



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

**Historisch overzicht van openbare
informatie over de gezondheidseffecten,
classificatie en normstelling voor PFOA
en DMAC toegespitst op blootstelling van
werknemers**

RIVM Briefrapport 2016-0131
M.J. Visser | W. ter Burg | J.J.A. Muller



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

**Historisch overzicht van openbare
informatie over de gezondheidseffecten,
classificatie en normstelling voor PFOA
en DMAC toegespitst op blootstelling van
werknemers**

RIVM Briefrapport 2016-0131
M.J. Visser | W. ter Burg | J.J.A. Muller

Colofon

© RIVM 2016

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

M.J. Visser (auteur), RIVM
W. ter Burg (auteur), RIVM
J.J.A. Muller (auteur), RIVM

Contact:
Andre Muller
VSP
andre.muller@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

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

Publiekssamenvatting

Historisch overzicht van openbare informatie over de gezondheidseffecten, classificatie en normstelling voor PFOA en DMAC toegespitst op blootstelling van werknemers

Berichtgeving over de chemiefabriek Dupont/Chemours in Dordrecht heeft naar voren gebracht dat werknemers in het verleden mogelijk zijn blootgesteld aan de stoffen PFOA (perfluorooctaanzuur) of de bijbehorende zouten en aan DMAC (N,N-dimethylacetamide). Dit was voor de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aanleiding om een eenmalig diepgaand onderzoek naar de feiten te laten uitvoeren. Om de feiten in hun juiste context te kunnen bezien, heeft het RIVM de opdracht gekregen om de destijds bekende gezondheidsrisico's en geldende normstelling voor de stoffen in kaart gebracht. Met dit overzicht wordt het mogelijk de feiten omtrent het gebruik van deze stoffen door Dupont, de destijds gehanteerde werkprocessen en de daarbij behorende risicobeheersingsmaatregelen in perspectief te plaatsen.

In dit rapport geeft het RIVM met behulp van een tijdlijn weer wanneer welke wetenschappelijke kennis over de gezondheidseffecten van deze stoffen openbaar is geworden. Daarnaast wordt aangegeven wanneer welke nationale en internationale maximale concentraties golden voor blootstelling aan deze stoffen op de werkplek (grenswaarden). De tijdlijn bevat ook de ontwikkeling van de gevaarsindeling van de stoffen in de (Europese) regelgeving.

Voor dit overzicht is de openbare wetenschappelijke literatuur doorzocht op informatie over de gezondheidseffecten van de genoemde stoffen, evenals de evaluaties van deze stoffen door gezaghebbende instanties. Ook is geïnventariseerd op welk moment de studies voor het eerst openbaar zijn gemaakt. Dit is niet altijd met zekerheid vast te stellen. De kwaliteit van de wetenschappelijke onderzoeken is niet beoordeeld.

Kernwoorden: Perfluorooctaanzuur, N,N-dimethylacetamide, Werknemer, Toxiciteit, Grenswaarde, Classificatie, Kankerverwekkend, Ontwikkelingstoxiciteit

Synopsis

Historical survey of public information on the human health effects, classification and standards of PFOA and DMAC targeted at worker exposure.

News reports on the chemical plant of Dupont/Chemours in Dordrecht have shown that in the past workers were possibly exposed to the substances PFOA (perfluorooctanoic acid) or related salts and DMAC (N,N-dimethylacetamide). This urged the Minister of Social Affairs and Employment to ask for an in-depth study on the facts. To review these facts within the current context, RIVM received the assignment to describe the health risks and applicable standards known as a function of time. This survey allows placing the facts on the use of these substances by Dupont, the working processes applied at that time and the related risk management measures in the right perspective.

In this report, the RIVM provides a timeline showing which and when scientific knowledge on the health effects of these substances became publically available. In addition, the introduction and changes over time of the nationally and internationally maximum allowed concentration of these substances at the work place (limit values) are indicated. The timeline also shows the development of the hazard classification of the substances in the pertinent European regulations.

For this survey, the publically available scientific literature was searched for information on the health effects of the substances mentioned as well as on the assessment of these substances by regulating bodies. In addition, an inventory was made of when these studies were publically available for the first time. This could not always be determined with certainty. The quality of the scientific studies was not assessed.

Keywords: Perfluorooctanoic acid, N,N-dimethylacetamide, Worker, Toxicity, Limit value, Classification, Carcinogenicity, Developmental toxicity

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 11

2 Afbakening en werkwijze informatievergaring — 15

- 2.1 Geraadpleegde bronnen — 15
- 2.2 Zoekprofielen en exclusiecriteria — 17

3 Resultaten PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA — 19

- 3.1 Overzicht grenswaarden — 19
- 3.2 Overzicht classificatie — 22
- 3.3 Tijdlijn — 25

4 Resultaten DMAC — 37

- 4.1 Overzicht grenswaarden — 37
- 4.2 Overzicht Classificatie — 40
- 4.3 Tijdlijn — 43

5 Overwegingen — 49

- 5.1 Beschikbaarheid van data — 49
- 5.2 PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA — 50
- 5.3 DMAC — 53

6 Bevindingen externe reviewers — 57

- 6.1 Bevindingen Prof. Dr. Jacob de Boer — 57
- 6.2 Bevindingen Prof. Dr. Martin van den Berg — 59

7 Beantwoording van het commentaar van de externe reviewers — 63

- 7.1 Algemene opmerkingen — 63
- 7.2 PFOA — 63
- 7.3 DMAC — 65
- 7.4 Slotopmerkingen — 66

8 Referenties — 67

9 Annexen — 89

- 9.1 Afkortingenlijst — 89
- 9.2 Zoekstrategie PFOA in Medline, Toxcenter en Scopus — 90
- 9.3 Zoekstrategie DMAC in Medline, Toxcenter en Scopus — 91
- 9.4 Aanbiedingsbrief van het conceptrapport aan de externe toetsers — 92
- 9.5 Toxicologische studies met PFOA per eindpunt gepresenteerd — 95
- 9.6 Toxicologische studies met DMAC per eindpunt gepresenteerd — 169

Samenvatting

Dit rapport geeft een feitelijk, historisch overzicht van de openbaar beschikbare, wetenschappelijke kennis over de toxische eigenschappen van de stoffen PFOA (perfluorooctaanzuur), de bijbehorende zouten APFO (ammonium perfluorooctanoaat), Na-PFOA (natrium perfluorooctanoaat) en K-PFOA (kalium perfluorooctanoaat), en DMAC (N,N-dimethylacetamide). Daarnaast wordt ook de historische ontwikkeling van de toxicologische classificatie en de normstelling (grenswaarden) bij beroepsmatige blootstelling weergegeven. De informatie in het rapport biedt de noodzakelijke context voor het feitenonderzoek zoals dat is toegezegd aan de Tweede Kamer, naar het gebruik, de werkprocessen en de blootstelling aan de stoffen van (oud-) werknemers bij Dupont.

Dit historisch onderzoek heeft zich gericht op de vraag wanneer bepaalde toxicologische informatie over PFOA en zijn zouten en DMAC publiekelijk beschikbaar kwam. Hiervoor is gezocht in de openbare wetenschappelijke literatuur, maar ook naar beoordelingen door verschillende (overheid)instanties. Er is niet ondergezocht wanneer en voor welke bedrijven bepaalde studies werden uitgevoerd omdat deze informatie niet altijd openbaar beschikbaar was. Het RIVM heeft de kwaliteit van de wetenschappelijke studies niet beoordeeld.

PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA

Relevante toxische effecten van PFOA en bijbehorende zouten in dierstudies zijn levertoxiciteit, carcinogeniteit, ontwikkelingstoxiciteit en immunotoxiciteit. De eerste openbare toxiciteitsstudies waarbij effecten op de lever werden gevonden, werden beschreven in 1980. Resultaten van een studie waarin de carcinogeniteit van PFOA in ratten werd aangetoond werden voor het eerst openbaar in 1992. De studies die bepalend waren voor de geharmoniseerde classificatie voor ontwikkelingstoxiciteit en schadelijkheid via de borstvoeding kwamen beschikbaar vanaf 2006. Specifieke studies naar effecten op het immuunsysteem werden openbaar vanaf 2000. In 1980 kwam voor het eerst informatie beschikbaar over de lange verblijftijd van PFOA en zijn zouten in mensen. Ook zijn er studies die laten zien dat het mechanisme (peroxisoom proliferatie) dat leidt tot sommige effecten in proefdieren, mogelijk niet relevant is voor de mens. Uit documenten die sinds 2001 openbaar zijn geworden via rechtszaken in de Verenigde Staten blijkt dat een deel van de toxiciteitsstudies ruim voor het openbaar bekend worden van de resultaten zijn uitgevoerd. De vroegste vermelde toxiciteitstudies werden uitgevoerd in 1961. Epidemiologische studies die vanaf 1993 openbaar werden vonden een associatie van PFOA blootstelling met hoge cholesterolgehalten, darmontsteking, schildklierziekte, kanker aan de testes en de nieren, en hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap.

Voor PFOA en APFO werd in 2013 een EU brede, wettelijk verplichte classificatie van kracht waaronder als voornaamste: toxisch voor de lever, mogelijk carcinogeen (categorie 2), schadelijk via de borstvoeding en schadelijk voor de ontwikkeling van het nageslacht (categorie 1B). Hierdoor werden leveranciers onder andere verplicht om gebruikers te

informereren over de gevaarsindeling, bijvoorbeeld door deze op de etiketten te vermelden.

In 1992 stelde de Nederlandse overheid een grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling van 0.1 mg/m^3 vast voor APFO. Dit is de meest toegepaste vorm van PFOA. In 1996 werd deze grenswaarde gewijzigd in 0.01 mg/m^3 . In 2007 werden als gevolg van een wijziging in het grenswaardestelsel veel publieke grenswaarden waaronder die van APFO ingetrokken. Voor deze stoffen dient de werkgever een veilige grenswaarde vast te stellen. Voor PFOA, Na-PFOA en K-PFOA is nooit een publieke grenswaarde ingevoerd.

DMAC

De voornaamste toxicologische effecten van DMAC, met uitzondering van de ontwikkelingstoxiciteit, werden bekend in 1961 toen verslag werd gedaan van levertoxiciteit en luchtwegirritatie in dierstudies. Ook werd in dat jaar geelzucht als indicatie voor levereffecten gerapporteerd bij werknemers. Deze studies waren vanaf het begin bepalend voor de grenswaarde. Het is niet objectief vast te stellen welke van de vele studie(s) naar de ontwikkelingstoxiciteit, openbaar geworden vanaf 1977 tot 2000, bepalend waren voor de EU-geharmoniseerde classificatie.

In 2001 kreeg DMAC een EU-geharmoniseerde classificatie als schadelijk voor de ontwikkeling van het nageslacht (categorie 1B).

In 1978 werd in Nederland een publieke grenswaarde van 36 mg/m^3 voor beroepsmatige blootstelling vastgelegd, inclusief een waarschuwing voor opname via de huid. Deze waarde is ook nu nog van toepassing. In andere landen werd deze grenswaarde toegepast sinds 1963. De grenswaarde is gebaseerd op de levertoxiciteit van DMAC en werd en wordt ook beschermend geacht tegen de effecten op het nageslacht. Alleen Frankrijk en de producenten van de stof hanteren momenteel lagere grenswaarden van respectievelijk 7 mg/m^3 en 22 mg/m^3 . Naast een grenswaarde in de lucht is in verschillende landen ook gebruik gemaakt van biomonitoring waarbij een grenswaarde van 30 mg per gram creatinine van een metaboliet van DMAC in de urine werd toegepast.

1 Inleiding

Voor u ligt het rapport over de feitelijke historische ontwikkeling van wetenschappelijke kennis over de toxische eigenschappen van de stoffen PFOA (perfluorooctaanzuur), bepaalde zouten van PFOA en DMAC (N,N-dimethylacetamide) alsook de op de verschillende momenten geldende regelgeving met betrekking tot deze stoffen. Het gaat hierbij om de historische ontwikkeling rond de classificatie van deze stoffen en de normstelling (grenswaarden) bij beroepsmatige blootstelling.

Het rapport is opgesteld in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid (SZW). Hiermee wordt mede uitvoering gegeven aan de toezegging in april 2016 van de minister aan de Tweede Kamer om onderzoek te doen naar mogelijke gezondheidsschade bij (oud) werknemers van Dupont als gevolg van blootstelling aan de stoffen DMAC en PFOA. Er zijn recentelijke meerdere berichten in de media verschenen die vruchtbaarheidsschade bij vrouwelijke (oud) werknemers in verband brengen met blootstelling aan DMAC in de voormalige lycra-fabriek in Dordrecht. De lycrafabriek was van 1964 tot 2006 in bedrijf en tot 2004 eigendom van Dupont. Een andere Dupont-vestiging in Dordrecht kwam eerder in opspraak vanwege mogelijke blootstelling van (oud) werknemers en omwonenden aan PFOA bij de productie van Teflon sinds 1967. De Tweede Kamer heeft zich in april 2016 uitgesproken voor een debat over mogelijke gezondheidsschade bij (oud) werknemers.

De minister van SZW heeft onderzoek toegezegd en zal zijn bevindingen uiterlijk november 2016 aan de Kamer zenden (Brief minister Asscher aan de Voorzitter van de Tweede Kamer dd. 6 juni 2016). *In een brief van de minister van SZW aan de Tweede kamer van 9 november 2016 wordt echter aangegeven dat de bevindingen in het voorjaar van 2017 geleverd.* Naast de opdracht aan het RIVM waarover we u in dit rapport informeren, betreft het onderzoek het feitelijk gebruik van de stoffen, de gehanteerde werkprocessen en de daarbij behorende risicobeheersingsmaatregelen..

Het RIVM heeft onderzocht welke toxicologische informatie wanneer openbaar beschikbaar was. Hiervoor is een gezocht in de openbare wetenschappelijke literatuur maar ook naar beoordelingen door verschillende (overheids)instanties zoals de Gezondheidsraad, ATSDR (Agency for Toxic Substance and Disease Registry van de Amerikaanse overheid) en SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits van de Europese Unie). In deze beoordelingen wordt soms gebruik gemaakt van data uit vertrouwelijke studies uitgevoerd door de industrie. *De samenvattingen in deze beoordelingen zijn voor sommige studies dan de eerste keer dat deze publiekelijk beschikbaar komen.* Daarnaast is gekeken naar de nationale en internationale ontwikkeling van de classificatie en normstelling voor de werkplek van 1960 tot heden. De verzamelde toxicologische studies worden niet beoordeeld op juistheid en kwaliteit, niet geëvalueerd noch integraal samengevat. *Ook het risico op gezondheidsschade door de feitelijke blootstelling van werknemers aan deze stoffen is niet beoordeeld.* Alleen die conclusies uit de beschikbare samenvattingen worden gerapporteerd die relevant zijn

voor de vraag wanneer relevante toxicologische eigenschappen van DMAC en PFOA openbaar zijn gemaakt en hoe de kennis over deze toxische eigenschappen doorgewerkt heeft in de classificatie en grenswaardstelling van deze stoffen. Daarbij wordt het jaartal vermeld waarop de informatie publiekelijk beschikbaar kwam. Deze informatie is samengevat in een zogenoemde tijdlijn. Het overzicht richt zich op de grenswaarden voor de blootstellingsroutes die het meest relevant zijn voor beroepsmatige blootstelling (dermale en inhalatoire route) en op eindpunten (type effecten) die van belang waren voor de grenswaarden en de belangrijkste classificaties.

