersøgelse af deltagere i C8 Health Study fandtes ingen øget risiko for misdannelser af hjerne, mavetarmkanal, nyrer, øjne, ekstremiteter, kønsorganer eller hjerte⁸⁷. Et enkelt studie fandt en korrelation mellem mors serum PFOS og en øget risiko for medfødt cerebral parese hos piger, men ikke hos drenge. Der fandtes ikke korrelationer mellem mors serum PFHxS eller serum PFNA og risiko for medfødt cerebral parese⁸⁸.

EFSA's vurdering

Epidemiologiske undersøgelser giver utilstrækkeligt bevis for korrelationer mellem udsættelse for PFOA, PFOS eller andre undersøgte PFAS og spontan abort.

Set under et blev der ikke observeret konsistente korrelationer i de epidemiologiske undersøgelser mellem for tidlig fødsel og udsættelse for PFOS og PFOA eller for andre PFAS forbindelser.

Gennemgang af studier, publiceret siden 2018, bekræfter den tidligere vurdering fra 2018, at der meget vel kan være kausale korrelationer mellem PFOA og PFOS og fødselsvægt. I studier af andre PFAS forbindelser var mødreneres serumniveauer generelt meget lavere og giver ikke bevis for en korrelation.

Review og meta-analyse fra 2021 om graviditets- og fødselsudfald

Forfatterne lokaliserede 29 studier, der var publiceret mellem 2007 og 2020 og omfattede 19 kohortestudier og 10 case-control studier. Det anføres, at analysen indikerer, at der er

⁸³ Som ref. 80-81 Ashley-Martin og Minatoya

⁸⁴ Som ref. 82 Starling

⁸⁵ Som ref. 80 Ashley-Martin

⁸⁶ Som ref. 81 Minatoya

⁸⁷ Stein CH, Savitz D, Elston B, Thorpe PG, Gilboa SM. Perfluorooctanoate exposure and major birth defects. *Reprod Toxicol*. 2014 Aug;47:15-20.

⁸⁸ Liew Z, Ritz B, Bonefeld-Jørgensen EC, Henriksen TB, Nohr EA, Bech BH, Fei C, Bossi R, von Ehrenstein OS, Streja E, Uldall P, Olsen J. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and the risk of congenital cerebral palsy in children. *Am J Epidemiol* 2014 Sep 15;180(6):574-81.

en korrelation mellem udsættelse for PFOS under graviditeten og en lineær stigning i risikoen for præmatur fødsel, og at der måske er korrelationer mellem udsættelse for PFNA og PFOA og en ikke-lineær stigning i risiko for præmatur fødsel.

Endvidere, at der muligvis er korrelationer mellem udsættelse for PFAS under graviditeten og spontan abort og præeklampsi, men stort set fandtes der ikke signifikante korrelationer mellem udsættelse for PFAS under graviditeten og negative fødselsudfald som gestationel diabetes, graviditetsudløst forhøjet blodtryk, lav fødselsvægt og "small/large for gestational age". Individuelle studier har vist korrelation mellem udsættelse for PFDA og "small for gestational age" og mellem PFOS og PFOA og intrauterin væksthæmning. Forfatterne konkluderer ud fra den foreliggende viden, at en vurdering af betydningen af de fleste PFAS for folkesundheden forudsætter yderligere undersøgelser, og at der kræves større studier fra flere områder for at opnå mere definitive resultater vedrørende effekter af udsættelse for PFAS på sygdomsrisiko hos mor og barn⁸⁹.

4.5. PFAS og varighed af ammeperioden

ATSDRs vurdering

Tre studier undersøgte en mulig korrelation mellem mors PFOA-niveauer og varigheden af ammeperioden. To undersøgelser^{90,91} fandt en korrelation mellem øget risiko for amning ≤ 3 eller 6 måneder og mors PFOA-niveauer, mens en tredje undersøgelse fandt en invers korrelation mellem mors PFOA-niveauer og varigheden af amning og mængden af tid, hvor kvinderne udelukkende ammede⁹². Ref. 90⁹³ rapporterede, at korrelationerne kun fandtes blandt flergangsfødende, mens ref. 92⁹⁴ ikke fandt forskelle mellem førstegangs- og flergangsfødende. Generelt overvejede undersøgelseerne ikke, om andre faktorer kan have påvirket de observerede korrelationer, herunder nedsat mælkeproduktion, utilstrækkelig støtte fra sundhedspersonale efter fødslen, brug af medicin, der ikke er foreneligt med amning, manglende ægtefælle/familiestøtte og individuelle valg.

Data fra Ronneby

I undersøgelsen indgik 2.374 spædbørn født mellem 1999 og 2009, hvoraf 26 % var fra husholdninger inden for det område, der var forsynet med forurenede drikkevand. Oplysninger om amning og brug af modermælkserstatning var tilgængelige på månedlig basis i

⁸⁹ Gao X, Ni W, Zhu S, Wu Y, Cui Y, Ma J, Liu Y, Qiao J, Ye Y, Yang P, Liu C, Zeng F. Per- and polyfluoroalkyl substances exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021 Oct;201:111632.

⁹⁰ Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scand J Work Environ Health* 2010 Sep;36(5):413-21

⁹¹ Romano ME, Xu Y, Calafat AM, Yolton K, Chen A, Webster GM, Eliot MN, Howard VB, Lanphear BP, Braun JM. Maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and duration of breastfeeding. *Environ Res* 2016 Aug;149:239-246.

⁹² Timmermann CAG, Budtz-Jørgensen E, Skaalum Petersen MS, Weihe P, Steuerwald U, Nielsen F, Jensen TK, Grandjean P. Shorter duration of breastfeeding at elevated exposures to perfluoroalkyl substances. *Reprod Toxicol* 2017 Mar;68:164-170.

⁹³ Som ref. 90 Fei

⁹⁴ Som ref. 92 Timmermann

løbet af barnets første år fra de lokale børnesundhedscentre og sjældnere derefter. I undersøgelsen indgik også en kontrolgruppe fra Karlshamn (n=123), hvor drikkevandet ikke var forurenet.