PFOA of C8 (pentadecafluorooctaan-1-ol of perfluorooctaan-1-ol, CAS nr 335-67-1, EC nr 206-397-9) is een vaste stof met een dampspanning van 0.1 kPa die niet is geregistreerd onder REACH. Dit betekent dat de stof niet (meer) op de Europese markt wordt geplaatst, althans niet in hoeveelheden hoger dan 1 ton per jaar per producent of importeur. *De afkortingen PFOA en C8 worden in het algemeen spraakgebruik niet alleen gebruikt voor de stof zelf maar soms ook voor de andere sterk gelijkende stoffen, de stofgroep of het anion.*

Naast PFOA zijn er een aantal sterk gelijkende stoffen zoals het ammonium-, natrium- en kaliumzout van PFOA en esters van PFOA. Voor deze stoffen wordt algemeen aangenomen dat zij na dissociatie of hydrolyse en opname in het lichaam dezelfde systemische effecten veroorzaken als PFOA. Het ammoniumzout (APFO, ammonium pentadecafluorooctanoaat, CA nr 3825-26-1, EC nr 223-320-4) is hiervan de belangrijkste verbinding omdat deze stof het meest wordt toegepast en omdat de meeste toxiciteitstudies zijn uitgevoerd met APFO. In alle beschikbare beoordelingen worden de resultaten van de toxicologische testen met APFO ook gebruikt voor de beoordeling van PFOA. Daarom is bij het zoeken naar informatie over de toxiciteit van PFOA in de openbare literatuur ook gezocht naar informatie over APFO. De meeste beoordelingen betreffen een beoordeling van de groep stoffen waaronder PFOA en APFO. *Mede naar aanleiding van het commentaar van de externe reviewers heeft de opdrachtgever in een laat stadium besloten om de adviesvraag uit te breiden van PFOA naar PFOA, APFO en de natrium- en kaliumzouten van PFOA. Dit betreft de zouten K-PFOA (kalium pentadecafluorooctanoaat, CAS nr. 2395-00-8, EC nr 219-248-8) en Na-PFOA (natrium pentadecafluorooctanoaat, CAS nr. 335-95-5 EC nr 206-404-5). Geen van de drie zouten van PFOA is geregistreerd onder REACH.*

DMAC (N,N-dimethylacetamide, CAS nr 127-19-5 EC nr 204-826-4) is een vloeistof met een dampspanning van 0,17 kPa bij 20°C. De stof *kan worden ingeademd* en wordt gemakkelijk door de huid geabsorbeerd. DMAC is geregistreerd onder REACH (Europese wetgeving over Registratie, Evaluatie, Autorisatie en Restrictie van Chemische stoffen) in een volume van 10.000 tot 100.000 ton per jaar. Het wordt onder andere gebruikt als oplosmiddel bij de productie van chemicaliën, machines, voertuigen, textiel, leer en bont.

Om de juistheid en de volledigheid van dit rapport te waarborgen is het concept-rapport, op verzoek van het Ministerie van SZW, voorgelegd aan twee externe experts op het gebied van de humane toxicologie. Hen

is gevraagd de volledigheid en juistheid van dit rapport te toetsen op basis van de gebruikte zoekmethoden zoals beschreven in de aanbestedingsbrief in bijlage 9.4. De opinies van de experts zijn integraal opgenomen in hoofdstuk 6 van dit rapport. In hoofdstuk 7 legt RIVM verantwoording af over het verwerken van de bevindingen van de externe toetsers. Wijzigingen in dit rapport in de hoofdstukken 1 tot met 5 naar aanleiding van het externe commentaar zijn cursief weergegeven.

2 Afbakening en werkwijze informatievergaring

2.1 Geraadpleegde bronnen

De volgende bronnen zijn geraadpleegd:

Openbare literatuur

Zoekacties zijn uitgevoerd in de databases Toxcentre, Medline, RTECS en Scopus. Toxcentre en RTECS zijn databases waarin toxicologische studies en rapporten staan. Medline en Scopus bieden de mogelijkheid om te zoeken naar publicaties in wetenschappelijke tijdschriften.

Op aanraden van een van de externe reviewers is ook informatie uit de ToxNet – Hazardous Substances Database (HSDB) meegenomen.

Daarnaast is gezocht naar openbaar toegankelijke informatie op de websites van de volgende instanties:

- US-EPA (Environmental Protection Agency, VS federale agentschap)
- WHO database (World Health Organisation)
- IPCS INCHEM database (database met veiligheidsinformatie van intergouvernementele organisaties)
- Online database voor naslagwerken van uitgeverij SDU, voor Chemiekaarten en Veiligheidsinformatiebladen (VIBs) (<http://www.chemiezone.nl/>)
- ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry)
- Gezondheidsraad
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)
- ECHA (European Chemical Agency, Europees Agentschap voor Chemische stoffen)
- OECD High production volume programma (Organisation for Economic Co-operation and Development)
- EFSA (European Food Safety Authority, Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid)

Grenswaarden

Voor de inventarisatie van de historische ontwikkeling van de grenswaarden voor PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA en DMAC is gebruik gemaakt van de volgende bronnen:

- Nederlandse MAC-lijsten (P-documenten) gepubliceerd tussen 1978 (eerste editie) en 2007 (laatste editie)
- Overzicht van huidige publieke grenswaarden in Nederland: <http://wetten.overheid.nl/BWBR0008587/2016-07-05#BijlageXIII>
- Overzicht van internationale grenswaarden en bijbehorende documentatie via www.ser.nl
- Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL), via <http://ec.europa.eu/social/main.jsp?catId=148&intPageId=684&angId=en>
- Overzicht van huidige internationale grenswaarden via de GESTIS Database of International limit values for chemical agents (<http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Internationale->

[Grenzwerte-für-chemische-Substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp](#))

- Documentatie over Duitse MAK en BAT waarden via "The MAK Collection for Occupational Health and Safety"
<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>
- Documentatie over Amerikaanse TLV en BEI waarden via de website van de ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)
(http://www.acgih.org/forms/store/ProductFormPublic/search?action=1&Product_categories_Checkboxes=6)
- ECHA website (Derived no effect levels (DNELs) acceptabele blootstellingsniveaus volgens de REACH registratie)

Classificatie

Voor de inventarisatie van de historische ontwikkeling rond de classificatie van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA en DMAC is gebruik gemaakt van de volgende bronnen:

- ECHA CLP inventory voor geharmoniseerde classificatie en zelf-classificatie
- Opinies van het Comité risicobeoordeling van ECHA (Risk Assessment Committee; RAC)
- RIVM archief Technical Committee Classificatie & Labelling vergaderingen
- IARC monographs (<http://monographs.iarc.fr/index.php>)

Vertrouwelijke gegevens

Vertrouwelijke gegevens, bijvoorbeeld gegevens uit studies die zijn uitgevoerd door de industrie, zijn meegenomen op het moment dat zij beschreven werden in openbaar toegankelijke reviews. De industrie is niet actief benaderd voor het aanleveren van informatie.

Chemiekaarten

De Chemiekaarten van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA en DMAC zijn opgevraagd vanaf de eerste editie in 1977 tot de laatste editie uit 2016. Niet alle edities waren beschikbaar voor het afronden van dit rapport.

Veiligheidsinformatiebladen

De veiligheidsinformatiebladen van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA en DMAC zijn gezocht via internetzoekopdrachten. Zoektermen waren: material safety data sheet (MSDS), veiligheidsinformatieblad (VIB), in combinatie met de stofnamen of CAS-nummers. Er is alleen gezocht naar VIBs van de stoffen zelf, niet naar VIBs van mengsels of producten.

Gegevens openbaar geworden via rechtszaken over PFOA

In de Verenigde Staten van Amerika lopen en liepen meerdere rechtszaken tegen de industrie wegens verontreiniging van het milieu en drinkwater met PFOA en verhoogde PFOA gehalten in het bloed van omwonenden en werknemers en mogelijke effecten daarvan op hun gezondheid. Deze rechtszaken hebben geleid tot het beschikbaar komen van duizenden interne documenten van de producenten en gebruikers van PFOA zoals 3M en Dupont. Deze documenten zijn niet allemaal toegankelijk. Er zijn echter meerdere publicaties beschikbaar waarin een overzicht wordt gegeven van het gebruik van PFOA voor de productie van Teflon, toxicologische onderzoek, PFOA gehalten in bloed, de

verschillende rechtszaken en de maatregelen van de Amerikaanse overheid (Environmental Protection Agency (EPA)). Deze publicaties zijn gebruikt om te beoordelen wanneer bepaalde toxicologische onderzoeken zijn uitgevoerd. Deze informatie is niet opgenomen in de tijdlijn, omdat onduidelijk is wanneer deze informatie openbaar is gekomen.

2.2 Zoekprofielen en exclusiecriteria

De openbare literatuur is doorzocht op CAS-nummer en stofnaam, met gebruik van extra zoektermen voor exclusiecriteria. De CAS-nummers en stofnamen van zowel PFOA als APFO zijn meegenomen in de zoekstrategie.

Exclusiecriteria:

- In vitrogegevens m.u.v. genotoxiciteit,
- Epidemiologische gegevens m.u.v. gegevens die in de reviews zijn benoemd,
- Studies zonder relevante dosis- of effectmaat (NOEC, NOAEL, LOAEL, LD, EC etc.)
- Milieutoxicologie en normstelling buiten het kader van werknemersveiligheid; normen voor drinkwater of DNELs voor de algemene bevolking zijn bijvoorbeeld meestal niet meegenomen

De volledige zoekstrategieën voor DMAC en PFOA zijn opgenomen in Annex 9.2 en 9.3.

Het zoekresultaat voor PFOA bevatte 322 referenties die zijn beoordeeld op relevantie via titel en abstract, waarvan 135 referenties voldeden aan de inclusiecriteria. Deze zijn opgenomen in tabellen 4 - 10 in Annex 9.5. Door het grote aantal referenties zijn de volgende inperkingen van toepassing:

- Alleen sleutelstudies uit reviews zijn meegenomen, niet de complete referentielijsten
- Niet-openbare studies die genoemd worden in reviews zijn niet apart in de tabellen opgenomen. Relevante informatie uit die studies zijn opgenomen onder de beschrijving van de reviews.
- Epidemiologische studies onder de algemene bevolking zijn niet meegenomen, tenzij er relevante aanwijzingen over gezondheidseffecten werden beschreven die nog niet eerder bij werknemers waren onderzocht

In een laat stadium zijn APFO, Na-PFOA en K-PFOA toegevoegd aan deze adviesvraag. Naar informatie over APFO in de openbare literatuur was al gezocht zoals hier boven beschreven. Op basis van de beschikbare reviews van PFOA en zijn zouten kan worden geconcludeerd dat er geen aanvullende toxicologische informatie over Na-PFOA en K-PFOA beschikbaar is die iets toevoegt aan de informatie over PFOA en APFO. Daarom is geen aanvullend literatuuronderzoek verricht naar Na-PFOA en K-PFOA maar is alleen gebruik gemaakt van de beschikbare reviews.

Het zoekresultaat voor DMAC bevatte 121 referenties die zijn beoordeeld op relevantie via titel en abstract met inachtneming van bovenstaande exclusiecriteria. 42 referenties voldeden aan de inclusiecriteria. Deze zijn opgenomen in tabellen 11 tot en met 16 in Annex 9.6. Epidemiologische

studies en case-studies zijn gezocht in PubMed (wetenschappelijke database) los van eerdere zoekopdrachten zoals beschreven in Annex 9.3.

3 Resultaten PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA

In de volgende paragrafen worden overzichten gepresenteerd van toxicologische gegevens, afleidingen van grenswaarden, de classificatie binnen Europa en wordt een tijdelijk gepresenteerd. Een meer uitgebreid overzicht van toxicologische studies van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA wordt gegeven in bijlage 9.5.

Er wordt in dit rapport geen onderscheid gemaakt tussen de orale toxiciteitsgegevens van PFOA en APFO, Na-PFOA en K-PFOA. Omdat PFOA een sterk zuur is, wordt in toxicologische studies (vooral die met orale blootstelling) vaak het goed oplosbare ammoniumzout van PFOA gebruikt. In reviews worden de toxiciteitsgegevens van PFOA en APFO vaak beide gebruikt en conclusies over toxiciteit van APFO worden meegenomen in de onderbouwing van risicobeoordelingen door verschillende instanties voor PFOA en zijn zouten. Ook in dit rapport zijn zowel studies met APFO, Na-PFOA en K-PFOA als met PFOA meegenomen.

3.1 Overzicht grenswaarden

Volgens de GESTIS database zijn Duitsland en Zwitserland op dit moment de enige landen die een grenswaarde voor PFOA hanteren, namelijk $0,005 \text{ mg/m}^3$ (inhaleerbare fractie) in de werkpleklucht voor een tijdgewogen gemiddelde (tgg) van 8 uur.

Voor APFO geldt momenteel een grenswaarde van $0,01 \text{ mg/m}^3$ (8-uurs tgg inhaleerbaar stof) in België, Canada, Denemarken, Ierland, Singapore en Spanje. In Australië en Nieuw-Zeeland wordt een grenswaarde van $0,1 \text{ mg/m}^3$ (8-uurs tgg inhaleerbaar stof) gehanteerd voor APFO. De onderbouwing(en) van deze grenswaarden zijn niet in dit rapport opgenomen.

Voor Na-PFOA en K-PFOA bevat de GESTIS database geen informatie.

3.1.1 ACGIH TLV-TWA

De ACGIH heeft geen grenswaarde voor PFOA, Na-PFOA of K-PFOA afgeleid.

Wel heeft de ACGIH in 1986 een grenswaarde (threshold limit value-time weighted average; TLV-TWA) voor APFO afgeleid van $0,1 \text{ mg/m}^3$ met huidnotatie (een notatie die waarschuwt voor opname van de stof in het lichaam via de huid). Deze grenswaarde is in 1994 verlaagd naar $0,01 \text{ mg/m}^3$, gebaseerd op humane gegevens over halfwaardetijd in bloed van werknemers en gegevens uit dierstudies over levereffecten en carcinogeniteit in proefdieren. De huidnotatie bleef ongewijzigd en er werd een notatie voor carcinogeniteit toegevoegd (A3: bewezen carcinogeen in proefdieren met onbekende relevantie voor de mens). Voor ontwikkelingstoxiciteit was ten tijde van de publicatie van het ACGIH document voor APFO alleen een studie in ratten bekend (Staples et al 1984), waarvan het resultaat negatief was, en dit effect is niet meegenomen in de afleiding van de grenswaarde (ACGIH 2007). De onderbouwing van de verlaagde grenswaarde wordt zeer kort vermeld in de documentatie uit 2007. Voor de gegevens over halfwaardetijd in werknemers werd hierbij verwezen naar een studie uit 1980 (Ubel,

Sorenson et al. 1980). De originele studie van Ubel et al. was echter niet beschikbaar.

3.1.2 MAK-waarde

In 2005 werd door de Duitse MAK-commissie een grenswaarde afgeleid voor inhalatoire blootstelling aan PFOA en zijn zouten (waaronder Na-PFOA, K-PFOA en APFO) op de werkplek. Uit de beschikbare epidemiologische en dierproefstudies concludeerde de MAK-commissie dat effecten op de lever als meest kritische effect kon worden gezien. De grenswaarde van 0,005 mg/m³ (inhaleerbaar stof) is berekend uit gegevens over orale levertoxiciteit in ratten en apen. De serum NAEL waarde van 7 mg/L is via route-to-route extrapolatie omgezet naar een inhalatiegrenswaarde met inachtneming van de halfwaardetijd in de mens. Bij de grenswaarde hoort ook een huidnotatie. De grenswaarde werd geacht voldoende beschermend te zijn tegen carcinogeniteit en ontwikkelingstoxiciteit (zie paragraaf 3.2.3) (DFG 2006).

3.1.2.1 BAT-waarde

In 2006 leidde de MAK-commissie een biologische grenswaarde (Biologische Arbeitsplatztoleranzwert; BAT-waarde; een waarde die de maximaal toegestane hoeveelheid van een stof aangeeft voor een bepaalde hoeveelheid biologisch materiaal, bijvoorbeeld serum of urine) af van 5 mg PFOA per liter serum. Uitgangspunt voor de BAT-waarde was dezelfde NAEL waarde (7 mg/L) die ook voor het afleiden van de MAK-waarde is gebruikt (Rettenmeier 2007). *BAT-waarden zijn niet specifiek voor PFOA, APFO, Na-PFOA of K-PFOA omdat de stof dissocieert in waterig milieu en de meetmethode alleen het perfluorooctanoaat bepaalt.*

3.1.3 Nederland

De Grenswaarden Stoffen op de Werkplek (GSW)-commissie van de Sociaal-Economische Raad (SER) adviseerde de Nederlandse overheid in 2006 om de Duitse grenswaarde voor inhalatoire blootstelling op de werkplek (0,005 mg/m³) over te nemen (SER 2006). De Werkgroep Meetmethoden van de Subcommissie MAC-waarden oordeelde echter dat een bruikbare monsternamen-methode ontbrak en het advies werd niet overgenomen [website SER; document "Classificatie validatieniveau meetmethoden"¹]. Bij de invoering van het nieuwe Nederlandse grenswaardenstelsel in 2007 is er voor PFOA geen publieke grenswaarde opgenomen. Er is dus nooit een wettelijke grenswaarde voor PFOA in Nederland geweest.

In 1992 verscheen, *na vaststelling door SZW*, APFO in de Nederlandse MAC-lijsten met een grenswaarde van 0,1 mg/m³, welke in 1996 gewijzigd werd naar 0,01 mg/m³ (inhaleerbaar stof) (SZW-arbeidsinspectie 1992, SZW-arbeidsinspectie 1996). *In 2007 vond met unaniem advies van de SER een ingrijpende wijziging plaats van het grenswaardenstelsel, waardoor voortaan alleen publieke grenswaarden worden vastgesteld voor stoffen die aan bepaalde criteria voldoen. Voor de overige stoffen is de werkgever zelf gehouden een veilige grenswaarde vast te stellen. Als gevolg van deze stelselwijziging zijn veel publieke grenswaarden ingetrokken, waaronder die voor APFO.*

¹ Zie: <http://www.ser.nl/nl/grenswaarden/perfluorooctaanzuur%20en%20aanorganische%20zouten.aspx>

Voor Na-PFOA en K-PFOA zijn geen Nederlandse grenswaarden bekend. Het RIVM heeft niet kunnen achterhalen waarom er geen publieke grenswaarden voor PFOA is opgenomen.

3.1.4 *Europa*

In 2015 werd een opinie van de RAC gepubliceerd, waarbij een restrictie van PFOA en zijn zouten werd voorgesteld op basis van PBT-eigenschappen (ECHA 2015). Het restrictievoorstel was gebaseerd op zorg voor het milieu, maar humane toxiciteitsgegevens werden gebruikt als ondersteuning. Ook werd er een DNEL afgeleid voor serumconcentratie bij werknemers (1600 ng/mL = 1,6 mg/L), met ontwikkelingstoxiciteit als uitgangspunt. RAC wijst er echter op dat deze DNEL niet van toepassing is op effecten op de melkklieren, die bij lagere doseringen zijn gevonden in proefdieren. Voor dit effect had RAC niet voldoende robuuste gegevens beschikbaar om te gebruiken in de berekening van de DNEL.

3.1.5 *Chemiekaarten*

PFOA, Na-PFOA of K-PFOA komen niet voor in de Chemiekaarten, maar voor PFOA wordt er verwezen naar de Chemiekaarten voor APFO (Chemiekaarten).

APFO kwam in de editie van 1994/1995 voor het eerst voor in de Chemiekaarten. Als MAC-waarde werd 0,1 mg/m³ vermeld, conform de ACGIH TLV-waarde voor APFO. In 1996 werd hierbij een opmerking gemaakt dat de MAC-waarde verlaagd zou gaan worden naar 0,01 mg/m³ en een huidnotatie zou worden toegevoegd, wat vanaf 1997 ook terug te vinden is op de Chemiekaarten. Vanaf 2013 of 2014 (de Chemiekaart van 2013 kon niet achterhaald worden) werd de Duitse MAK-waarde van 0,005 mg/m³ vermeld.

3.1.6 *Grenswaarden voor de algemene bevolking*

Naast de grenswaarden voor werknemers zijn er ook grenswaarden afgeleid voor de algemene bevolking, inclusief voor voeding en drinkwater (EFSA 2008, Canada 2012, Danish 2015, US-EPA 2016, US-EPA 2016, Zeilmaker, Janssen et al. 2016). Deze grenswaarden worden in dit rapport niet nader beschreven. Voor een toelichting over de verschillen in grenswaarden voor de algemene bevolking wordt verwezen naar het RIVM rapport uit 2016 (Zeilmaker, Janssen et al. 2016).

Grenswaarden voor de algemene bevolking zijn in het algemeen lager dan die voor werknemers omdat bijvoorbeeld de blootstellingsduur per dag, de route van blootstelling (bijvoorbeeld via voedselinname) en de blootstellingsperiode (arbeidsleven versus totaal leven) afwijken. Daarnaast bevat de beroepsbevolking geen kinderen, gepensioneerden en ernstig zieken, waardoor de gebruikte correctiefactoren voor gevoelige groepen bij het afleiden van grenswaarden voor de algemene bevolking vaak groter zijn dan voor werknemers. Grenswaarden voor de algemene bevolking en grenswaarden voor werknemers kunnen dan ook niet één op één met elkaar worden vergeleken. Tabel 1 geeft een overzicht van grenswaarden voor de algemene bevolking zoals weergegeven in het RIVM-rapport (Zeilmaker, Janssen et al. 2016):

Tabel 1: Overzicht van grenswaarden voor de algemene bevolking (Zeilmaker, Janssen et al. 2016)

Instantie	Jaar	Duur	Grenswaarde		Kritisch effect	Soort
			In serum (ng mL ⁻¹)	Externe dosis (ng kg lg ⁻¹ dag ⁻¹)		
EFSA	2008	chronisch		1500	levereffecten	rat,
ECHA/RAC	2015		800		reproductie-effecten	muis
US EPA	2014	chronisch	142	20	levereffecten	rat
ATSDR	2015	semi-chronisch	173	20	levereffecten	aap
RIVM	2016	semi-chronisch	710	100	levereffecten	rat
		chronisch	89	12,5		

3.2 Overzicht classificatie

3.2.1 Europa

Een voorstel van Noorwegen voor geharmoniseerde classificatie van PFOA (en PFOA zouten *inclusief APFO, Na-PFOA en K-PFOA*) werd in 2006 ingediend en in oktober 2006 besproken in de TC C&L (Technical Committee on Classification and Labelling, werkgroep van de Europese Unie). Het Noorse voorstel werd overgenomen. Dit advies werd echter niet opgenomen in Annex I van DSD (67/548/EEC)(EEC 1967) omdat DSD in 2008 werd vervangen door CLP. Hierdoor werd een nieuw voorstel noodzakelijk.

Op voorstel van Noorwegen heeft RAC in 2011 geadviseerd over de classificatie van PFOA (ECHA 2011, ECHA 2011). Daarnaast was er een gelijk voorstel voor APFO *maar niet voor Na-PFOA en K-PFOA*. De Noorse voorstellen werden overgenomen door RAC. De volgende geharmoniseerde classificatie werd opgenomen in Annex VI van CLP:

Tox. 4	H302	(Schadelijk bij inslikken)
Eye Dam. 1	H318	(Veroorzaakt ernstig oogletsel)
Acute Tox. 4	H332	(Schadelijk bij inademing)
Carc. 2	H351	(Verdacht van het veroorzaken van kanker)
Repr. 1B	H360D	(Kan het ongeboren kind schaden)
Lact.	H362	(Kan schadelijk zijn via de borstvoeding)
STOT RE 1	H372	(Veroorzaakt schade aan organen) (lever)

Deze wijzigingen werden opgenomen in de 5^e Aanpassing aan de technische vooruitgang (ATP) (944/2013) (EU 2013) van 2 oktober 2013 en waren wettelijk bindend voor stoffen vanaf 1 december 2014 en voor mengsels vanaf 1 juni 2015.

3.2.2 Nederland

De subcommissie classificatie van carcinogene stoffen van de Gezondheidsraad heeft in 2013 de openbaar beschikbare gegevens van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA beoordeeld en heeft geconcludeerd dat er onvoldoende gegevens zijn om te beoordelen of de stoffen carcinogeen zijn (Gezondheidsraad 2013). De waargenomen toename van tumoren in de dierstudies die voor RAC en IARC (mede) aanleiding

waren voor classificaties werden door de Gezondheidsraad beoordeeld als niet of grotendeels niet relevant voor de mens. De geharmoniseerde classificatie van PFOA en APFO werden opgenomen in de SZW CMR lijsten in januari 2014 (Staatscourant 2014) op basis van de geharmoniseerde classificatie als "Ontwikkeling 2" (komt overeen met Repr. 1B) en als "Schadelijk via de borstvoeding".

3.2.3 *Duitsland*

In 2005 werd door de Duitse MAK-commissie een classificering afgeleid voor effecten op de reproductie en voor carcinogeniteit (DFG 2006). PFOA en zijn zouten werden geclassificeerd in zwangerschapsgroep C: "bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarden zijn geen effecten op de reproductie te verwachten". Voor carcinogeniteit werd PFOA geclassificeerd in categorie 4 (niet-genotoxische stof waarbij blootstelling onder de MAK-waarde verondersteld wordt geen bijdrage te leveren aan het kankerrisico voor de mens).

In 2011 bekeek de MAK-commissie de classificatie van PFOA voor effecten op de reproductie opnieuw. Hierbij werden ook toxicologische gegevens meegenomen die na 2005 beschikbaar zijn gekomen, bijvoorbeeld de studies van (Hinderliter, Han et al. 2006, Lau, Thibodeaux et al. 2006, Abbott, Wolf et al. 2007, White, Calafat et al. 2007, Wolf, Fenton et al. 2007). In de herziene beoordeling werd PFOA geclassificeerd in zwangerschapsgroep B: "bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarden zijn reprotoxische effecten niet uit te sluiten". De grenswaarde voor inhalatoire blootstelling zelf (0,005 mg/m³ inhaleerbaar chemische stof voor 8-uurs tijdgewogen gemiddelde; 0,04 mg/m³ voor kortdurende blootstelling) bleef ongewijzigd (DFG 2012).

3.2.4 *IARC*

In 2016 bracht IARC haar Monograph uit over PFOA (IARC 2016). De conclusie was ook in 2014 al gepubliceerd (Benbrahim-Tallaa, Lauby-Secretan et al. 2014). De conclusie van IARC was dat er beperkt bewijs is voor carcinogeniciteit uit zowel humane gegevens als uit proefdiergegevens. Op basis van drie epidemiologische studies (Steenland and Woskie 2012, Barry, Winquist et al. 2013, Vieira, Hoffman et al. 2013) concludeerde IARC dat er beperkt bewijs is voor een relatie tussen PFOA blootstelling en kanker van de testes en nieren in populaties van werknemers en hoog-blootgestelde omwonenden van twee PFOA fabrieken. Twee studies waarbij ratten via het voedsel werden blootgesteld en waarbij een relatie werd gevonden voor kanker van de testes (Leydig cellen), lever en alvleesklier (Biegel, Hurtt et al. 2001, Butenhoff, Kennedy et al. 2012) en twee initiatie-promotie studies in ratten en regenboogforellen (Abdellatif, Preat et al. 1990, Benninghoff, Orner et al. 2012) werden door IARC aangehaald als onderbouwing voor beperkt bewijs van carcinogeniciteit in proefdieren. PFOA werd geclassificeerd in categorie 2B "mogelijk carcinogeen voor de mens". Dit komt overeen met categorie 2 volgens de CLP criteria.

3.2.5 *Zelfclassificatie*

De huidige zelfclassificatie van PFOA van de gegevensverstrekkers wijkt volgens de ECHA inventarisatie voor veel producenten/importeurs af van de nu geldende geharmoniseerde classificatie. Bijna de helft van de meldingen (62 van 133) heeft geen classificatie als reproductietoxisch (Cat 1B) en carcinogeen (Cat 2) opgenomen. Dit beeld wordt bevestigd

in enkele recente Nederlandse VIBs. Ook in oudere EU VIBs werden classificaties voor reproductie toxiciteit en carcinogeniteit niet altijd toegepast. *De huidige zelfclassificatie van APFO wijkt voor 25 van de 150 gegevensverstrekkers af van de geharmoniseerde classificatie met betrekking tot de classificatie als carcinogeen (categorie 2) of reproductie toxiciteit (categorie 1B). De huidige zelfclassificatie van Na-PFOA is beperkt tot twee gegevensverstrekkers welke niet classificeren als carcinogeen of reproductietoxisch. De huidige zelfclassificatie van K-PFOA is beperkt tot één gegevensverstrekker welke niet classificeert als carcinogeen of reproductietoxisch.*

3.2.6 Chemiekaarten

PFOA, Na-PFOA of K-PFOA komen niet voor in de Chemiekaarten, maar voor PFOA wordt er verwezen naar de Chemiekaarten voor APFO. Ook zijn niet alle edities beschikbaar (Chemiekaarten).

APFO kwam in de editie van 1994/1995 voor het eerst voor in de Chemiekaarten. Tussen 2002 en 2006 (het exacte jaartal kon niet worden achterhaald) werd er bij de effecten van herhaalde/langdurige blootstelling toegevoegd dat APFO verschuivingen in de verhouding van geslachtshormonen kan veroorzaken, dat er aanwijzingen zijn dat APFO kankerverwekkend is, en dat er aanwijzingen zijn dat APFO de mannelijke vruchtbaarheid vermindert.

In de 27^e editie (2012) werden voor het eerst CLP-classificaties voor APFO opgenomen, namelijk H331 (giftig bij inademing), H302 (schadelijk bij inslikken), H319 (veroorzaakt ernstige oogirritatie), H335 (kan irritatie van de luchtwegen veroorzaken) en H315 (veroorzaakt huidirritatie). In de twee voorgaande edities van 2011 en 2010 werd voor CLP-classificatie verwezen naar het Veiligheidsinformatieblad. De Chemiekaart van 2013 kon niet achterhaald worden, maar in de editie van 2014 werd de vermelding toegevoegd dat APFO het ongeboren kind kan schaden en dat overdracht via moedermelk mogelijk is. Hierbij werd in een voetnoot opgenomen dat aanvullende registratie van toepassing is volgens het Arbeidsomstandighedenbesluit en dat blootstelling van (zwangere) vrouwen voorkomen dient te worden. De CLP classificatie werd, conform de geharmoniseerde classificatie (zie paragraaf 3.2.1), in 2013 of 2014 aangepast naar H351 (verdacht van het veroorzaken van kanker), H360D (kan het ongeboren kind schaden), H362 (kan schadelijk zijn via de borstvoeding), H372 (veroorzaakt schade aan organen (lever)), H302 (schadelijk bij inslikken), H332 (schadelijk bij inademing), en H318 (veroorzaakt ernstig oogletsel). Het is niet bekend op basis van welke bronnen de Chemiekaarten in de loop van de jaren zijn aangepast.

3.2.7 Veiligheidsinformatiebladen (VIBs)

Enkele VIBs voor PFOA zijn gevonden, daterend tussen 1999 en 2015 (Veiligheidsinformatieblad A t/m G). Met uitzondering van twee recente VIBs uit 2015 (Veiligheidsinformatieblad E, Veiligheidsinformatieblad F), geven de documenten aan dat er over de toxiciteit van PFOA nog weinig bekend is. Ontwikkelingstoxiciteit en gegevens over carcinogeniteit worden alleen genoemd in de twee recente VIBs uit 2015; in één daarvan (Veiligheidsinformatieblad F) worden ook de de CLP-classificatie, IARC-classificatie en MAK-waarde genoemd.

De gevonden VIBs voor APFO geven een vergelijkbaar beeld (Veiligheidsinformatieblad H t/m N). Er werden VIBs gevonden daterend

tussen 1998 en 2015. De VIBs bevatten weinig gegevens over specifieke toxiciteit, maar de meesten bevatten wel aanbevelingen om de blootstelling te reduceren (lokale ventilatie, adembescherming, beschermende kleding, handschoenen en oogbescherming). De meer recente VIBs uit 2013, 2014 en 2015 vermelden ook de CLP-classificatie. Voor Na-PFOA (Veiligheidsinformatieblad O t/m R) en K-PFOA (Veiligheidsinformatieblad S, T, U) was de toxicologische informatie op de gevonden VIBs beperkt tot irritatie van de ogen, mond, huid en luchtwegen.

3.3 Tijdslijn

De tijdslijn voor PFOA is opgesteld om een duidelijk overzicht te geven wanneer welke gegevens openbaar beschikbaar waren. Het jaartal staat dus voor het moment van openbare bekendmaking van de informatie (dat kan afwijken van het moment van bekendheid van de informatie in vertrouwelijke bronnen, omdat in een aantal publicaties studies werden beschreven die op een eerder tijdstip waren uitgevoerd maar toen niet gepubliceerd waren). Daarnaast zijn de momenten van voorstellen of vaststellen van grenswaarden en classificaties weergegeven. De tijdslijn beschrijft alleen de toxicologische informatie die relevant wordt geacht voor de kennis over de kritische effecten van PFOA voor de afleiding van grenswaarden en/of classificatie.

Griffith en Long publiceerden in 1980 een overzicht van de resultaten van een aantal acute en (sub)chronische toxiciteitsstudies en mutageniteitstesten (Griffith and Long 1980). Volgens dit overzicht is PFOA niet mutageen, niet irriterend voor de huid, en mild irriterend voor de ogen. In de subchronische en chronische studies met ratten bleek de lever het primaire doelorgaan en mannelijke ratten bleken gevoeliger dan vrouwelijke. In een 90-dagen orale studie onder Resusapen bleken het maagdarmkanaal en het immuunsysteem (fagocyten) de meest gevoelige organen en werd geen verschil in gevoeligheid tussen mannetjes en vrouwtjes waargenomen. In deze studies werd nog niet gekeken naar ontwikkelingstoxiciteit.

In 1980 kwamen ook de eerste aanwijzingen openbaar dat APFO een lange halfwaardetijd heeft in de mens, via een studie onder werknemers van een APFO-fabriek (Ubel, Sorenson et al. 1980). De originele studie kon niet worden achterhaald, maar volgens de ACGIH was de halfwaardetijd in deze studie langer dan 1 à 2 jaar (ACGIH 2007).