Formålet med undersøgelsen var at vurdere risikoen for ikke at påbegynde amning og blandt dem, der påbegyndte amning, risikoen for ikke udelukkende at amme efter 3 måneder og ikke at amme overhovedet efter 6 mdr.

Som proxy for mødrenes eksponering blev anvendt bopælsadresser i løbet af en 5 års periode inden fødslen, da man antog, at eksponeringsniveauer i tidsrummet før fødslen ville have størst indflydelse på evnen til at amme. For hver deltager blev der indsamlet oplysninger om bopælsadresser i løbet af 5 års perioden. Ronnebymødre, som havde boet mindst 1 år på en adresse, der blev forsynet med drikkevand fra det forurenede vandværk, blev klassificeret som værende højt eksponerede og som værende lavt eksponerede, hvis de havde fået drikkevand fra det andet kommunale vandværk eller fra en privat brønd.

Analyserne viste, at mødre, der boede i Ronneby, havde ca. dobbelt så stor sandsynlighed som dem, der ikke boede i Ronneby, for ikke at påbegynde amning. Blandt mødre i gruppen af højt eksponerede, der påbegyndte amning, indikerede data, at der var en lavere andel blandt førstegangsfødende, der udelukkende ammede efter 3 måneder og overhovedet ammede efter 6 mdr. Blandt gruppen af lavt eksponerede var der, sammenlignet med referencegruppen, en øget risiko for ikke at amme ved 6 mdr. alderen⁹⁵.

4.6. Hjernens udvikling

ATSDRs vurdering

Studier af børn har undersøgt mulige korrelationer mellem PFAS og IQ, motorisk udvikling, adfærd og ADHD. De tilgængelige epidemiologiske data tyder ikke på korrelationer mellem PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og IQ eller præstationer i skolen, motorisk udvikling og adfærdforstyrrelser, og der er ikke fundet en korrelation med øget risiko for ADHD; flere undersøgelser fandt nedsat risiko for ADHD.

EFSA's vurdering

Epidemiologiske undersøgelser giver utilstrækkeligt bevis for en korrelation mellem eksponering for PFAS og udviklingsforstyrrelser.

⁹⁵ Nielsen C, Li Y, Lewandowski M, Fletcher T, Jakobsson K. Breastfeeding initiation and duration after high exposure to perfluoroalkyl substances through contaminated drinking water: A cohort study from Ronneby, Sweden. *Environ Res* 2021 Oct 13;112206.

En meta-analyse fra 2020 af PFAS og ADHD hos børn

Forfatterne baserede analysen på ni europæiske populationsstudier og afgrænsede deltagerne til levendefødte singletons med data for PFOS og/eller PFOA, målt enten i mors plasma eller serum eller i brystmælk samt oplysninger om en ADHD diagnose eller ADHD symptomer. Forfatterne konkluderede, at undersøgelsen ikke viste korrelationer mellem udsættelse for PFOS og PFOA tidligt i livet og øget forekomst af ADHD blandt de næsten 5.000 børn, der indgik i analysen. Dog tydede stratificering⁹⁶ på, at der måske er korrelationer mellem udsættelse for PFAS og øget forekomst af ADHD hos piger, hos enebørn og hos børn af lavtuddannede mødre, hvilket berettiger til yderligere udforskning.⁹⁷

4.7. Udvikling af reproduktionssystemet

ATSDRs vurdering

Studier, der undersøger mulige korrelationer mellem PFAS og ændringer i udviklingen af det reproduktive system har undersøgt hormonniveauer i navlestrengsblod, hormonniveauer hos børn og unge, anogenital afstand, medfødte misdannelser af reproduktionsorganer og alder for pubertetens indtræden hos drenge og piger.

Med undtagelse af inhibin⁹⁸ blev der ikke fundet korrelationer mellem mors PFOA-niveauer i serum og niveauer af reproduktionshormoner i navlestrengsblod. Inhibin i navlestrengsblod var korreleret med mors PFOA-niveauer i serum hos mandlige spædbørn, men ikke hos kvindelige spædbørn⁹⁹. Samme forfatter rapporterede korrelationer mellem mors PFOS-værdier og ændringer i hormonniveauer i navlestrengsblod, især østradiol hos drengebørn, testosteron:østradiol ratio hos drengebørn (invers korrelation), progesteron-niveauer hos drengebørn og pigebørn, prolaktinniveauer hos pigebørn og inhibinniveauer hos drengebørn¹⁰⁰.

Hos 6-9-årige drenge og piger, der deltog i det amerikanske C8 Health Study, blev der hos drenge observeret inverse korrelationer mellem henholdsvis PFOA- og PFOS-niveauer og totaltestosteronniveau. Der blev ikke fundet korrelationer med østradiolniveauer eller insulinlignende vækstfaktor 1. Hos piger blev der fundet en invers korrelation med insulinlig-

⁹⁶ Stratificering indebærer, at der ses på alle delanalyser, defineret ved stratificeringsvariablen.

⁹⁷ Forns J, Verner M-A, Iszatt N, Nowack N, Bach CC, Vrijheid M, Costa O, Andiarrena A, Sovcikova E, Høyer BB, Wittsiepe J, Lopez-Espinosa M-L, Ibarluzea J, Hertz-Picciotto I, Toft G, Stigum H, Guxens M, Liew Z, Eggesbø M. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect* 2020 May;128(5):57002.

⁹⁸ Inhibin er et polypeptid, der hæmmer hypofysens afgivelse af follikelstimulerende hormon, FSH, som har betydning for ægmodning hos kvinden og sædcelledannelse hos manden

⁹⁹ Itoh S, Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Goudarzi H, Sasaki S, Cho K, Nakazawa H, Iwasaki Y, Shinohara N, Nonomura K, Kishi R. Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Int* 2016 Sep;94:51-59.

¹⁰⁰ Som ref. 99 Itoh

nende væksthormon-niveauer, og ingen korrelationer med østradiol- eller testosteronniveauer¹⁰¹. For både drenge og piger blev der fundet en invers korrelation mellem PFNA niveauer og insulinlignende væksthormon 1. En undersøgelse fandt ingen korrelationer mellem mors serum PFOA og PFHxS og anogenitalafstand hos drenge og piger og ingen korrelation mellem mors PFOS-niveau i serum og anogenitalafstand hos drenge, men en invers korrelation hos piger¹⁰². To studier fandt ikke korrelationer mellem mors udsættelse for PFOA eller PFOS og øget risiko for kryptorkisme^{103,104,105}, og et studie fandt ikke en korrelation mellem mors udsættelse for PFOS og øget risiko for hypospadij^{106,107}.

I det amerikanske C8 Health Study fandtes der korrelationer mellem niveauer af serum PFOA og forsinket menarche hos piger i alderen 8-18 år. Serum PFOA niveauer i 2., 3. og 4. kvartil var korreleret med henholdsvis 142, 163 og 130 dages forsinkelser i menarchens indtræden¹⁰⁸. En forskergruppe undersøgte, ved brug af en Monte Carlo PBPK-model, om korrelationen mellem serum PFOA og forsinkelser i menarchens indtræden skyldtes omvendt kausalitet. Modellen simulerede plasma PFAS niveauer i en hypotetisk population af hunkøn i alderen 2 til 20 år. I modellen indgik fysiologiske parametre og tidspunkter for væksthormonspurt og menarchens indtræden. Her fandt man, at hurtig vækst omkring tidspunktet for menstruationens start kan bidrage til den tilsyneladende korrelation mellem PFOA og forsinket menarche. I den PBPK-simulerede undersøgelse var forsinkelsen 48 dage for 4. kvartil¹⁰⁹.

En forsinkelse blev også observeret i en undersøgelse i den generelle befolkning, hvor 162 dages forsinkelse blev estimeret hos døtre af kvinder med serum PFOA-niveauer i 3. tertil,

¹⁰¹ Lopez-Espinosa M-J, Mondal D, Armstrong BG, Eskenazi B, Fletcher T. 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* 2016 Aug;124(8):1269-75.

¹⁰² Lind DV, Priskorn L, Lassen TH, Nielsen F, Kyhl HB, Kristensen DM, Christesen HT, Jørgensen JS, Grandjean P, Jensen TK. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance at 3 months of age in a Danish mother-child cohort. *Reprod Toxicol* 2017 Mar;68:200-206.

¹⁰³ Jensen DV, Christensen J, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Main KM, Toppari J, Veje CW, Andersson A-M, Nielsen F, Grandjean P, Jensen TK. No association between exposure to perfluorinated compounds and congenital cryptorchidism: a nested case-control study among 215 boys from Denmark and Finland. *Reproduction* 2014 Mar 2;147(4):411-7

¹⁰⁴ Toft G, Jönsson BA, Bonde JP, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Cohen A, Lindh CH, Ivell R, Anand-Ivell R, Lindhard MS. Perfluorooctane Sulfonate Concentrations in Amniotic Fluid, Biomarkers of Fetal Leydig Cell Function, and Cryptorchidism and Hypospadias in Danish Boys (1980-1996). *Environ Health Perspect* 2016 Jan;124(1):151-6

¹⁰⁵ Kryptorkisme: testiklerne er ikke på plads i pungen ved fødslen

¹⁰⁶ Som ref. 104 Toft

¹⁰⁷ Hypospadi: urinrøret udmunder på undersiden af penis, pungen eller i mellemkødet bag pungen

¹⁰⁸ Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhataria K, Mondal D, Ducatman A, Leonardi G. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol* 2011 Oct 1;45(19): 8160-6.

¹⁰⁹ Wu H, Yoon M, Verner MA, Xue J, Luo M, Andersen ME, Longnecker MP, Clewell HJ 3rd. Can the observed association between serum perfluoroalkyl substances and delayed menarche be explained on the basis of puberty-related changes in physiology and pharmacokinetics? *Environ Int* 2015 Sep;82:61-8.

men ikke med PFOS¹¹⁰. En anden undersøgelse i den generelle befolkning fandt ikke korrelationer mellem moderens serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og tidligere alder for menarchens indtræden¹¹¹.

Ovenstående C8 Health Study, der er den eneste tilgængelige undersøgelse om alder for pubertetens indtræden hos drenge, fandt ikke en korrelation med serum PFOA, men med serum PFOS. Hos drenge med serum PFOS-værdier i 3. og 4. kvartil var forsinkelserne henholdsvis 131 og 190 dage¹¹². Det bemærkes, at forskellige biomarkører for eksponering og den potentielle eksponering for høje niveauer af PFOA i C8 Health Study gør det vanskeligt at sammenligne resultaterne af disse tre undersøgelser.

4.8. Vækst, lipidstatus, diabetes og blodtryk

1. Vækst

ATSDRs vurdering

Epidemiologiske undersøgelser har undersøgt mulige korrelationer mellem prænatal og / eller tidlig eksponering for PFAS og kropsvægt, BMI osv. Andre undersøgelser har undersøgt mulige korrelationer mellem serumniveauer hos ældre børn og kropsvægt, fedmemarkører og risiko for at være overvægtig.

Samlet set tyder de epidemiologiske studier ikke på korrelationer mellem prænatal eksponering og / eller eksponering tidligt i livet for PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og ændringer i kropsvægt, kropslængde, BMI eller med risikoen for være overvægtig som barn.

EFSA's vurdering

Epidemiologiske undersøgelser giver utilstrækkeligt bevis for korrelationer mellem eksponering for PFAS og udviklingsforstyrrelser og postnatal vækst op til 2 år og vækst i barndommen.

Review og meta-analyse fra 2021 om prænatal udsættelse for persistente organiske forureningsmidler og overvægt hos børn.