In 1984 werden voor het eerst gegevens over ontwikkelingstoxiciteit van APFO gepubliceerd in de openbare literatuur (Staples, Burgess et al. 1984). Deze studie werd uitgevoerd door Haskell Laboratory for Toxicology and Industrial Medicine in opdracht van Dupont in Delaware, nadat door 3M Company, de producent van wie Dupont APFO inkocht, melding was gemaakt bij de US EPA van effecten op de ogen in foetussen van ratten die oraal waren blootgesteld. Op basis van de eerste studie door 3M Company werden werknemers tijdelijk overgeplaatst naar andere afdelingen zoals hieronder beschreven in de paragraaf over de rechtszaken. Het doel van de studie was te onderzoeken of APFO deze effecten ook kon veroorzaken bij inhalatoire blootstelling en of hierbij een veilige grenswaarde kon worden vastgesteld voor de werkplek. Zwangere ratten werden daartoe

blootgesteld via inhalatie, of oraal (100 mg/kg/dag). In de hoogste doseringsgroepen van de inhalatiestudie (10 en 25 mg/m³) vertoonden de moederdieren toxische effecten waaronder verminderde voedselconsumptie en verhoogd gewicht van de lever. Er werden geen teratogene effecten gevonden (geen afbrekingen van de zwangerschap of doodgeboren pups). Wel was het gemiddeld gewicht van de foetussen en pups lager in de hoogste doseringsgroep, wat werd toegeschreven aan de verminderde voedselopname van de moederdieren omdat de controlegroep met dezelfde voedselinname hetzelfde effect vertoonde. Effecten op de ogen of andere geboortefwijkingen van de foetussen of pups werden niet gevonden in de inhalatiestudie of in de orale studie door Haskell Laboratory. De conclusie van de auteurs was dat APFO niet reprotoxisch was en de werkneemsters mochten op vrijwillige basis weer terugkeren naar hun oude werkplek.

Vanaf de jaren 90 werd er meer aandacht besteed aan de carcinogeniciteit van PFOA. Initiatie-promotiestudies (Abdellatif, Preat et al. 1990, Nilsson, Beije et al. 1991) en twee carcinogeniteitsstudies in ratten ((Biegel, Hurtt et al. 2001); en een vertrouwelijke studie samengevat in (Cook, Murray et al. 1992), volledige data gepubliceerd in (Butenhoff, Kennedy et al. 2012)) wezen uit dat PFOA tumoren veroorzaakte in de lever, testes (Leydig cellen) en alveesklieer. In een retrospectief onderzoek naar mortaliteit onder werknemers die tussen 1947 en 1983 werkten bij een fabriek die PFOA produceerde, werd een verhoogd aantal sterfgevallen aan prostaatkanker gevonden bij werknemers die 10 jaar waren blootgesteld (Gilliland and Mandel 1993). Het mechanisme van tumorinductie in de lever bij knaagdieren bleek mede gerelateerd aan de activatie van de peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptor-alpha (PPAR- α), een receptor die betrokken is bij de celdifferentiatie, onwikkeling en metabolisme (Nilsson, Beije et al. 1991, Biegel, Hurtt et al. 2001). Op basis van een studie in apen, waarbij geen activatie van de PPAR- α receptor werd waargenomen, werd dit mechanisme minder relevant geacht voor mensen (Butenhoff, Costa et al. 2002). Dit beeld werd bevestigd in latere studies (Nakamura, Ito et al. 2009, Elcombe, Elcombe et al. 2010).

In 2012 werden twee carcinogeniteitsstudies gepubliceerd, één in regenboogforellen, en één in ratten, die aantoonde dat PFOA de incidentie van levertumoren in forellen en tumoren in de testes bij ratten verhoogde (Benninghoff, Orner et al. 2012, Butenhoff, Kennedy et al. 2012). De studie in ratten was een publicatie van een vertrouwelijke studie, die uitgevoerd was in 1981-1983 en waarvan enkele resultaten al waren gepubliceerd in (Cook, Murray et al. 1992). Deze studies werden later, samen met de eerdere studies naar inductie van lever- en testistumoren in ratten (Abdellatif, Preat et al. 1990, Biegel, Hurtt et al. 2001) als sleutelstudies gebruikt in de classificatie van de IARC in 2014.

Vanaf het jaar 2000 verschenen er studies die zich specifiek richtten op mogelijke immunotoxiciteit van PFOA. In 2000, 2001 en 2002 verschenen een aantal studies naar immunotoxiciteit in muizen, waarbij reversibele effecten op de thymus, milt en lymfocyten werden gevonden (Yang, Xie et al. 2000, Yang, Xie et al. 2001, Yang, Xie et al. 2002). De effecten waren deels afhankelijk van activatie van de PPAR- α receptor, deels ook niet (Yang, Xie et al. 2002). Latere studies vonden

vergelijkbare resultaten (zie tabel 8 Appendix 9.5). Naast studies met orale blootstelling was er ook een studie met huidblootstelling beschikbaar; in muizen verhoogde huidblootstelling aan PFOA de allergische respons op een standaard allergeen (Fairley, Purdy et al. 2007). In 2009, 2012 en 2014 verschenen er reviews over de immunotoxiciteit van PFOA, die concludeerden dat er aanwijzingen zijn voor immunotoxiciteit, maar dat het mechanisme en de rol van de PPAR- α receptor daarin nog nader onderzocht moet worden (DeWitt, Shnyra et al. 2009, DeWitt, Peden-Adams et al. 2012, Corsini, Luebke et al. 2014). Ook voor de rol van de PPAR- α receptor met betrekking tot levereffecten kwamen er na 2008 meer gegevens beschikbaar via mechanistische studies, bijvoorbeeld studies met muizen waarbij de activatie van de PPAR- α receptor genetisch was uitgeschakeld (zie tabel 5 Appendix 9.5 Repeated dose studies). Een aantal van deze studies liet zien dat ook andere receptoren dan PPAR- α betrokken zijn bij de inductie van de schadelijke effecten (Botelho, Saghafian et al. 2015, Filgo, Quist et al. 2015).

In 2012 werd een epidemiologische studie gepubliceerd, waarin effecten op de immuunrespons werden aangetoond in kinderen van een geboortecohort op de Faroer eilanden (Grandjean, Andersen et al. 2012). Concentraties van PFOA en andere perfluorverbindingen werden gemeten in het serum van de moeder tijdens de 32^e week van de zwangerschap, en in het serum van de kinderen op 5-jarige leeftijd. Verhoogde serumconcentraties van diverse perfluorverbindingen, waaronder PFOA, in het serum van de kinderen (en in mindere mate ook in het serum van de moeders) bleken geassocieerd met een verminderde antilichaamproductie na vaccinatie tegen tetanus en difterie op 5- en 7-jarige leeftijd. Dit beeld werd later bevestigd in een studie met volwassen vrijwilligers die een herhaalde vaccinatie tegen tetanus en difterie kregen (Kielsen, Shamim et al. 2016). In de vrijwilligers werd naast de antilichaamproductie ook de concentratie aan perfluorverbindingen in het bloed gemeten. Ook in deze studie wezen de resultaten op een lagere vaccinatierespons bij een hogere serumconcentratie van perfluorverbindingen. Mede naar aanleiding van de studie van Grandjean et al., concludeerde de Gezondheidsraad in haar rapport "Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen" dat er een waarschijnlijk verband is tussen prenatale blootstelling aan perfluorverbindingen en een verminderde immuunrespons (Gezondheidsraad 2014).

In 2006 verscheen een studie naar ontwikkelingstoxiciteit in muizen (Lau, Thibodeaux et al. 2006) die een dosis-respons relatie aantoonde voor effecten in de moederdieren en foetussen. De resultaten van deze studie wezen op ernstiger effecten vergeleken met eerdere gegevens uit ontwikkelingstoxiciteitsstudies in ratten. Dit werd volgens de auteurs veroorzaakt door verschillen in kinetiek tussen muizen en ratten. Hierna volgden meer studies naar ontwikkelingstoxiciteit in muizen, onder andere door (Abbott, Wolf et al. 2007, White, Calafat et al. 2007, Wolf, Fenton et al. 2007, White, Kato et al. 2009, Yang, Tan et al. 2009, Yahia, El-Nasser et al. 2010), die vergelijkbare effecten lieten zien. De gegevens uit deze studies werden door de MAK-commissie in 2011 (onder andere) gebruikt in de onderbouwing van haar herziene classificatie in zwangerschapsgroep B (zie paragraaf 3.2.3). Effecten op de melkklieren/borstklieren in muizen bij lage doseringen werden

gerapporteerd vanaf 2009 (Yang, Tan et al. 2009, Zhao, Tan et al. 2010, Macon, Villanueva et al. 2011, White, Stanko et al. 2011). Deze studies in muizen waren ook belangrijk voor de geharmoniseerde classificatie van PFOA voor ontwikkelingstoxiciteit (categorie 1B) en effecten op of via lactatie (met name de studie van (White, Kato et al. 2009)). Tussen 2011 en 2016 werden meerdere ontwikkelingstoxiciteitsstudies uitgevoerd waarbij lagere doseringen werden gebruikt (zie tabel 7 appendix 9.5). Deze studies vonden veelal vergelijkbare effecten zoals een verminderd lichaamsgewicht en effecten op de borstklieren, maar ook effecten op de mannelijke reproductie (Liu, Yang et al. 2015) en op de luchtwegen (Ryu, Jha et al. 2014).

Er lopen en liepen in de Verenigde Staten meerdere rechtszaken over besmetting van mens en milieu met PFOA. De eerste rechtszaak begon in 1999 en betrof de besmetting van het milieu op de boerderij van de familie Tennant door een nabij gelegen stort van Dupont met onder andere PFOA. Tijdens dit proces werd Dupont verplicht alle informatie te verstrekken aan de advocaat (Rob Bilott) van de familie Tennant. In maart 2001, stuurde Bilott een verzoek tot onmiddellijke actie naar de Amerikaanse overheid. Dit verzoek bevatte verschillende bijlagen uit de documentatie over PFOA verkregen van Dupont. Ook daarna zijn er meerdere rechtszaken gestart vanuit de bevolking en de overheid waarvan de correspondentie gedeeltelijk terug te vinden is op het internet. Een overzicht van de ontwikkelingen rond PFOA in Amerika is te lezen in een artikel in de New York Times (<http://www.nytimes.com/2016/01/10/magazine/the-lawyer-who-became-duponts-worst-nightmare.html>). Het volledig ontsluiten van alle informatie uit deze rechtszaken is niet mogelijk binnen deze onderzoeksvraag. Daarom is alleen beperkte informatie opgenomen die betrekking heeft op de beschikbaarheid van toxicologische informatie gebaseerd op een aantal beschikbare overzichtsartikelen zoals deze hierboven maar ook <http://www.fluoridealert.org/wp-content/pesticides/effect.pfos.classaction.htm> en <http://www.ewg.org/news/testimony-official-correspondence/beyond-dupont%E2%80%99s-game-face-federal-teflon-chemical-inquiry-lie>. Deze informatie is niet opgenomen in de tijdlijn omdat niet eenduidig kan worden vastgesteld wanneer deze informatie als openbaar beschikbaar kan worden beschouwd. Wel kan worden gesteld dat deze informatie niet eerder dan in 2001 openbaar beschikbaar was.

Uit de beschikbare interne documenten van Dupont blijkt dat in 1961 een acute orale LD₅₀ waarde in de rat werd gevonden van 570 mg/kg lg. Leververgroting werd gevonden bij 200 mg/kg lg en hoger en mogelijke eerste aanwijzingen hiervoor vanaf 1.5 mg/kg lg (Arenson, 1961). In 1962 werden in een studie met herhaalde orale dosering (10 dagen) in ratten effecten inclusief leververgroting gevonden (Schepers, 1962). In een document uit 1978 werd een mogelijke relatie tussen PFOA blootstelling en levereffecten bij werknemers gevonden gebaseerd op een iets verhoogde waarde in een leverfunctie test (Bower, 1978). In een document van Dupont uit 1981 werd een intern communicatieplan voorgelegd over de mogelijke ontwikkelingstoxiciteit van PFOA. Gebaseerd op de resultaten van een orale voorbereidende ontwikkelingstoxiciteitstudie in de rat uitgevoerd door 3M, werden werkneemsters in afdeling met mogelijke blootstelling aan PFOA tijdelijk

overgeplaatst (Dupont, 1981). Hier werd in 1984 melding van gemaakt in een openbare publicatie over ontwikkelingstoxiciteit (Staples, Burgess et al. 1984). Het is echter onduidelijk wanneer deze informatie via de verschillende rechtszaken openbaar is geworden. Daarom is dit niet opgenomen in de tijdlijn.

In November 2002 publiceerde het Amerikaanse "Office of Pollution Prevention and Toxics (OPPT)", onderdeel van Unites States Environmental Protection Agency (US EPA) het document Revised Draft Hazard Assessment of Perfluorooctanoic Acid and Its Salts (US-EPA 2002). Deze publicatie betrof een herziene versie van de voorlopige Draft Hazard Assessment of Perfluorooctanoic Acid and Its Salts die enkele maanden eerder (april 2002) al was opgesteld. Aanleiding voor het updaten van de draft hazard assessment was een memorandum dat op 27 september 2002 werd uitgevaardigd door de directie van de OPPT, waarin gesteld werd dat OPPT een priority review zou uitvoeren om te beoordelen of US EPA het aanleveren van gevaars- en blootstellingsgegevens van PFOA verplicht mag stellen onder de voorwaarden van de Toxic Substances Control Act (TSCA), Sectie 4(f). Dit heeft waarschijnlijk te maken met de rechtszaak welke hierboven is beschreven. In het rapport worden ook gegevens gepubliceerd van niet eerder openbaar gemaakte studies, zoals meer epidemiologische gegevens over halfwaardetijden in serum van werknemers, levertoxiciteit in apen, en ontwikkelingstoxiciteit in een twee-generatiestudie met ratten.

In vervolg op de hazard assessment voerde de OPPT een (voorlopige) risicobeoordeling uit, welke in april 2003 werd gepubliceerd als *Preliminary risk assessment of the developmental toxicity associated with exposure to perfluorooctanoic acid and its salts (US-EPA 2003)*. Het uitgangspunt van de voorlopige risicobeoordeling door OPPT was ontwikkelingstoxiciteit (prenataal en postnataal) in een twee-generatiestudie in ratten (vertrouwelijke studie York 2002; geciteerd in (US-EPA 2002)) die een lager geboortegewicht, verminderde overlevingskansen en vertraagde sexuele ontwikkeling liet zien, en op skeletafwijkingen in konijnen (vertrouwelijke studie Gortner, 1982; geciteerd in (US-EPA 2003)). De resultaten van de studie van York et al werden later gepubliceerd (Butenhoff, Kennedy et al. 2004).

Op basis van de tot dan toe bekende gegevens over levertoxiciteit en ontwikkelingstoxiciteit leidde de MAK-commissie in 2005 een grenswaarde af van 0,005 mg/m³ (inhaleerbare fractie). Daarbij werd een huidnotatie afgegeven en een classificatie voor ontwikkelingstoxiciteit (Groep C: bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarden zijn geen effecten op de reproductie te verwachten) (DFG 2006). Een grenswaarde voor biologische monitoring (BAT-waarde) werd een jaar later, in 2006, gepubliceerd (Rettenmeier 2007).

In 2005 werd ook het "C8 Health Project" gestart, dat geleid heeft tot een stroom aan epidemiologische studies onder werknemers en omwonenden van fluorochemicaliënfabrieken (<http://www.c8sciencepanel.org/c8health.html>). De tot dan toe beschikbare gegevens over werknemerspopulaties waren, met uitzondering van enkele studies in de jaren '90 (Gilliland and Mandel

1993, Gilliland and Mandel 1996) vooral van de industrie afkomstig (Olsen, Gilliland et al. 1998, Olsen, Burris et al. 2000, Olsen, Burris et al. 2003, Olsen, Burlew et al. 2004). Onder leiding van epidemiologen (het C8 Science Panel) werd onderzoek gedaan naar mogelijke verbanden tussen blootstelling aan PFOA en gezondheidseffecten. Voor een aantal gezondheidseffecten werden associaties met PFOA-blootstelling gevonden: hoge cholesterol, darmontsteking (ulceratieve colitis), schildklierziekte, kanker aan de testes en de nieren, en hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap. Voor andere onderzochte gezondheidseffecten (geboortefwijkingen, miskramen, vroeggeboorte of een laag geboortegewicht, diabetes, hart- en vaatziekten, beroerte, asthma of chronische bronchitis, ontwikkelingsstoornissen, infectieziekten, de ziekte van Parkinson, arthrititis, lever- of nierziekten) kon een associatie met blootstelling aan PFOA niet worden vastgesteld. Daarnaast werd in een latere review door US-EPA geconcludeerd dat er een positieve associatie was tussen serumconcentraties van PFOA en een verhoogde concentratie van leverenzymen. Dit was gebaseerd op gegevens uit epidemiologische studies onder werknemers (Olsen, Burris et al. 2000, Olsen, Burris et al. 2003, Sakr, Kreckmann et al. 2007, Sakr, Leonard et al. 2007, Costa, Sartori et al. 2009) en bewoners van een district met hoge blootstelling via drinkwater (US-EPA 2016).