I analysen, hvor forfatterne fokuserede på PFOS og PFOA, indgik 19 prospektive studier og 2 case-control studier. Antallet af deltagere i studierne varierede fra 285 til 1915 med bred variation i eksponeringsniveauer. De gennemsnitlige koncentrationer af PFOS i serum eller plasma hos mødre lå mellem 2,2 ng/ml og 33,8 ng/ml og mellem 1,0 ng/ml og

¹¹⁰ Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, Halldorsson TI, Becher G, Haug LS, Toft G. Long-term effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on female reproduction. *Hum Reprod* 2013 Dec;28(12):3337-48

¹¹¹ Christensen KY, Maisonet M, Rubin C, Holmes A, Calafat AM, Kato K, Flanders WD, Heron J, McGeehin MA, Marcus M. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Int.* 2011 Jan;37(1):129-35.

¹¹² Som ref. 108 Lopez-Espinosa

5,6 ng/ml for PFOAs vedkommende. De gennemsnitlige koncentrationer i navlestrengs-plasma lå mellem 1,6 ng/ml og 5,7 ng/ml for PFOS og 0,87 ng/ml og 6,74 ng/ml for PFOA.

Meta-analyserne fandt ingen korrelationer mellem prænatal udsættelse for PFOS og PFOA og BMI og vægtøgning i spædbarnsalderen. For børn i alderen 2- 9 år fandt man ingen korrelationer med BMI og livvidde.

Resultaterne for andre indikatorer for overvægt så som fedtmasse er inkonklusive og undersøgt i et meget lille antal studier. Den eneste undersøgelse med ældre deltagere med en gennemsnitlig alder på 20 år rapporterede korrelationer mellem prænatal udsættelse for PFOA og BMI og livvidde, men kun hos piger.

Forfatterne konkluderer, at der er utilstrækkelig evidens til at konkludere, at prænatal udsættelse for PFOS og PFOA har obesogen effekt hos børn¹¹³.

Review fra 2021 om PFAS, og vækst, overvægt og pubertet hos børn

I dette review indgik 90 studier, publiceret mellem november 2007 og juli 2021, der undersøgte korrelationer mellem udsættelse for PFAS og fødselsvægt/ længde, vækst i barndommen, forekomst af overvægt blandt børn, unge og unge voksne samt alder for pubertet og menarche og niveauer af kønshormoner.

For fostrets vækst, vægt og længde, trods nogen inkonsistens, tyder en overvejende del af studierne på, at mors udsættelse for langkædede PFAS, herunder PFOS og PFOA, påvirker fostrets vækst negativt. Antallet af studier, der har undersøgt kortkædede PFAS er begrænset, og viser ingen signifikant effekt på fostrets vækst.

I undersøgelser af postnatal længde har alle studier, der undersøgte korrelationer med prænatal udsættelse for PFOA og PFOS ved at tage blodprøver fra mor eller navlestreng, ikke vist korrelation med mål for barnets længde efter fødslen og op til 2 år. Manglen på korrelationer med længdemål blev også set for andre PFAS, herunder PFNA og PFHxS. Få studier har undersøgt for korrelation med højde i den senere barndom og har vist modstridende resultater.

Vægtmålinger viste mere signifikante korrelationer med prænatale og/eller postnatale PFAS-eksponeringer, især i de første 2 leveår. Taget under et viser ca. halvdelen af de undersøgelser, der har set på korrelationer mellem eksponering for PFOA og PFOS og vægtparametre statistiske korrelationer. I størstedelen af disse undersøgelser er retningen af korrelationen stort set negativ, især for PFOS. Evidensen tyder på, at PFAS enten kan have en nuleffekt eller en negativ effekt på vægten inden for de første to leveår, uden sikker korrelation med vægten efter 2 års alderen.

¹¹³ Stratakis N, Rock S, La Merrill MA, Saez M, Robinson O, Fecht D, Vrijheid M, Valvi D, Conti DV, McConnell R, Chatzi VL. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis of human studies. *Obes Rev* 2021 Nov 12; e13383.

Studier af overvægt hos børn op til 2-års alderen støtter overvejende en negativ korrelation mellem prænatal eksponering for PFAS og BMI i de første 2 leveår. Studier af overvægt i barndom og ungdom er delt mellem enten ingen eller positive korrelationer med forskellige PFAS. For de undersøgelser, der rapporterede signifikante korrelationer, var retningen af korrelationen overvejende positiv for PFOAs vedkommende med lignende, men mere beskedne, fund for PFOS.

Samlet set er antallet af undersøgelser, der har set på korrelation mellem tidlig udsættelse for PFAS og pubertetsudvikling eller niveauer af kønshormoner, begrænset med inkonsistente resultater i forhold til timing, eksponeringsniveau og type af PFAS.

Forfatterne konkluderer, at den nuværende epidemiologiske evidens for det meste har tydet på, at prænatale PFAS-eksponeringer kan påvirke fosterets vækst og øge fedme i barndommen, selvom data for effekter af tidlige eksponeringer for PFAS på vækst i barndommen eller på pubertetsudvikling fortsat er begrænsede og inkonsistente¹¹⁴.

2. Lipidstatus

ATSDRs vurdering

Set under et har studier af børn og unge generelt fundet korrelationer mellem PFAS og serumlipidniveauer.

I C8 Health Study af mere end 12.000 børn i alderen 1-11,9 år og unge i alderen 12-17,9 år med et gennemsnitligt serum PFOA-niveau på henholdsvis 32,6 ng/ml og 26,3 ng/ml fandt man korrelationer mellem serum PFOA og totalcholesterol, LDL kolesterol og triglycerid. Der fandtes desuden korrelationer mellem serum PFOS-niveauer og totalcholesterol, LDL kolesterol og HDL kolesterol, hvor de gennemsnitlige værdier for serum PFOS var 20.7 ng/ml og 19.3 ng/ml for henholdsvis børn og unge¹¹⁵.

I et studie af 8-10 år gamle børn med en median serum PFOA-værdi på 9,3 ng/ml fandt man en korrelation mellem serum PFOA og triglyceridniveau blandt overvægtige børn, men ikke blandt børn med normal vægt. Desuden fandt man en korrelation mellem serum PFOS og triglycerid, men kun blandt overvægtige børn¹¹⁶.