In 2008 publiceerde de OECD een high production volume samenvatting voor PFOA en APFO. Het document van deze werkgroep, waarin een groot aantal landen samenwerkt bij de beoordeling van de effecten van stoffen, bevat een samenvatting van literatuurgegevens over blootstelling en effecten voor mens en milieu en doet aanbevelingen over de verdere behandeling van de stof binnen het OECD werkprogramma. Voor PFOA en APFO werd geconcludeerd dat verdere blootstellings- en risicobeoordeling nodig was, omdat er aanwijzingen waren voor mogelijke schade aan de gezondheid (irritatie van de ogen, subchronische toxiciteit, mogelijke carcinogeniteit en ontwikkelingstoxiciteit) en persistentie in het milieu (OECD 2008).

In de periode 2013-2015 werden er meerdere acties genomen wat betreft de classificatie van PFOA (zie hoofdstuk 3.2). In 2013 werd PFOA geclassificeerd onder CLP en beoordeelde de Nederlandse Gezondheidsraad de mogelijke kankerverwekkende eigenschappen (ECHA 2011, ECHA 2011, Gezondheidsraad 2013). De stof is in 2013 opgenomen in de Europese kandidaatslijst met zeer zorgwekkende stoffen vanwege de zorg voor zijn effecten op de voortplanting en zijn zogenaamde PBT-eigenschappen (persistente, bioaccumulerende én toxische stof) (ECHA 2013). Daarnaast is een vergaande restrictie van PFOA en gerelateerde stoffen voorgesteld onder REACH. ECHA (European Chemical Agency) heeft positief geadviseerd maar het voorstel is nog niet opgenomen in Annex XVII van REACH. Hiervoor is een DNEL voor werknemers afgeleid, gebaseerd op ontwikkelingstoxiciteit (ECHA 2015).

Tabel 2: Tijdslijn voor PFOA en zijn zouten van openbare toxicologische informatie (normaal lettertype) en vaststellen grenswaarden en classificatie en labelling (**vet lettertype**).

Jaar Toxicologische bevindingen of grenswaarden / classificaties

1980 Eerste openbare studie verschijnt met gegevens over acute en subchronische toxiciteit na voornamelijk orale blootstelling (en één inhalatoire studie) in ratten en apen (Griffith and Long 1980). Effecten op de lever, maagdarmkanaal en het immuunsysteem werden gevonden.

Eerste aanwijzingen voor een lange halfwaardetijd in de mens (Ubel, Sorenson et al. 1980).

1984 Openbare studie naar ontwikkelingstoxiciteit na orale en inhalatoire blootstelling van het moederdier (Staples, Burgess et al. 1984). Geen effecten op teratogeniteit of geboorteafwijkingen. Verminderd gewicht van de fetussen en pups, waarschijnlijk veroorzaakt door verminderde voedselinname moederdier. Conclusie: niet reprotoxisch.

1985 Openbare dermale toxiciteitsstudie. Ook hier wordt vermindering van het lichaamsgewicht en vergroting van de lever waargenomen (Kennedy 1985).

1986 In een studie met inhalatoire blootstelling wordt ook vermindering van het lichaamsgewicht en vergroting van de lever waargenomen; NOEL 1 mg/m³ (Kennedy, Hall et al. 1986).

Een andere studie bevestigt dat er een significant verschil is in excretie tussen vrouwtjes (snelle uitscheiding) en mannetjes (langzame uitscheiding) ratten (Kojo, Hanhijarvi et al. 1986), wat van belang is voor de interpretatie van resultaten van dierproeven met PFOA in ratten.

De Amerikaanse ACGIH leidt een threshold limit value-time weighted average (TLV-TWA) voor APFO af van 0,1 mg/m³, met huidnotatie (ACGIH 2007).

1989 Effecten van PFOA op de lever blijken gerelateerd aan hormonen testosteron en estradiol (Kawashima, Uy-Yu et al. 1989, Kawashima, Uy-Yu et al. 1989).

1991 Eerste openbare studies die aanwijzingen geven dat PFOA de inductie van levertumoren in ratten promoot, in een initiatie-selectie-promotie protocol met blootstelling aan PFOA via de voeding (Abdellatif, Preat et al. 1990, Nilsson, Beije et al. 1991).

1992 De inleiding van een openbare studie naar mechanismen van Leydig cel-tumoren in ratten beschrijft een dosisafhankelijke toename van Leydig cel-tumoren in een 2-jarige orale studie in ratten, gerapporteerd in een vertrouwelijke studie (Cook, Murray et al. 1992). De details van de openbare studie zullen in 2012 gepubliceerd worden.

Nederlandse grenswaarde (MAC-waarde) voor APFO van 0.1 mg/m³ wordt vastgesteld (SZW-arbeidsinspectie 1992).

1993 In een retrospectief cohort wordt bij werknemers die 10 jaar aan PFOA waren blootgesteld een verhoogd aantal sterfgevallen aan prostaatkanker gevonden (Gilliland and Mandel 1993)

1994 APFO wordt opgenomen in de Chemiekaarten, editie 1994/1995, met vermelding van een MAC-waarde van 0,1 mg/m³

De ACGIH verlaagt de grenswaarde voor APFO van 0,1 mg/m³ naar 0,01 mg/m³ (ACGIH 2007)

1996 Openbare studie beschrijft concentraties van PFOA in serum van werknemers (Gilliland and Mandel 1996).

Nederlandse grenswaarde voor APFO van 0.1 mg/m³ wordt gewijzigd naar 0.01 mg/m³ (SZW-arbeidsinspectie 1996).

1997 Op de Chemiekaart van APFO wordt de verlaagde MAC-waarde van 0,01 mg/m³ vermeld en de huidnotatie toegevoegd

2000 Eerste openbare studies specifiek gericht op immunotoxiciteit van PFOA: blootstelling van muizen via de voeding laat effecten zien op de thymus en milt en effecten op het aantal en de differentiatie van lymfocyten (Yang, Xie et al. 2000).

2001 Chronische studie in ratten toont de ontwikkeling van tumoren in de lever, testes (Leydig cellen) en alvleesklier na blootstelling via voeding (Biegel, Hurtt et al. 2001). Deze resultaten zullen in latere studies herhaaldelijk bevestigd worden.

2002 Studie met herhaalde orale blootstelling in apen vindt effecten op de lever zonder activatie van de PPAR α -receptor (Butenhoff, Costa et al. 2002).

US EPA publiceert een *draft risk assessment*, waarin verschillende toxiciteitsgegevens uit industriële studies beschreven worden die tot dan toe niet openbaar beschikbaar waren, waaronder een tweegeneratiestudie in ratten die effecten op postnatale ontwikkeling laat zien en gegevens over concentraties en halfwaardetijden van PFOA in het serum van werknemers (US-EPA 2002).

2003 US EPA publiceert een *preliminary risk assessment*, met ontwikkelingstoxiciteit als uitgangspunt. Hierbij worden prenatale effecten in konijnen beschreven die nog niet eerder openbaar waren (Gortner, 1982; geciteerd in (US-EPA 2003))

2004 Orale studie (13-weeken blootstelling via voedsel) in ratten vindt een NOEL voor reversibele levereffecten van 10 ppm (0,64 mg/kg) (Perkins, Butenhoff et al. 2004). Gegevens van deze studie worden in 2005 door de MAK-commissie gebruikt in de onderbouwing van hun grenswaarde.

2005 Het "C8 Health Project" (<http://www.c8sciencepanel.org/c8health.html>) gaat van start.

De Duitse MAK-commissie leidt een grenswaarde af voor PFOA en zijn zouten voor blootstelling op de werkplek: 0,005 mg/m³ (inhaleerbare stoffractie) voor een 8-uurs tijdgewogen gemiddelde; 0,04 mg/m³ voor kortdurende blootstelling. Bij de grenswaarde hoort ook een huidnotatie. Voor ontwikkelingstoxiciteit classificeert de MAK PFOA en zijn zouten in groep C: "bij blootstelling onder de grenswaarden zijn geen effecten op de reproductie te verwachten" (DFG 2006).

2006 Vergelijking van orale en inhalatoire data toont aan dat de kinetiek van PFOA in plasma in zowel mannelijke als vrouwelijke ratten overeenkomt tussen inhalatoire blootstelling en orale blootstelling. Serumconcentraties na orale blootstelling kunnen volgens de auteurs dus gebruikt worden voor route-to-route extrapolatie (Hinderliter, Han et al. 2006).

Een ontwikkelingstoxiciteitsstudie in muizen laat een sterker effect zien op ontwikkelingstoxiciteit dan eerdere studies in ratten; volgens de auteurs komt dit door verschillen in metabolisme tussen muizen en ratten (Lau, Thibodeaux et al. 2006).

Op de Nederlandse Chemiekaart voor APFO wordt vermeld dat APFO mogelijk kankerverwekkend is en effecten op de mannelijke vruchtbaarheid verlaagt

De Duitse MAK leidt een grenswaarde af voor biologische monitoring van 5 mg/L in serum (BAT-Waarde) voor PFOA en zijn zouten (Rettenmeier 2007).

De Nederlandse SER brengt een advies uit om de Duitse MAK-waarden voor PFOA over te nemen. Wegens gebrek aan goed gevalideerde meetmethoden wordt er geen wettelijke grenswaarde voor PFOA opgenomen (SER 2006).

2007 Studie in muizen wijst op effecten op de immuunrespons tegen standaard allergenen na dermale blootstelling aan PFOA (Fairley, Purdy et al. 2007).

Bij de invoering van het nieuwe grenswaardenstelsel komt de Nederlandse grenswaarde (MAC-waarde) van APFO te vervallen.

2008 Genetische expressie duidt erop dat een deel van de toxische respons op PFOA niet aan PPAR α gerelateerd is (Rosen, Abbott et al. 2008).

OECD stelt in haar High Production Volume document dat meer uitgebreide risicobeoordeling van PFOA nodig is voor zowel humane gezondheid als milieu (OECD 2008).

2009 Studies in muizen laten zien dat vertraagde ontwikkeling van de borstklieren wordt gevonden na blootstelling uitsluitend via de moedermelk (White, Kato et al. 2009) en na blootstelling tijdens de pre-puberteit (Yang, Tan et al. 2009).

Review concludeert dat in een toenemend aantal studies wordt gevonden dat PFOA effecten op het immuunsysteem heeft, ook in PPAR-knockout muizen (DeWitt, Shnyra et al. 2009).

2011 Ontwikkelingstoxiciteitsstudie toont effecten op de melkklieren bij lagere doseringen dan waarbij levertoxiciteit optreedt (Macon, Villanueva et al. 2011).

C8 Health Project concludeert dat blootstelling aan PFOA geassocieerd is met hoge bloeddruk tijdens de zwangerschap.

De Duitse MAK commissie herevalueert haar classificatie voor ontwikkelingstoxiciteit. Op basis van onder andere de studie van Lau et al (2006) wordt PFOA nu geclassificeerd in groep B: "bij blootstelling onder de grenswaarden zijn reprotoxische effecten niet uit te sluiten". De grenswaarde zelf (0,005 mg/m³) blijft ongewijzigd (DFG 2012).

2012 Dermale absorptiestudie in muizen: PFOA wordt geabsorbeerd na dermale blootstelling en is terug te vinden in serum (Franko, Meade et al. 2012).

Carcinogeniteitsstudies in de regenboogforel (Benninghoff, Orner et al. 2012) en de rat (Butenhoff, Kennedy et al. 2012) laten een toename van tumoren zien in de lever en de testis. De studie in ratten was al eerder als vertrouwelijk rapport gepubliceerd en een deel van de resultaten was al openbaar gemaakt (Cook, Murray et al. 1992); nu komt de gehele studie openbaar.

C8 Health Project concludeert dat blootstelling aan PFOA geassocieerd is met kanker van de testis en nieren (maar niet met andere vormen van kanker), schildklierziekte, en ulceratieve colitis.

Epidemiologische studie vindt een waarschijnlijke associatie tussen pre- en postnatale blootstelling aan PFOA en een verminderde immuunrespons (aanmaak van antilichamen) na vaccinatie (Grandjean, Andersen et al. 2012).

2013 De Nederlandse Gezondheidsraad concludeert dat er onvoldoende bruikbare gegevens zijn om de carcinogeniteit van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA te beoordelen (Gezondheidsraad 2013).

PFOA en APFO worden geclassificeerd onder CLP als Carc. 2 (Verdacht van het veroorzaken van kanker) en Repr. 1B (Kan het ongeboren kind schaden). Deze classificatie is bindend binnen de EU.

PFOA en APFO worden opgenomen in de Europese kandidaatslijst met zeer zorgwekkende stoffen vanwege de zorg voor zijn effecten op de voortplanting en zijn zogenaamde PBT-eigenschappen (persistente, bioaccumulerende én toxische stof).

2014 IARC classificeert PFOA als 2B: mogelijk carcinogeen voor de mens (Benbrahim-Tallaa, Lauby-Secretan et al. 2014).

2015 Meer aanwijzingen voor PPAR-a onafhankelijke mechanismen voor levertoxiciteit worden gevonden, vooral bij lage doseringen (Filgo, Quist et al. 2015, Quist, Filgo et al. 2015).

Een orale studie in muizen vindt effecten op de mannelijke reproductie in de testis (Liu, Yang et al. 2015).

ATSDR publiceert een *Toxicological Profile* voor perfluoroalkyls, waaronder PFOA (ATSDR 2015)

Restrictievoorstel onder REACH voor onder andere PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA. De RAC leidt een werknemers-DNEL af voor serumconcentratie van 1600 ng/mL, gebaseerd op ontwikkelingstoxiciteit (ECHA 2015).

2016 RIVM publiceert een risicoschatting van blootstelling aan PFOA voor omwonenden van de Dupont fabriek in Dordrecht (Zeilmaker, Janssen et al. 2016).

IARC publiceert Monograph met de onderbouwing van de classificatie van PFOA in categorie 2B (mogelijk carcinogeen voor de mens), waarmee een meer uitgebreide toelichting beschikbaar komt van de classificatie uit 2014 (IARC 2016).

Tussen 2013 en 2016 wordt de geharmoniseerde CLP-classificatie aan de Chemiekaart voor APFO toegevoegd. Ook wordt vermeld dat APFO effecten kan hebben bij blootstelling via de moedermelk, en dat blootstelling van (zwangere) vrouwen vermeden moet worden. De grenswaarde wordt gewijzigd in 0,005 mg/m³, conform de Duitse MAK-waarde voor PFOA.

4 Resultaten DMAC

In de volgende paragrafen worden overzichten gepresenteerd van afleidingen van grenswaarden, de classificatie binnen Europa en wordt een tijdelijk gepresenteerd. Een overzicht van toxicologische studies van DMAC wordt gegeven in bijlage 9.6. *Voor DMAC is zowel blootstelling via de lucht als via contact met de huid belangrijk.* Blootstelling (dosering) via de lucht wordt weergegeven als concentratie zoals opgenomen in het oorspronkelijk rapport of beoordeling. De eenheid ppm (parts per million) is gelijk aan ml/m^3 en 1 ppm komt overeen met $3,6 \text{ mg/m}^3$, bij 20°C en $101,3 \text{ kPa}$.

4.1 Overzicht grenswaarden

4.1.1 ACGIH TLV-TWA

In 1961 werd een grenswaarde TLV-TWA van 10 ppm (36 mg/m^3) door de ACGIH voorgesteld. In het daaropvolgende jaar kwam een toevoeging met 'skin', waarna de waarde inclusief de huidnotatie in 1963 werd vastgesteld door ACGIH (ACGIH 2001). De huidnotatie houdt in dat blootstelling via de huid in belangrijke mate bijdraagt aan de opname van de stof. De waarde en de huidnotatie zijn opgenomen in een overzicht van TLV-TWA waarden door (Stokinger and et al. 1963), maar de oorspronkelijke ACGIH-documenten uit 1961, 1962 en 1963 zijn niet het bezit van RIVM. Hierdoor kan niet worden vastgesteld welke gegevens destijds ten grondslag lagen aan de afleiding van de TLV-TWA. In de periode van 1976-1985 hanteerden de ACGIH een kortdurende piekwaarde (Short Term Exposure Limit; STEL) van 15 ppm, welke in 1986 is verwijderd vanwege gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing voor deze waarde. De TLV-TWA zoals deze is vastgesteld in 1963 is tegenwoordig nog actueel in de Verenigde Staten. ACGIH stelden in 2001 dat wanneer de huidblootstelling vermeden wordt, de TLV-TWA van 10 ppm beschermend is voor de levertoxiciteit, centrale zenuwstelsel (CZS) effecten en reproductietoxiciteit. ACGIH baseerde dit op dierstudies en observaties uit de industrie, refererend aan (Horn 1961), Johnson 1961, (Thiersch 1962), (Corsi 1971), Kelly 1984, en (Johannsen, Levinskas et al. 1987).

4.1.1.1 ACGIH BEI

In 1993, stelde de ACGIH een biologische grenswaarde (Biological Exposure Index; BEI) voor (ACGIH 1993). De BEI werd gebaseerd op de relatie tussen blootstellingen aan DMAC in de lucht en concentraties van de metaboliet N-methylacetamide (NMAC) in urine. De ACGIH concludeerde dat bij een luchtconcentratie van 10 ppm DMAC de range van NMAC in urine $20\text{-}62 \text{ mg/g}$ creatinine was. Vanwege mogelijke saturatie-effecten (de concentratie in de urine neemt niet meer toe wanneer de luchtconcentratie boven een bepaald niveau komt) was de ACGIH van mening enige conservatisme aan te moeten nemen in het voorstellen van de BEI. De BEI werd voorgesteld op 30 mg/g creatinine en werd vastgesteld in 1995. De meting dient plaats te vinden aan het einde van een dienst, bij voorkeur aan het einde van een reeks diensten, vanwege de opbouw van NMAC in urine. Deze waarde is tegenwoordig nog geldend in de Verenigde Staten.

4.1.2 *MAK-waarde*

Er zijn geen onderbouwingen van de Duitse MAK-waarde (Maximale Arbeitsplatz-Konzentration) gevonden van voor 1990. Ondanks dat bekend is dat er wel MAK-waarden zijn van DMAC voor 1990, deze MAK-waarde was 10 ppm met een huidnotatie, kan RIVM niet vaststellen waarop deze waarden gebaseerd zijn en exact per wanneer vastgesteld. In een herziening van de MAK-waarde in 1998 werd verwezen naar de bron van de MAK-waarde, namelijk de ACGIH onderbouwing uit 1964. De MAK-commissie die de Duitse MAK-waarden afleidt, beschreef in 1990 voor een aantal stoffen de effecten op de voortplanting en ontwikkeling in relatie tot de MAK-waarde, ter beoordeling in welke zwangerschapsgroep de stoffen geplaatst moesten worden. De MAK-commissie concludeerde voor DMAC, met een MAK-waarde van 10 ppm, dat er een factor 20 tussen de MAK-waarde en laagste NOAEC van 200 ppm uit een konijnenstudie zit (BG Chemie 1989 (geciteerd in DFG, 1990); ook gerapporteerd in BASF 1989 en Klimisch en Helwig 2000), waardoor er voldoende marge bestaat tussen de MAK waarde en de te verwachten ontwikkelingstoxiciteit. Om deze reden werd zwangerschapsgroep C op zijn plaats geacht (een blootstelling aan de MAK-waarde zal geen reproductietoxiciteit geven) (DFG 1990). In het herzieningsdocument uit 1998 zijn alle humane gezondheidseindpunten beschreven: acute toxiciteit, irritatie, sensibilisatie, herhaalde blootstelling, reproductie toxiciteit en carcinogeniteit/genotoxiciteit (DFG 1998). De onderbouwing van de MAK-waarde uit 1998 bevat een aantal studiesamenvattingen van tot dan toe niet gepubliceerde industriedata (zie bijlage 9.6), waaronder ontwikkelingstoxiciteitsstudies.

De conclusie van de MAK-commissie is dat DMAC een lage acute toxiciteit heeft, niet sensibiliserend en niet carcinogeen/genotoxisch is en geen effecten laat zien op de fertiliteit. Levereffecten, CZS effecten en luchtwegirritatie zijn belangrijke effecten in de mens. Ontwikkelingstoxiciteit van DMAC wordt erkend (DFG 1998). De MAK-waarde van 10 ppm werd opnieuw geacht beschermend te zijn voor ontwikkelingseffecten, waardoor zwangerschapsgroep C is toegekend. De MAK-commissie concludeerde dat DMAC goed door de huid wordt opgenomen en kan via die route deze effecten geven. Om deze reden kreeg DMAC een huidnotatie toegekend. Een wijziging van de piekblootstellingcategorie van II,1 naar II,2 wordt geoorloofd geacht vanwege langzame eliminatie van hoofdmetabolieten (DFG 1998). De categorie II staat voor stoffen met een systemisch effect, wat van toepassing is op DMAC. De waarde achter de categorie staat voor de overschrijdingsfactor. Voor DMAC, categorie II, 2, houdt de categorie in dat in 15-min tijdsduur een overschrijding van een factor 2 van de MAK-waarde mag plaatsvinden. Dit mag maximaal 4x per dienst voorkomen met een tussenpoos van minimaal 1 uur, met inachtneming van de 8-uurs tgg. De herevaluatie van DMAC in 2002 leidde niet tot wijzigingen van de conclusies.

4.1.2.1 MAK – BAT-waarde

In 2000 werd een BAT-waarde afgeleid door de MAK-commissie (DFG 2000). Bij de afleiding van de BAT-waarde werd de relatie gelegd tussen de MAK-waarde (externe concentratie; 10 ppm) en de belangrijkste metabolieten van DMAC, waaronder NMAC en AMMA (S-(acetamidomethyl)mercapturic acid), zoals deze gemeten zijn in de

urine van werknemers en vrijwilligers. De MAK-commissie stelde een BAT-waarde vast van 30 mg NMAC / g creatinine in urine. De meting dient plaats te vinden aan het einde van een dienst, bij voorkeur aan het einde van een reeks diensten, vanwege de opbouw van NMAC in urine. Toxicologische informatie werd niet benoemd in de onderbouwing van de BAT-waarde. In 2009 volgde een herevaluatie wat niet tot een wijziging leidde (DFG 2009).

4.1.3 *SCOEL: iOEL*

De SCOEL (1994) leidde in 1994 een indicatieve OEL (iOEL) af voor DMAC (SCOEL 1994). De commissie maakte alleen gebruik van openbare gegevens en baseerde zich voor de iOEL vooral op de data van Horn 1961, met in acht name van reproductietoxiciteit. De LOAEC van 40 ppm (Horn 1961) en een assessment factor van 5 leiden tot een afgeronde iOEL van 10 ppm, waarmee volgens SCOEL levertoxiciteit, luchtwegirritatie en ook reproductietoxiciteit worden afgedekt. Een 15-min tijdsgewogen gemiddelde (tgg) van 20 ppm werd tevens vastgesteld. Ook werd een huidnotatie gegeven, wat betekent dat de stof goed door de huid wordt opgenomen.

4.1.4 *Nederlandse MAC-waarde*

In de eerste publicatie van de MAC-lijst in Nederland uit 1978 wordt een MAC-waarde van 10 ppm (35 mg/m³) vermeld met een huidnotatie voor DMAC (Arbeidsinspectie 1978). In de P-bladen (bevatten een overzicht van MAC-waarden) van 1985-1996 blijft deze waarde staan (Arbeidsinspectie 1985, Arbeidsinspectie 1986, Arbeidsinspectie 1989, SZW-arbeidsinspectie 1992, SZW-arbeidsinspectie 1994, SZW-arbeidsinspectie 1995, SZW-arbeidsinspectie 1996). In een supplement van een P-blad in 1986 wordt de code 'A' aan DMAC gegeven: "Er is onvoldoende informatie over het effect op de mens na langdurige blootstelling zoals die in de praktijk kan voorkomen" (Arbeidsinspectie 1986).

In 1996, volgde de Sociaal Economische Raad (SER) de ACGIH, MAK en SCOEL en stelde voor de waarde van 10 ppm (36 mg/m³) voor een 8-uur tgg en 20 ppm (72 mg/m³; hierin volgt de SER de SCOEL) voor een 15-min tgg over te nemen, inclusief huidnotatie. De waarden werden voorgelegd tijdens een achterbanberaad (SER 1996). *Op basis van het SER advies werden deze bestuurlijke MAC-waarden vastgesteld conform het toenmalige beleid voor uit het buitenland afkomstige advieswaarden.* In 2007 werden deze waarden vastgelegd als de Nederlandse publieke grenswaarden voor DMAC ((Staatscourant 2006) nr.252 / pag. 23) *als gevolg van een beleidswijziging voor het vaststellen van wettelijke grenswaarden.* Tot 2007 was de MAC-waarde van 10 ppm geldend, waarna per 2007 DMAC de publieke grenswaarden kreeg van 10 ppm (36 mg/m³) voor een 8-uur tgg en 20 ppm (72 mg/m³). Deze waarden, inclusief huidnotatie, zijn nog steeds geldend in Nederland.

De Nederlandse MAC-waarden (en later de grenswaarden) werden vanaf 1980 in de Chemiekaarten opgenomen.

4.1.5 *Verenigd Koninkrijk*

Voor 1992 werd de ACGIH TLV-TWA overgenomen, echter is het onbekend per wanneer in het Verenigd Koninkrijk een grenswaarde voor

DMAC in gebruik werd genomen. In 1992 stelde de Health and Safety Executive (HSE) in het Verenigd Koninkrijk een criteria document voor DMAC op met als doel een grenswaarde vast te stellen. Op basis van openbare gegevens leidde HSE waarden af van 10 ppm (8-uur tgg) en 20 ppm (10-min tgg), en kende ook een huidnotatie toe aan de stof. Zij stelden dat de marges tussen de grenswaarden en de concentraties met geobserveerde effecten in de mens en dieren, zoals levertoxiciteit, luchtwegirritatie en ontwikkelingstoxiciteit, voldoende zijn (Fairhurst, Gregg et al. 1992).

In (ACGIH 2011) werd een Biological Monitoring Guidance Value van 65 mg/g creatinine genoteerd, die door de HSE in 2005 zou zijn afgeleid. Het achterliggende document is niet in ons bezit, waardoor er geen uitspraak gedaan kan worden over de wijze waarop de waarde tot stand is gekomen.

4.1.6 *Frankrijk*

In 1993 (INRS 1993) was de Franse grenswaarde 10 ppm, maar het is onduidelijk of het een indicatieve waarde of een wettelijke waarde betrof in Frankrijk. In 2006 werd de Franse grenswaarde wettelijk vastgesteld op 2 ppm (7,2 mg/m³) met een kortdurende waarde van 10 ppm, inclusief een huidnotatie (2006-133 2006). De documentatie ter onderbouwing van deze wijziging is niet openbaar.

4.1.7 *REACH registratie - DNELs*

DMAC is geregistreerd onder REACH (Europese wetgeving over Registratie, Evaluatie, Autorisatie en Restrictie van Chemische stoffen) in een volume van 10.000 tot 100.000 ton per jaar. Het wordt onder andere gebruikt als oplosmiddel bij de productie van chemicaliën, machines, voertuigen, textiel, leer en bont. De stof werd in 2011 opgenomen in de Europese kandidaatslijst met zeer zorgwekkende stoffen onder de REACH verordening vanwege de zorg voor zijn effecten op de voortplanting.

De REACH registranten van DMAC stelden een DNEL voor herhaalde inhalatoire blootstelling van werknemers vast van 23 mg/m³ (6 ppm) gebaseerd op een gecorrigeerde NOAEC van 45.2 mg/m³ (12.5 ppm) uit een chronische inhalatie studie en een veiligheidsfactor van 2 voor intraspecies verschillen. Voor de dermale route zijn de DNELs 11 mg/kg lg/d (long-term) en 42 mg/kg lg/d (acuut), gebaseerd op een inhalatoire studie met herhaalde blootstelling en een ontwikkelingstoxiciteitsstudie. Het is niet openbaar op basis van welke kritische effecten de DNELs zijn afgeleid.

4.2 **Overzicht Classificatie**

In deze paragraaf wordt een chronologisch overzicht gegeven van de classificatie in verschillende landen.

4.2.1 *Europa*

DMAC werd in 1979 geclassificeerd als Xn; R20/21 (schadelijk na acute dermale en inhalatoire blootstelling) en Xi; R36 (irriterend voor het oog) (79/370/EEC) (EEC 1979) in de tweede ATP van de Dangerous Substances Directive (DSD; 67/548/EEC) (EEC 1967).

De stof werd opnieuw besproken in TC C&L (Technical Committee on Classification and Labelling van het European Chemical Bureau) in de periode 1995 – 2000. In deze periode werden overzichten van de beschikbare studies geleverd door industrie (ECB 1998) en werd gewacht op de resultaten van lopend onderzoek. Deze werkgroep adviseerde indeling als Repr. Cat 2; R61 (schadelijk voor de ontwikkeling van het nageslacht; overeenkomend met Repr. Cat 1B onder CLP) en Xn; R20/21 (schadelijk na acute dermale en inhalatoire blootstelling). De SCLs waren 25% voor R20/21 en 5% voor R61. Deze wijzigingen werden in augustus 2001 opgenomen in Annex VI van DSD in de 28^e ATP (2001/59/EC) (EEC 2001). Deze wijzigingen moesten voor 30 juni 2002 worden opgenomen in de nationale wetgeving. In de door de industrie ingediende documenten in de TC C&L werd classificatie in categorie 3 (= CLP categorie 2) bepleit.

In 2008 werd DSD (Directive 67/548/EEC) (EEC 1967) vervangen door de CLP wetgeving (regulering) en de classificatie van DMAC werd omgezet in:

Acute Tox. 4* H312 (Schadelijk bij contact met de huid)

Acute Tox. 4* H332 (Schadelijk bij inademing)

Repr. 1B H360D (Kan het ongeboren kind schaden) SCL C \geq 5%

Het * betekent dat dit een minimale classificatie is en dat industrie waar nodig op basis van beschikbare data een zwaardere indeling moet toepassen.

De stof werd in 2011 opgenomen in de Europese kandidaatslijst met zeer zorgwekkende stoffen onder de REACH verordening vanwege de zorg voor zijn effecten op de voortplanting.

In 2014 heeft RAC op basis van een Nederlands voorstel geadviseerd om de SCL van 5% voor Repr. 1B H360D te verwijderen. Hierdoor wordt de GCL (generieke concentratie limiet) van 0.3% van toepassing. Deze wijziging is het gevolg van een wijziging in de methodiek voor het afleiden van SCLs. Deze wijziging is opgenomen in een aanpassing van Annex VI van CLP in 2016 (2016/1179) (EU 2016) en is in maart 2018 wettelijk bindend geworden.

4.2.1.1 Zelf-classificatie

De geharmoniseerde classificatie van DMAC werd overgenomen door alle registranten en een groot deel van de informatieverstreckers (bedrijven die niet hoeven te registreren maar DMAC wel produceren of importeren). Ongeveer 25% van de bedrijven inclusief een deel van de registranten classificeerde aanvullend als oogirriterend categorie 2. Daarnaast zijn er nog een klein aantal bedrijven met een iets afwijkende classificatie.

4.2.2 *Nederland*

De classificatie van DMAC voor voortplantingstoxiciteit of carcinogeniteit is niet beoordeeld door de Gezondheidsraad. DMAC is opgenomen in de SZW lijst met reproductietoxische stoffen sinds 4 december 2001 ((Staatscourant 2001) (nr 235)) als giftig voor de ontwikkeling categorie 2, op basis van de toen geldende geharmoniseerde classificatie. Dit

komt overeen met de CLP classificatie in categorie 1B voor effecten op de ontwikkeling.

4.2.3 *Duitsland*

De indeling van DMAC in zwangerschapsgroep C (stoffen met een effect op de zwangerschap (ongeboren vrucht) bij doseringen boven de MAK waarde) in 1990 staat beschreven in deel 4.1.