I et studie af unge 12-18-årige deltagere i NHANES med et gennemsnitligt PFOA niveau i serum på 4,2 ng/ml fandt man korrelationer mellem serum PFOA og totalcholesterol og LDL

¹¹⁴ Lee YJ, Jung HW, Kim HY, Choi Y-J, Lee YA. Early-Life Exposure to Per- and Poly-Fluorinated Alkyl Substances and Growth, Adiposity, and Puberty in Children: A Systematic Review. *Front Endocrinol*, 09 September 2021

¹¹⁵ Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, Steenland K, Savitz DA, Fletcher T, Ducatman AM. Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010 Sep;164(9):860-9

¹¹⁶ Timmermann CAG, Rossing LI, Grøntved A, Ried-Larsen M, Dalgård C. Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 Apr;99(4):E608-14.

kolesterol, men ikke med HDL kolesterol og triglycerid. Man fandt endvidere en korrelation mellem serum PFOS og LDL kolesterol.¹¹⁷.

Korrelationer mellem serum PFOA og totalcholesterol, LDL kolesterol og triglycerid, men ikke med HDL kolesterol, er også observeret i et studie af tawainesiske unge i alderen 12-15 år med en median PFOA-værdi på 9,3 ng/ml. Endvidere fandt man korrelationer mellem serum PFOS og totalcholesterol, LDL kolesterol og triglycerid, men ingen korrelationer mellem serum PFHxS og totalcholesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol eller triglycerid.¹¹⁸

Et studie fandt korrelationer mellem mors PFOA-niveau og totalcholesterol og LDL kolesterol hos 7 og 15 år gamle piger, men ingen korrelationer hos piger, hvis mødres PFOA-niveauer befandt sig i 2. eller 3. tertil. Der fandtes ingen korrelationer med HDL kolesterol eller triglycerid. For de 15-årige fandt man inverse korrelationer mellem mors serum PFOS og totalcholesterol og LDL kolesterol, men ikke hos de 7-årige.¹¹⁹

Endnu et studie af unge fra World Trade Center Health Registry fandt korrelationer mellem serum PFOA-niveauer og totalcholesterol, LDL kolesterol og triglycerid, men ingen korrelation med HDL kolesterol. Endvidere fandt man korrelationer mellem serum PFOS og totalcholesterol, LDL kolesterol og HDL kolesterol. Endelig blev der rapporteret korrelationer mellem serum PFHxS og totalcholesterol og LDL kolesterol, men ikke med HDL kolesterol eller triglycerid¹²⁰.

I et studie blandt 4-årige spanske børn fandt man ingen korrelationer mellem mors serum PFOA eller PFOS og totalcholesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol og triglycerid hos børnene. Man fandt en korrelation mellem mors serum PFHxS og triglycerid hos børnene, men ikke med totalcholesterol, LDL kolesterol eller HDL kolesterol¹²¹

¹¹⁷ Geiger SD, Xiao J, Ducatman A, Frisbee S, Innes K, Shankar A. The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 2014 Mar;98:78-83

¹¹⁸ Zeng X-W, Qian Z, Emo B, Vaughn M, Bao J, Qin X-D, Zhu Yu, Li J, Lee YL, Dong G-H. Association of polyfluoroalkyl chemical exposure with serum lipids in children. *Sci Total Environ* 2015 Apr 15;512-513:364-370.

¹¹⁹ Maisonet M, Näyhä S, Lawlor DA, Marcus M. Prenatal exposures to perfluoroalkyl acids and serum lipids at ages 7 and 15 in females. *Environ Int* 2015 Sep;82:49-60.

¹²⁰ Koshy TT, Attina TM, Ghassabian A, Gilbert J, Burdine LK, Marmor M, Honda M, Chu DB, Han X, Shao Y, Kannan K, Urbina EM, Trasande L. Serum perfluoroalkyl substances and cardiometabolic consequences in adolescents exposed to the World Trade Center disaster and a matched comparison group *Environ Int* 2017 Dec;109:128-135.

¹²¹ Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa M-J, Ballester F, Iñiguez C, Martinez D, Romaguera D, Fernández-Barrés S, Santa-Marina L, Basterretxea M, Schettgen T, Valvi D, Vioque J, Sunyer J, Vrijheid M. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Cardiometabolic Risk in Children from the Spanish INMA Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2017 Sep 20;125(9): 097018.

3. Diabetes

ATSDRs vurdering

Enkelte studier af børn har ikke fundet korrelationer mellem serum PFOA, PFOS, PFHxS og blodsukker, insulin, HOMA-IR og/ eller HOMA-beta, se f.eks.^{122,123}.

4. Blodtryk

ATSDRs vurdering

Der er ikke vist en korrelation mellem serum PFOS og risiko for forhøjet blodtryk hos unge mennesker, der deltog i NHANES¹²⁴, og heller ikke korrelationer mellem mors serum PFOS, PFHxS og PFNA og blodtryk hos børn i alderen 4 og 7 år¹²⁵.

4.9. Immunsystemet

ATSDRs vurdering

Den stærkeste evidens for immunotoksicitet kommer fra epidemiologiske studier, der evaluerer antistofrespons på vacciner. Der er fundet korrelationer med PFOA, PFOS og PFHxS, og der er også fundet begrænset evidens for nedsat antistofrespons for PFNA. Generelt er der ikke vist korrelationer mellem nedsat resistens over for smitsomme sygdomme og eksponering for PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. Få undersøgelser af øget risiko for udvikling af astma og modstridende resultater gør, at der er marginal evidens for korrelationer med PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, og der er ikke vist korrelationer med eksem, dermatitis eller fødevareallergi / sensibilisering.