4.2.4 *Chemiekaarten*

DMAC is voor het eerst opgenomen in de 2^e editie van de Chemiekaarten in 1980 (Chemiekaarten). De chemiekaart beschrijft o.a. dat de stof prikkelend is voor de ogen, de huid en ademhalingsorganen en dat lever- en nierbeschadigingen kunnen optreden. Onder het kopje 'preventie' staat vermeld: "strengere hygiëne. Contact van zwangeren met deze stof zoveel mogelijk vermijden". Ook wordt aanbevolen, afhankelijk van de mate van blootstelling, om periodiek geneeskundig onderzoek te doen. Op de Chemiekaarten uit de jaren 1988-1996 werd geen melding gedaan (onder preventie) over het vermijden van contact van zwangeren met DMAC. Wel werd melding gemaakt van effecten op het zenuwstelsel en bewustzijnsverlaging bij hoge concentraties. In de chemiekaart van 1997 werd voor het eerst onder mogelijke effecten van langdurige blootstelling gemeld dat de stof de mannelijke vruchtbaarheid kan verlagen en het ongeboren kind kan schaden. Tevens is de preventiemelding weer terug, zoals in de editie uit 1980. In 2002 was er geen noemenswaardige wijziging. De Europese classificatie R61 (schadelijk voor de ontwikkeling van het nageslacht) werd in de Chemiekaarten per 2003 vermeld. In de Chemiekaarten vanaf 2010 werd ook de CLP classificatie toegevoegd. Ook per 2010, worden onder mogelijke effecten van langdurige blootstelling gemeld dat levereffecten kunnen optreden die kunnen leiden tot orgaanschade. Nier effecten werden niet meer vermeld. Wel dat bij kortdurende en hoge blootstellingen DMAC kan inwerken op het centrale zenuwstelsel, met als gevolg neerslachtigheid, slaapzucht, verwarring en disoriëntatie. Blootstelling kan bij hoge concentraties hallucinaties veroorzaken volgens de 2010 editie. De Chemiekaarten in 2010-2012 geven aan dat de stof de fertiliteit van de man en het ongeboren kind kan schaden en dat blootstelling van (zwangere) vrouwen moet worden voorkomen. In de chemiekaart van 2015 en 2016 wordt de melding over fertiliteit niet meer gemaakt.

Het is niet bekend op basis van welke bronnen de Chemiekaarten in de loop van de jaren zijn aangepast.

4.2.5 *Veiligheidsinformatiebladen*

Er zijn slechts zeer beperkt veiligheidsinformatiebladen openbaar beschikbaar die informatie leveren over de gevaarseigenschappen van DMAC in het verleden. De beschikbare informatie geeft aan dat meerdere leveranciers in 2008 de geharmoniseerde classificatie volgden. Een Amerikaans VIB (MSDS) uit 1980 gaf onder andere wel de embryotoxische eigenschappen van DMAC aan. Verder stond in het Amerikaanse VIB dat vrouwen niet mogen worden blootgesteld aan hogere waarden dan de geldende limiet (10 ppm) en er geen kans mag zijn op contact met vloeibaar DMAC.

4.3 Tijdlijn

De tijdlijn voor DMAC is opgesteld om een duidelijk overzicht te geven wanneer welke gegevens openbaar beschikbaar waren. Het jaartal staat dus voor het moment van bekendmaking van de informatie. Daarnaast zijn de momenten van voorstellen of vaststellen van grenswaarden en classificaties weergegeven (deze gegevens staan dikgedrukt in de tabel). Uitgebreide beschrijvingen staan in paragrafen 4.1 en 4.2.

De tijdlijn beschrijft alleen de toxicologische informatie die relevant wordt geacht voor de kennis over de kritische effecten van DMAC en voor de afleiding van grenswaarden en/of classificatie, namelijk toxiciteitsstudies met herhaalde blootstelling en ontwikkelingstoxiciteitsstudies. De acute toxiciteit van DMAC via alle routes is laag, gebaseerd op o.a. letaliteitsstudies door (Smyth. and al. 1962), door Stula en Krauss ((Stula and Krauss 1977), openbare publicatie van industrie data) en door Dupont in 1988 (geciteerd in (OECD 2001)). Uit de reviews van Kennedy (Kennedy and Sherman 1986, Kennedy 2001, Kennedy 2012), DFG (DFG 1998) en OECD (OECD 2001) is gebleken dat DMAC niet sensibiliserend, genotoxisch of carcinogeen is. Dit betekent voor DMAC dat acute toxiciteitsstudies (letaliteitsstudies), huidsensibilisatiestudies, genotoxiciteitsstudies en carcinogeniteitsstudies niet zijn meegenomen in de tijdlijn voor DMAC. Voor een volledig overzicht van de openbare beschikbare studies van de type effecten als acute toxiciteit, toxiciteit na herhaalde blootstelling en ontwikkelingstoxiciteitstudies, wordt verwezen naar de bijlage 9.6.

Voor DMAC waren de studie van (Horn 1961) en de rapportage van Johnson in 1961 (geciteerd in (ACGIH 2001)) zeer belangrijk; hierin werden de levertoxiciteit in zowel dieren als in de mens aangetoond. In 1962 werd een eerste signaal van mogelijke ontwikkelingstoxiciteit aangetoond door (Thiersch 1962). De toediening van DMAC in de studie van Thiersch geschiedde intraperitoneaal (geïnjecteerd in de buikholte). In het algemeen is het bij intraperitoneale toediening moeilijker in te schatten of het effect relevant zou zijn voor de mens, omdat de natuurlijke lichaamsbarrières vermeden wordt. De opname van de stof en de distributie over het lichaam zijn daarom waarschijnlijk anders dan na meer relevantere routes. De belangrijkste aanvullende studies waren de chronische inhalatiestudies in rat en muis die een NOAEC iets beneden de LOAEC van (Horn 1961) aantoonde. Deze studies waren gerapporteerd in 1994 en in 1995 openbaar beschikbaar (Malley, Slone et al. 1995).

Vanaf 1977 werden vooral fertiliteits- en ontwikkelingstoxiciteitsstudies gerapporteerd in de openbare literatuur. (Stula and Krauss 1977), Stula 1979, (Merkle and Zeller 1980), (Solomon, Ferenz et al. 1991), (Ferenz and Kennedy 1986), (Johannsen, Levinskas et al. 1987), (Wang, Kier et al. 1989), (Klimisch and Hellwig 2000) en (Okuda, Takeuchi et al. 2006) deden onderzoek naar reproductietoxiciteit, voornamelijk gericht op ontwikkelingstoxiciteit, van DMAC. De voornaamste effecten die werden gevonden, gerelateerd aan ontwikkeling, waren vertraagde groei van de foetus, malformaties en embryoletaliteit. In de tijdlijn hieronder staan alleen de belangrijkste studies voor wat betreft de discussie rond de

ontwikkelingstoxiciteit van DMAC. In de bijlage 9.6 tabel 14 staat een volledig overzicht.

In 1986 schreef Kennedy (werkzaam bij Dupont) een review van de tot dan toe bekende toxicologische gegevens en case studies. Kennedy had ook toegang tot enkele niet-gepubliceerde BASF, Monsanto en Dupont data, het is echter niet altijd mogelijk te herleiden welke dat waren. In zijn review, concludeerde Kennedy dat DMAC: a) vooral levertoxiciteit laat zien, b) dat bij langdurige orale blootstelling aan DMAC geen carcinogene effecten worden gevonden, c) dat in zowel de rat als het konijn bij sub-letale doseringen (dit zijn zeer hoge doseringen, waarbij nog net geen sterfte verwacht wordt) ontwikkelingseffecten (malformaties) en embryotoxiciteit worden gevonden en d) dat ontwikkelingseffecten in dieren na inhalatie alleen werden gezien bij concentraties die ook effecten gaven op het moederdier (Kennedy 1986). Zijn aanbeveling was om luchtconcentraties van DMAC te beperken en te voorkomen dat dermale blootstelling aan vloeibare DMAC plaatsvindt. Verder onderschreef Kennedy de toegevoegde waarde van biomonitoring en de voorspellende waarde voor de blootstelling aan DMAC van één van de metaboliëten, nl. NMAC. In 2001 en in 2012 volgden er updates van zijn review (Kennedy 2001, Kennedy 2012). In 2001 en 2012 stelde Kennedy dat er ook bewijs is dat ontwikkelingseffecten kunnen optreden zonder maternale effecten, maar dat de levertoxiciteit bij het moederdier het meest *gevoelige* effect is. Daarbij benadrukte Kennedy wel dat levereffecten een omkeerbaar karakter hebben en dat dit mogelijk niet het geval is bij effecten op de foetus. Daarnaast ging Kennedy in 2012 dieper in op humane effecten (voornamelijk leverfalen) en biomonitoring.

Humane gegevens werden al in 1961 gepresenteerd door Johnson (ACGIH 2001). Het case report van Johnson toonde aan dat DMAC bij de mens levertoxiciteit kan veroorzaken. Latere epidemiologische studies en case reports bevestigen dit beeld ((Corsi 1971, Spies, Rhyne et al. 1995, Lee, Jung et al. 2006) en anderen), waar bij hoge concentraties ook CZS effecten kunnen optreden ((Kennedy 1986, DFG 1998)). Er zijn geen humane gegevens gevonden waar ontwikkelingstoxiciteit werd bestudeerd of gerapporteerd. Voor een overzicht van de humane gegevens zie bijlage 9.6.

Tabel 3: Tijdlijn voor DMAC van openbare toxicologische informatie (gewoon lettertype) en vaststellen grenswaarden en classificatie en labelling (vet lettertype).

Jaar	Toxicologische bevindingen en Grenswaarde / C&L
1961	Longirritatie bij inhalatiestudie in de rat en hond bij 40 ppm (LOAEC) en levertoxiciteit bij 100 ppm (Horn 1961). Case report van geelzucht bij werknemers bij herhaalde blootstelling aan 20-25 ppm (Johnson, 1961).
	Een TLV-TWA van 10 ppm wordt voorgesteld door ACGIH (ACGIH 2001).

1962	Foetotoxiciteit en vertraagde ontwikkeling in ratten bij eenmalige sub letale dosering via i.p. (Thiersch 1962). Naast de TLV-TWA stelt de ACGIH ook voor een huidnotatie te hanteren (ACGIH 2001).
1963	Een TLV-TWA van 10 ppm met huidnotatie wordt vastgesteld door ACGIH (ACGIH 2001).
1976	Een STEL van 15 ppm wordt vastgesteld door ACGIH (ACGIH 2001)
1977	Ontwikkelingstoxiciteitsstudie in de rat en konijn waar embryotoxiciteit wordt aangetoond bij dermale blootstelling, NOAEL konijn is 200 mg/kg lg/d (Stula and Krauss 1977). (OECD 2001) verklaart de studie als ongeschikt.
1978	Nederlandse MAC waarde wordt gepresenteerd: 10 ppm (35 mg/m³) met huidnotatie (Arbeidsinspectie 1978). Op basis van de TLV-TWA.
1979	DMAC wordt in Europa geclassificeerd als Xn; R20/21 (schadelijk na acute dermale en inhalatoire blootstelling) en Xi; R36 (irriterend voor het oog).
1980	Ontwikkelingstoxiciteitsstudie in het konijn waar embryotoxiciteit en foetotoxiciteit wordt aangetoond bij orale (gavage) blootstelling met een foetale NOAEL van 94 mg/kg lg/d. Bij deze dosering vond lichaamsgewicht afname bij het moederdier plaats (Merkle and Zeller 1980). Stof opgenomen in Chemiekaartenboek inclusief vermelding van de levertoxiciteit
1984	Ontwikkelingstoxiciteitsstudie in de rat waar foetale en maternale lg afname wordt gevonden bij inhalatoire blootstelling Solomon et al. (1984). Dit is een artikel waarin resultaten van een studierapport van Dupont 1983 worden beschreven. 14-d inhalatie studie in de rat waar effecten op het neusepitheel worden gevonden bij 100 ppm (laagste concentratie) (Kelly et al. 1984).

-
- 1986** Review van Kennedy waarbij summier tot dan toe niet-gepubliceerde industriedata worden beschreven. Kennedy concludeert dat reproductietoxiciteit alleen optreedt bij doseringen waar ook maternale toxiciteit wordt gevonden (Kennedy 1986).
In een vruchtbaarheidsstudie worden wel effecten op de foetus gevonden, maar geen effecten op de fertiliteit (Ferenz en Kennedy, 1986).
- ACGIH verwijderd de STEL van 15 ppm vanwege een gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing.**
- In een supplement van de Nederlandse MAC lijst krijgt DMAC de code A: Er is onvoldoende informatie over het effect op de mens na langdurige blootstelling zoals die in de praktijk kan voorkomen (Arbeidsinspectie 1986).**
-
- 1990** In het MAK document van 1990 (DFG 1990) worden samenvattingen van een aantal industriedata openbaar gemaakt, waaronder een orale ontwikkelingstoxiciteitstudie in muizen (van BASF 1976) en in konijnen via de inhalatie route (BG chemie 1989; ook als BASF 1989 en Klimisch en Helwig, 2000 gerefereerd)) waar reproductietoxiciteit optreedt zonder dat daarbij maternale effecten zijn opgemerkt. De MAK-commissie gebruikt de NOAEC van 200 ppm uit de konijnen studie.
- De relatie tussen de MAK-waarde van DMAC en mogelijke effecten tijdens de zwangerschap werd onderzocht. De MAK-commissie concludeert dat groep C op zijn plaats is (geen effecten op de voortplanting of ontwikkeling bij handhaving van de MAK-waarde) (DFG 1990).**
-
- 1992** HSE (VK) stelt een OEL vast van 10 ppm (8-uur tgg) en 20 ppm (10-min tgg) met een huidnotatie.
-
- 1993** ACGIH stelt een biologische grenswaarde (BEI) van 30 mg N-methyl acetamide / g creatinine voor (ACGIH 2011).
-
- 1994** De SCOEL leidt in 1994 een indicatieve OEL af voor DMAC van 10 ppm. Een 15-min TGG van 20 ppm wordt tevens vastgesteld, inclusief huidnotatie (SCOEL 1994).
-
- 1995** Chronische inhalatiestudie in de rat (2jr) en muis (1,5jr), waarbij vooral effecten op de lever wordenesignaleerd. Een NOAEC van 25 ppm voor rat en muis wordt bepaald ((Malley, Slone et al. 1995), oorspronkelijk studie van Dupont 1994).
- ACGIH stelt een biologische grenswaarde (BEI) van 30 mg N-methyl acetamide / g creatinine vast (ACGIH 2011).**
-

1995-2001	Europese classificatie herziening: Repr. Cat 2; R61 (schadelijk voor de ontwikkeling van het nageslacht). Xn; R20/21 (schadelijk na acute dermale en inhalatoire blootstelling). Deze wijzigingen werden in augustus 2001 opgenomen in Annex VI van DSD in de 28^e ATP (2001/59/EC) (EEC 2001).
1996-1997	De SER vraagt tijdens achterbanberaad de grenswaarde van DMAC te toetsen (SER 1996), in 1997 geeft de SER advies aan de staatsecretaris van SZW voor vaststelling van een MAC-waarde van 36 mg/m³ (10 ppm) en een 15-min tgg van 72 mg/m³ (20 ppm) (SER 1997).
	Vermelding van de ontwikkelingstoxiciteit in het Chemiekaartenboek.
1998	Tijdens de bespreking van de herclassificatie van de EU C&L van DMAC en bij de herziening van de MAK-waarde worden een aantal tot dan toe vertrouwelijke industriedata samengevat gepubliceerd. Dit brengt geen nieuwe inzichten voort.
	Herevaluatie van de MAK-waarde. De MAK-waarde van 10 ppm, de huidnotatie en gruppe C blijven gehandhaafd (DFG 1998).
2000	De MAK-commissie leidt een biologische grenswaarde (BAT) af van 30 mg N-methyl acetamide / g creatinine (DFG 2000).
2001	Ontwikkelingstoxiciteit in SZW lijst
2002	De MAK-commissie stelt dat Kategorie II uberschreitungsfaktor 2 van toepassing is op DMAC (DFG 2002).
2006	Frankrijk zet de Franse OEL op 2 ppm (7,2 mg/m³) met een kortdurende waarde van 10 ppm, inclusief huidnotatie (2006-133 2006).
	SZW voert de MAC waarde zoals in 1997 geadviseerd door als wettelijke publieke grenswaarde (Staatscourant 2006).
2008	In 2008 werd Directive 67/548/EEC (EEC 1967) vervangen door de CLP wetgeving (regulering) en de classificatie van DMAC werd omgezet in: Acute Tox. 4 H312 (Schadelijk bij contact met de huid) Acute Tox. 4 H332 (Schadelijk bij inademing) Repr. 1B H360D (Kan het ongeboren kind schaden) SCL C≥5%

2011	De stof werd in 2011 opgenomen in de Europese kandidaatslijst met zeer zorgwekkende stoffen onder de REACH Verordening.
2014	Europese classificatie: voorstel om SCL van 5% voor Repr. 1B H360D te verwijderen. Hierdoor wordt de GCL van 0.3% van toepassing.
2016	In de openbare ECHA-REACH registratiewebsite worden werknemer DNELs gepresenteerd: Long-term inhalatie DNEL van 23 mg/m³ (6,4 ppm). Acute DNEL 120 mg/m³ (33,3 ppm). Voor de dermale route zijn de DNELs 11 mg/kg lg/d (long-term) en 42 mg/kg lg/d (acuut) (ECHA 2016, ECHA 2016).