1. Sygdomsresistens

En undersøgelse fandt korrelationer mellem mors serum PFOA, men ikke med PFOS, og antallet af episoder med almindelig forkølelse og andre luftvejsinfektioner og antallet af episoder med gastroenteritis med opkastning eller diarré hos 3-årige børn¹²⁶. En anden undersøgelse fandt en korrelation mellem mors serum PFOA og risikoen for at have et

¹²² Fleisch AF, Rifas-Shiman SL, Mora AM, Calafat AM, Ye X, Luttmann-Gibson H, Gillman MW, Oken E, Sagiv, SK Early-Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Childhood Metabolic function. *Environ Health Perspect*. 2017 Mar;125(3):481-487

¹²³ Som ref. 120 Koshy

¹²⁴ Geiger SD, Xiao J, Shankar A. No association between perfluoroalkyl chemicals and hypertension in children. *Integr Blood Press Control* 2014; 7: 1–7.

¹²⁵ Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa M-J, Ballester F, Iñiguez C, Martínez D, Romaguera D, Fernández-Barrés S, Santa-Marina L, Basterretxea M, Schettgen T, Valvi D, Vioque J, Sunyer J, Vrijheid M. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Cardiometabolic Risk in Children from the Spanish INMA Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2017. Sep 20;125(9):097018.

¹²⁶ Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Løvik M, Nygaard UC. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol*. Oct-Dec 2013;10(4):373-9.

større antal dage med højere feber end gennemsnittet¹²⁷. En tredje undersøgelse af børn fra fødslen til 10 års alderen fandt korrelationer mellem en øget risiko for infektioner i de nedre luftveje og PFOA og PFOS i navlestrengsblod samt mellem PFOS i navlestrengsblod og antal forkølelser fra 0-2 år¹²⁸. Andre undersøgelser har ikke fundet korrelationer mellem mors serum PFOA og PFOS og mellemørebetændelse hos 1,5-3-årige børn¹²⁹, mellem mors serum PFOA og PFOS og risiko for hospitalsindlæggelse for infektionssygdomme hos små børn¹³⁰, mellem mors serum PFOA og PFOS og risiko for antal dage med hoste, næseflåd, diarré eller opkastning¹³¹, mellem PFOA i navlestrengsblod og antal almindelige forkølelser fra 0 til 2 år¹³².

2. Antistofrespons på vacciner

En række prospektive undersøgelser har undersøgt antistofrespons mod tetanus- og difterivacciner hos børn i alderen 5, 7 og 13 år. Man fandt en invers korrelation mellem niveauet af difteriantistof i 7 og 13-års alderen og serum PFOA i 5 og 7-års alderen og i 13-års alderen. Endvidere en korrelation mellem stigning i serum PFOA ved 5 års alderen, men ikke i 7-års alderen, og fald i niveauet af tetanusantistof i 7-års alderen, men ikke en korrelation mellem niveau af tetanusantistof og serum PFOA i 7- eller 13-års alderen. Ved 7-års alderen var der en signifikant korrelation mellem niveau af difteriantistof og serum PFOS i 5 og 7-års alderen. Der blev observeret inverse korrelationer mellem tetanusantistof hos 5 og 7-årige børn og serum PFHxS i 5 eller 7-års alderen, men der var ingen korrelationer mellem serum PFHxS ved 7 eller 13-års alderen og tetanusantistof ved 13-års alderen. Der er vist en signifikant invers korrelation mellem difteriantistof i 5-års alderen og serum PFNA i 5-års alderen, men ikke for antistofniveau i 13-års alderen og serum PFNA i 7 eller 13-års alderen. I studier af sammenligninger mellem mors serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og niveauer af tetanusantistof eller difteriantistof hos børn er der ikke fundet korrelationer^{133,134,135}.

¹²⁷ Dalsager L, Christensen N, Husby S, Kyhl H, Nielsen F, Høst A, Grandjean G, Jensen TK. Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1-4 years among 359 children in the Odense Child Cohort. *Environ Int* 2016 Nov;96:58-64.

¹²⁸ Impinen A, Nygaard UC, Carlsen KCL, Mowinckel P, Carlsen KH, Haug LS, Granum B. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood. *Environ Res* 2018 Jan;160:518-523.

¹²⁹ Som 126 Granum

¹³⁰ Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. *Environ Res* 2010 Nov;110(8):773-7.

¹³¹ Som 127 Dalsager

¹³² Som 128 Impinen

¹³³ 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 Jan 25;307(4):391-7.

¹³⁴ Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E. Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect* 2017 Jul 26;125(7):077018.

¹³⁵ Mogensen UB, Grandjean P, Heilmann C, Nielsen F, Weihe P, Budtz-Jørgensen E. Structural equation modeling of immunotoxicity associated with exposure to perfluorinated alkylates. *Environ Health* 2015 Jun 5;14:47.

En undersøgelse blandt 3-årige børn fandt inverse korrelationer mellem antistof mod røde hunde og mors serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, målt ved fødslen, men ingen korrelationer med antistoffer mod tetanus eller hæmophilus influenza type B ¹³⁶.

En undersøgelse blandt unge fandt inverse korrelationer mellem nylige målinger af serum PFOS og antistoffer mod fåresyge og røde hunde, men ikke med antistof mod mæslinger, Der var også en invers korrelation mellem serum PFHxS og antistof mod røde hunde, men ikke antistoffer mod mæslinger eller fåresyge. Tilsvarende er der ikke fundet korrelationer mellem nylige målinger af serum PFNA og antistoffer mod fåresyge, mæslinger og røde hunde hos unge¹³⁷.

3. Overfølsomhedssygdomme

ATSDRs vurdering

Få undersøgelser af øget risiko for udvikling af astma og modstridende resultater gør, at der er marginal evidens for korrelationer med PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, og der er ikke vist korrelationer med eksem, dermatitis eller fødevareallergi / sensibilisering. Der er ikke observeret korrelationer mellem mors serum PFOA og astmasymptomer eller hvæsende vejrtrækning hos 3-årige børn¹³⁸, 5-9-årige børn¹³⁹ eller 1-10-årige børn¹⁴⁰ eller mellem aktuelle PFOA værdier i serum og astma hos unge¹⁴¹. Der blev ikke fundet korrelationer mellem mors serum PFOA og eksem hos 3-årige børn eller hos børn i alderen 5-9 år^{142,143}. Tilsvarende blev der ikke fundet korrelation mellem PFOA i navlestrengsblod og atopisk dermatitis hos børn på 2 år¹⁴⁴.

Der er ikke observeret korrelationer mellem mors PFOS-niveauer og risiko for en astmadiagnose hos 3-årige børn¹⁴⁵; mellem PFOS i navlestrengsblod og astmadiagnose, nuværende astma eller nogensinde at have astma hos 2-10-årige børn¹⁴⁶ eller mellem mors PFOS og astmadiagnose hos unge¹⁴⁷. Der er er ikke fundet korrelationer mellem mors

¹³⁶ Som ref. 126 Granum.

¹³⁷ Stein CR, McGovern KI, Pajak AM, Maglione PJ, Wolff MS. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and indicators of immune function in children aged 12-19 y: National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatr Res* 2016 Feb;79(2):348-57.

¹³⁸ Som ref. 126 Granum

¹³⁹ Smit LAM, Lenters V, Høyer BB, Lindh CH, Pedersen HS, Liermontova I, Jönsson BAG, Piersma AH, Bonde JP, Toft G, Vermeulen R, Heederik D. Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy* 2015 Jun;70(6):653-60.

¹⁴⁰ Impinen A, Nygaard UC, Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Carlsen KH, Haug LS, Granum B. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood. *Environ Res* 2018 Jan;160:518-523.

¹⁴¹ Som ref. 137 Stein

¹⁴² Som ref. 126 Granum

¹⁴³ Som ref. 139 Smit

¹⁴⁴ Wang I-J, Hsieh W-S, Chen C-Y, Fletcher T, Lien G-W, Chiang H-L, Chiang C-F, Wu T-N, Chen P-C. The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. *Environ Res* 2011 Aug;111(6):785-91.

¹⁴⁵ Som ref. 126 Granum

¹⁴⁶ Som ref. 140 Impinen

¹⁴⁷ Som ref. 137 Stein

serum PFOS eller PFOS i navlesnorsblod og eksem, atopisk dermatitis, hvæsende vejtrækning eller allergi hos børn¹⁴⁸.

Der blev ikke observeret korrelationer mellem astmadiagnose, hvæsen og/eller eksem eller allergiske sygdomme hos børn og mors serum PFHxS^{149,150}, og en undersøgelse af børn op til 10-års alderen fandt ikke korrelationer mellem PFNA i navlestrengsblod og nuværende astma, nogensinde astma, astmadiagnose eller hvæsende vejtrækning¹⁵¹

Der blev ikke fundet korrelationer mellem nylige målinger af serum PFOS og PFNA og fødevareallergi hos unge, men en korrelation mellem nylige målinger af serum PFHxS og øget risiko for fødevareallergi og inverse korrelationer mellem serum PFNA og fødevarsensibilisering^{152,153}.

Flere case-control studier har fundet korrelationer mellem nylige målinger af serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og astmadiagnose hos børn^{154,155,156}.

EFSA's vurdering

Epidemiologiske undersøgelser, der er publiceret siden den forrige opinion fra 2018, giver yderligere støtte til den daværende konklusion, at der er korrelationer mellem PFOA og PFOS og nedsat anti-stofrespons på vaccination. Evidensen for andre PFAS er svagere. Nogle undersøgelser tyder på korrelationer mellem PFOS og PFOA og øget tilbøjelighed til infektioner, men der er behov for flere undersøgelser med objektive mål (ikke selvrapporterede) data for infektion. Der er ikke tilstrækkelig evidens for korrelationer mellem PFOS og PFOA og astma og allergier.

Review fra 2021 om immunosuppression

Ved gennemgang af 42 publikationer om eksponering for PFAS hos børn fandt forfatterne stærke indikationer på immunosuppression med nedsat respons på vaccination hos børn, især ved udsættelse for PFOA, PFOS og PFHxS. Endvidere fandt de nogen indikation på en øget risiko for infektioner blandt børn, især ved udsættelse for PFOS samt begrænset indikation på en effekt af PFAS på allergi, atopisk dermatitis, astma og lungefunktion¹⁵⁷.

¹⁴⁸ Som ref. 126 Granum, 144 Wang, 139 Smit, 140 Impinen,

¹⁴⁹ Som ref. 126 Granum

¹⁵⁰ Som ref. 139 Smit

¹⁵¹ Som ref. 140 Impinen

¹⁵² Buser MC, Scinicariello F. Perfluoroalkyl substances and food allergies in adolescents. *Environ Int* 2016 Mar;88:74-79.

¹⁵³ Som ref. 137 Stein

¹⁵⁴ Dong G-H, Tung K-Y, Tsai C-H, Liu M-M, Wang D, Liu W, Jin Y-H, Hsieh W-S, Lee YL, Chen P-C. Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. *Environ Health Perspect* 2013 Apr;121(4):507-13.

¹⁵⁵ Qin X-D, Qian ZM, Dharmage SC, Perret J, Geiger SD, SRigdon SE, Howard S, Zeng X-W, Hu L-W, Yang B-Y, Yang Zhou Y, Li M, Xu SL, Bao W-W, Zhang Y-Z, Yuan P, Wang J, Zhang C, Tian Y-P, Nian M, Xiao X, Chen W, Lee YL, Dong G-H. Association of perfluoroalkyl substances exposure with impaired lung function in children. *Environ Res* 2017 May;155:15-21.

¹⁵⁶ Zhu Y, Qin X-D, Zeng X-W, Paul G, Morawska L, Su M-W, Tsai C-H, Wang A-Q, Lee YL, Dong G-H. Associations of serum perfluoroalkyl acid levels with T-helper cell-specific cytokines in children: By gender and asthma status. *Sci Total Environ* 2016 Jul 15;559:166-173.

¹⁵⁷ von Holst H, Nayak P, Dembek Z, Buehler S, Echeverria D, Fallacara D, John L. Perfluoroalkyl substances exposure and immunity, allergic response, infection, and asthma in children: review of epidemiologic studies *Heliyon* 2021 Oct 12;7(10):e08160.

Opsummering og konklusion

ATSDRs konklusion

ATSDR konkluderede i maj 2021, at de tilgængelige epidemiologiske studier tyder på korrelationer mellem eksponering for PFAS og flere helbredsudfald. Imidlertid er der ikke etableret kausale sammenhænge for disse udfald.

- Leverpåvirkning. Stigning i serumzymer og fald i serumbilirubin, observeret i studier af PFOA, PFOS og PFHxS tyder på leverpåvirkning. Hertil kommer, at resultaterne af epidemiologiske studier tyder på positive korrelationer med serumlipidniveauer, især total kolesterol og LDL kolesterol.
- Kardiovaskulære effekter. Den epidemiologiske evidens tyder på en positiv korrelation med graviditetsudløst forhøjet blodtryk og /eller svangerskabsforgiftning.
- Effekter på immunsystemet. Evidensen tyder på en invers korrelation med antistofrespons over for visse vacciner.
- Effekter på udviklingen. Evidensen tyder på en invers korrelation med fødselsvægt; nedsættelsen er under 20 g per 1ng/ml stigning i serum PFOA eller PFOS.

EFSA's konklusion

I Den Europæiske Fødevarerautoritets opinion fra 2018 blev der udvalgt fire endpoints som potentielt kritiske effekter af PFOA og PFOS:

- Øget total kolesterol og LDL (risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom)
- Øget niveau af alaninaminotransferase (ALAT) i serum (tydende på påvirkning af leveren)
- Nedsat fødselsvægt
- Effekter på immunsystemet vist som nedsat antistofrespons ved vaccination, primært hos børn.

I EFSA's risikovurdering fra 2020 anføres det, at selvom korrelation med øget kolesterol er vist i et stort antal studier, anses det, at usikkerheden angående kausalitet er større end i vurderingen fra 2018.

Gennemgang af studier, publiceret siden 2018, bekræfter, at der meget vel kan være en årsagssammenhæng mellem PFOA og PFOS og fødselsvægt. Der er tale om et lille fald i fødselsvægt, og de potentielle langsigtede konsekvenser af dette fald er uklare. For øget ALAT blev det konkluderet, at der er behov for flere undersøgelser for at understøtte effektens kausalitet.

For effekter på immunsystemet, vist som nedsat antistofrespons ved vaccination, blev resultaterne betragtet som robuste, hvorfor EFSA besluttede at basere sin vurdering på effekter på immunsystemet af summen af PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, der bidrager mest til de observerede niveauer i serum og viser lignende egenskaber med hensyn til toksikokinetik, ophobning og halveringstider.

Konklusion på reviews, meta-analyser og Ronnebyundersøgelserne

Samlet set bekræfter reviews og meta-analyser stort set de tidligere vurderinger. Nogle studier finder korrelationer mellem udsættelse for PFAS og øget risiko for graviditetsudløst forhøjet blodtryk/præeklampsi, men resultaterne er ikke entydige og støtter samlet ikke en korrelation på nuværende tidspunkt. Der er nogen evidens for en positiv korrelation med gestationel diabetes. Der er begrænset evidens for positive korrelationer mellem PFOA og testikel- og nyrecancer.

Samlet set støtter Ronnebyundersøgelserne korrelationer mellem udsættelse for PFAS og henholdsvis stigning i serumkolesterol, øget risiko for ikke at påbegynde amning/afkortning af ammeperioden samt en beskedent øget risiko for nyrekræft og muligvis testikelkræft. Et nyt fund er en korrelation med øget risiko for polycystisk ovariesyndrom.

4.10. Samlet konklusion

På nuværende tidspunkt er der ikke påvist årsagssammenhænge, men de epidemiologiske undersøgelser viser korrelationer med flere helbredseffekter:

- Nedsat antistofrespons i forbindelse med vaccination, primært hos børn
- Forhøjet kolesterol
- Nedsat fødselsvægt
- Let leverpåvirkning

Sundhedsstyrelsens ekspertgruppe vedr. PFAS

I efteråret 2021 nedsatte sundhedsstyrelsen en ekspertgruppe med det formål at bistå Sundhedsstyrelsen med at klarlægge den nyeste viden om helbredseffekter ved eksponering af PFAS samt bistå med at beskrive den sundhedsfaglige rådgivning til borgere eller grupper af borgere, der har været udsat for en særlig høj eksponering af PFAS.

Deltagere i ekspertgruppen:

- Ane Marie Thulstrup, ledende overlæge, Afdelingen for Arbejdsmedicin, Aarhus Universitetshospital, Udpeget af Danske Regioner
- Ann Lyngberg, ledende overlæge, Ph.d., Arbejds- og Socialmedicinsk afdeling, Holbæk sygehus
- Anne Hempel, overlæge, Styrelsen for Patientsikkerhed
- Eva Cecilie Bonefeld-Jørgensen, professor, Institut for Folkesundhed – Miljø, Arbejde og Sundhed, Aarhus Universitet
- Jakob Hjort Bønløkke, overlæge, Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling, Aalborg Universitetshospital. Udpeget af Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin
- John Brodersen, professor, Forskningsenheden for Almen Praksis, Københavns Universitet. Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin
- Kajsa Ugelvig Petersen, postdoc, Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital. Udpeget af Danske Regioner
- Kenneth Nielsen, formand for Korsør Kogræsser- og Naturplejeforening
- Kristina Jakobsen, professor, School of Public Health and Community Medicine, University of Gothenburg, Sweden
- Lisbeth E. Knudsen, professor, Afdeling for Miljø og Sundhed, Københavns Universitet
- Niels Erik Ebbenhøj, overlæge, Dr. Med. Udpeget af Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin
- Paula E.C. Hammer, læge, Ph.d., Arbejds- og Socialmedicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus. Udpeget af Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin
- Philippe Grandjean, professor, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet
- Tina Kold Jensen, professor, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Syddansk Universitet

Sundhedsstyrelsen takker deltagerne i ekspertgruppen for deres engagement og store arbejde med at rådgive Sundhedsstyrelsen i udarbejdelse af denne rapport og vejledning om håndtering af borgere udsat for PFAS.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

Sundhed for alle ♥ + ●