5 Overwegingen

In dit hoofdstuk wordt in de eerste paragraaf de inperking van de gebruikte informatie uitgelegd en daarna een inschatting gemaakt van de volledigheid van de opgenomen informatie in dit rapport en de juistheid van het jaartal waarin deze informatie openbaar werd. Ook wordt ingegaan op de reden van deze onzekerheden. Daarna wordt voor PFOA *en zijn zouten* en DMAC een overzicht gegeven van de meest bepalende effecten voor de toxiciteit en wanneer gegevens over deze effecten voor het eerst openbaar werden. Ook wordt vermeld welke grenswaarden wanneer beschikbaar waren en wanneer welke classificatie werd toegepast. Tenslotte wordt ingegaan op het beschikbaar komen van bepaalde data en de gevolgen hiervan voor de grenswaarden en de classificaties.

5.1 Beschikbaarheid van data

Dit historisch onderzoek heeft zich gericht op de vraag wanneer bepaalde toxicologische informatie over PFOA en DMAC publiekelijk beschikbaar kwam. Het is niet mogelijk te vermelden wanneer er vertrouwelijke informatie verscheen en voor wie deze beschikbaar was. Dat vereist immers toegang tot alle vertrouwelijke data. De beschikbare studies zijn niet inhoudelijk beoordeeld. Er wordt om die reden geen uitspraak gedaan over de kwaliteit van studies, de classificatie en normstelling. In dit rapport worden geen gegevens gebruikt van biomonitoring of inspectie-data. Partijen kunnen met deze gegevens praktijksituaties beoordelen en bijvoorbeeld de noodzaak of urgentie van bescherming van werknemers inschatten. Een analyse van *het risico op gezondheidsschade door de feitelijke blootstelling van werknemers* valt buiten de reikwijdte van de opdracht *en wordt in dit rapport niet uitgevoerd*.

De resultaten van het literatuuronderzoek en de studies die beschikbaar zijn in de beoordelingen door andere instanties vertonen een grote mate van overeenkomst. Het is daarom aannemelijk dat dit rapport vrijwel alle belangrijke openbare informatie beschrijft.

De datum waarop deze informatie voor het eerst publiekelijk beschikbaar kwam, is minder zeker. Dit komt vooral doordat een verantwoording van (het moment van) plaatsing van informatie of ontbreekt of onvoldoende duidelijk is. Dit kan aan de hand van de registratiedata van DMAC bij ECHA worden geïllustreerd. Hoewel informatie over deze stof vanaf 2 maart 2011 beschikbaar was op de ECHA website, is het niet duidelijk welke studies wanneer beschikbaar waren. Informatie die eerder beschikbaar was via internet is niet altijd meer terug te vinden. Informatie over stoffen uit het High Production Volume programma van de EU hebben jaren op de ECB website gestaan, maar zijn niet meer toegankelijk sinds de activiteiten van de ECB werden overgenomen door ECHA en deze wetgeving werd vervangen door REACH. Hetzelfde geldt voor informatie uit de classificatie en labelling vergaderingen bij het ECB. Veiligheidsinformatiebladen worden vaak vervangen door aangepaste bladen, waardoor onduidelijk is

wanneer welke wijziging heeft plaats gevonden. Ook konden niet alle documenten terug worden gevonden. Bijvoorbeeld niet alle versies van de Chemiekaarten waren op één plaats beschikbaar. Vooral voor PFOA is het mogelijk dat informatie eerder via verschillende rechtszaken openbaar is geworden dan in dit rapport is vermeld. Dit geldt voor studies die nu als "openbaar na 1999" worden vermeld, omdat in die periode de eerste rechtszaak in Amerika werd gestart. Deze informatie is waarschijnlijk wel opgenomen in de EPA rapporten die vanaf 2002 openbaar werden.

Het is niet altijd goed mogelijk om in te schatten of bepaalde informatie openbaar is. Er zijn bijvoorbeeld verschillende conceptrapporten van beoordelingen van de stoffen beschikbaar op het internet met het verzoek om hierop commentaar te leveren als onderdeel van het beoordelingsproces. In deze rapporten wordt de disclaimer "do not cite or quote" gevoerd en om die reden zijn deze conceptrapporten in dit RIVM-rapport niet meegenomen.

Vertrouwelijke studies worden soms zeer summier opgenomen in bepaalde reviews. Een voorbeeld daarvan zijn de DMAC reproductietoxiciteitstudies van Monsanto in de review van Kennedy (Kennedy 1986). Deze bestonden uit slechts enkele zinnen. Dit soort studies zijn opgenomen als de studieopzet (route, diersoort) en resultaten duidelijk waren. Ook wordt soms beperkte informatie over bepaalde toxische effecten opgenomen in andere publicaties. Een voorbeeld hiervan is de carcinogeniteitstudie met APFO in ratten. Een complete publicatie met alle testomstandigheden en resultaten van deze studie verscheen in 2012 (Butenhoff, Kennedy et al. 2012). In een artikel van Cook et al uit 1992 over het mechanisme van de inductie van Leydig cell adenomen door APFO in de rat worden de resultaten van deze carcinogeniteitstudie in een paar zinnen genoemd (Cook, Murray et al. 1992). De publicaties over PFOA en DMAC zijn niet allemaal doorgenomen op de aanwezigheid van dit soort informatie. Dit is alleen gedaan voor review artikelen. Daarom kan niet worden uitgesloten dat sommige informatie al eerder op een summier wijze openbaar was.

5.2 PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA

De eerste toxicologische data worden openbaar bekend via de publicatie van Griffith en Long in 1980, gebaseerd op vertrouwelijke studies vanaf 1962 (Griffith and Long 1980). Relevante gezondheidseffecten van PFOA *en zijn zouten* (leverschade, tumoren in lever, testes en alvleesklier) waren vanaf de jaren 80-90 bekend. Aanwijzingen dat PFOA *en zijn zouten* reprotoxisch waren, kwamen in de openbare literatuur beschikbaar vanaf 2002 en specifieke studies naar immunotoxiciteit kwamen beschikbaar vanaf het jaar 2000. *In 1986 leidde de Amerikaanse ACGIH een grenswaarde voor de werkplek af voor APFO van 0,1 mg/m³, met huidnotatie, welke in 1994 verlaagd werd naar 0,01 mg/m³ (ACGIH 2007). De grenswaarde voor APFO van de ACGIH werd in 1992 door Nederland overgenomen als MAC-waarde, en is in 1996 verlaagd naar 0,01 mg/m³ (SZW-arbeidsinspectie 1992, SZW-arbeidsinspectie 1996). Bij de invoering van het nieuwe grenswaardenstelsel in 2007 is deze MAC-waarde voor APFO komen te vervallen. Een grenswaarde voor PFOA voor de werkplek werd in 2005 door de Duitse MAK-commissie afgeleid (DFG 2006). Geharmoniseerde classificatie voor PFOA en APFO werd gerealiseerd in 2013.*

5.2.1

De toxicologische effecten van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA
De ondertaande tekst is zowel van toepassing op PFOA als op APFO, Na-PFOA en K-PFOA. Relevante toxische effecten van PFOA zijn levertoxiciteit, carcinogeniteit, ontwikkelingstoxiciteit en immunotoxiciteit. De eerste openbare toxiciteitsstudies waarbij effecten op de lever werden gevonden werden beschreven in een publicatie uit 1980 (Griffith and Long 1980). Daarvóór waren er al meerdere toxiciteitsstudies uitgevoerd waarvan de resultaten niet in de openbare literatuur beschikbaar waren, maar als vertrouwelijke rapporten. De review van US-EPA in 2002 (US-EPA 2002) bevatte veel gegevens uit vertrouwelijke studies, waardoor deze informatie publiekelijk beschikbaar kwam. Hierdoor kwam ook *meer* informatie beschikbaar over de veel langere halfwaardetijd in mensen dan in proefdieren. *De eerste aanwijzingen hiervoor waren al bekend sinds 1980*. Beperkte studies waarin aanwijzingen werden gevonden voor carcinogeniteit in proefdieren werden gepubliceerd in de openbare literatuur in 1991 (Abdellatif, Preat et al. 1990, Nilsson, Beije et al. 1991) en in 1993 werd een toename van het aantal sterfgevallen aan prostaatkanker bij werknemers van een fabriek waar PFOA geproduceerd werd, in verband gebracht met de blootstelling aan PFOA (Gilliland and Mandel 1993). De eerste volledige carcinogeniteitstudie werd gedeeltelijk openbaar in 1992 (Cook, Murray et al. 1992) en werd later uitgebreider gepubliceerd (Butenhoff, Kennedy et al. 2012). Deze studie toonde een verhoging van testestumoren (Leydig cellen) Een tweede carcinogeniteitsstudie in ratten, gepubliceerd in 2001, resulteerde in een verhoging van het aantal tumoren in de lever, testes (Leydig cellen) en alveesklier in ratten die via het voedsel waren blootgesteld (Biegel, Hurtt et al. 2001). De inductie van levertumoren in ratten bleek gerelateerd aan de activatie van de PPAR- α receptor, een mechanisme dat als minder relevant werd beschouwd voor de mens (Butenhoff, Costa et al. 2002, Nakamura, Ito et al. 2009, Elcombe, Elcombe et al. 2010). De eerste openbare studie naar ontwikkelingstoxiciteit, in ratten, werd gepubliceerd in 1984 met een negatief resultaat (Staples, Burgess et al. 1984). In latere studies werden wel effecten waargenomen op de postnatale ontwikkeling in ratten (vertrouwelijke studie geciteerd in (US-EPA 2002), (Butenhoff, Kennedy et al. 2004)) en in muizen (Lau, Thibodeaux et al. 2006, Abbott, Wolf et al. 2007, White, Calafat et al. 2007, Wolf, Fenton et al. 2007, White, Kato et al. 2009, Yang, Tan et al. 2009, Yahia, El-Nasser et al. 2010). Ook werden er effecten op de ontwikkeling van de melkklieren gevonden in muizen (White, Kato et al. 2009, Macon, Villanueva et al. 2011). Deze studies zijn onder andere belangrijk geweest voor de (herziene) classificatie in zwangerschapsgroep B door de Duitse MAK-commissie (zie paragraaf 3.2.3) en de geharmoniseerde CLP-classificatie voor ontwikkelingstoxiciteit en lactatie (ECHA 2011, ECHA 2011). Beperkte gegevens over immunotoxiciteit van PFOA kwamen openbaar beschikbaar in 1980 (Griffith and Long 1980) en in 2000 werd de eerste specifieke studie naar immunotoxiciteit gepubliceerd (Yang, Xie et al. 2000). Meerdere studies hebben daarna een mogelijk effect van PFOA op het immuunsysteem *in muizen* aangetoond (zie tabel 8), maar volgens een recente review valt een eenduidige conclusie wat betreft het mechanisme en de rol van de PPAR- α receptor daarin nog niet te trekken (Corsini, Luebke et al. 2014). *Epidemiologische gegevens uit 2012 en later wezen echter ook op een mogelijk effect van PFOA op het*

immuunsysteem, in het bijzonder de vaccinatierisico's (Grandjean, Andersen et al. 2012, Gezondheidsraad 2014, Kielsen, Shamim et al. 2016).

5.2.2 De Grenswaarde van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA

In 1986 is er door de Amerikaanse ACGIH een grenswaarde voor de werkplek (threshold limit value; time-weighted average (TLV-TWA)) afgeleid voor APFO van 0,1 mg/m³, met huidnotatie (ACGIH 2007). In 1992 is deze TLV-TWA door Nederland overgenomen als MAC-waarde (SZW-arbeidsinspectie 1992). In 1994 verlaagde de ACGIH de TLV voor APFO naar 0,01 mg/m³; de verlaging van de Nederlandse MAC-waarde volgde in 1996 (SZW-arbeidsinspectie 1996, ACGIH 2007). Bij de invoering van het nieuwe grenswaardenstelsel in 2007 is deze MAC-waarde voor APFO komen te vervallen en er is geen publieke grenswaarde afgeleid.

In 2005 en 2006 werden door de Duitse MAK-commissie een grenswaarde voor luchtconcentratie op de werkplek en een biologische monitorings grenswaarde afgeleid (respectievelijk de MAK- en BAT-waarde), met schade aan de lever als kritisch effect (DFG 2006, Rettenmeier 2007). *Deze grenswaarden zijn van toepassing op PFOA en zijn zouten.* Bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarde werden geen effecten op carcinogeniteit of ontwikkelingstoxiciteit verwacht. Duitsland en Zwitserland zijn vooralsnog de enige landen die (sinds 2005) een wettelijke grenswaarde voor PFOA hanteren. Momenteel is er in Nederland geen wettelijke grenswaarde voor PFOA, APFO, Na-PFOA of K-PFOA. Een DNEL voor werknemers voor inhalatoire blootstelling, met ontwikkelingstoxiciteit als kritisch effect, is in 2015 beschikbaar gekomen (ECHA 2015).

Een complicerende factor bij het afleiden van grenswaarden voor PFOA is dat de beschikbare toxicologische gegevens voor het overgrote deel via orale studies zijn verkregen. Dit is voor werknemers meestal geen relevante blootstellingsroute. Dit is met name van belang voor de relevantie van gevonden levereffecten omdat na orale opname stoffen eerst door de lever gaan. Extrapolatie naar andere routes wordt daardoor lastig. Er bleken ook grote verschillen te zijn in halfwaardetijd tussen ratten, muizen, apen en mensen en er is onzekerheid over de relevantie van sommige effecten in de dierstudies, die gerelateerd zijn aan de activatie van de PPAR α -receptor, voor de mens (DFG 2006, Gezondheidsraad 2013). De Gezondheidsraad beoordeelde de waargenomen toename van tumoren in dierstudies die voor RAC en IARC (mede) aanleiding waren voor classificaties als niet of grotendeels niet relevant voor de mens.

De grenswaarde van de Duitse MAK-commissie is in 2005 afgeleid op basis van levertoxiciteit als meest gevoelige effect, en werd daarbij geacht ook tegen ontwikkelingstoxiciteit en carcinogeniteit te beschermen. Na 2005 kwamen er echter meerdere aanwijzingen beschikbaar dat de drempelwaarde voor ontwikkelingstoxiciteit, met name effecten op de melkklieren, mogelijk lager lag dan eerder was geconcludeerd (Lau, Thibodeaux et al. 2006, White, Kato et al. 2009, Zhao, Tan et al. 2010, Macon, Villanueva et al. 2011). Op basis van deze nieuwe inzichten concludeerde de MAK-commissie in 2011 dat het niet uit te sluiten is dat er bij blootstelling beneden de MAK- en BAT-

waarden ontwikkelingstoxiciteit op kan treden (DFG 2012). De MAK- en BAT-waarden zelf zijn echter niet gewijzigd.

Bij geen van de afgeleide grenswaarden voor PFOA of APFO (TLV, MAK- en BAT-waarden) zijn mogelijke effecten op het immuunsysteem meegenomen. Uit meer recente humane en experimentele gegevens zijn echter wel aanwijzingen voor immunotoxiciteit naar voren gekomen.

5.2.3 De classificatie van PFOA, APFO, Na-PFOA en K-PFOA

De geharmoniseerde classificatie van PFOA en APFO werd gerealiseerd in 2013; het rapport met de onderbouwing ervan stamt uit 2011 (ECHA 2011, ECHA 2011). De classificatie als verdacht carcinogeen (categorie 2) is grotendeels gebaseerd op de in 2001 gepubliceerde studie van Biegel e.a. (Biegel, Hurtt et al. 2001) en deels op vertrouwelijke gegevens; waarschijnlijk gaat het hierbij om de studie die in 2012 is gepubliceerd door Butenhoff e.a. (Butenhoff, Kennedy et al. 2012). Een summier samenvatting van deze studie werd openbaar in 1992 (Cook, Murray et al. 1992). De informatie die waarschijnlijk bepalend was voor de classificatie als schadelijk voor de ontwikkeling (categorie 1B) en schadelijk bij blootstelling via de borstvoeding (H362) werd openbaar vanaf 2006 (Lau, Thibodeaux et al. 2006, White, Calafat et al. 2007, Wolf, Fenton et al. 2007), respectievelijk 2009 (White, Kato et al. 2009, Zhao, Tan et al. 2010, Macon, Villanueva et al. 2011). De vervanging van de DSD wetgeving (EEC 67/548) door CLP (1272/2008) heeft een vertragende rol gehad in de harmonisatie van deze classificatie. IARC classificeerde PFOA als mogelijk kankerverwekkend voor de mens in 2014 (Benbrahim-Tallaa, Lauby-Secretan et al. 2014). Informatie over ontwikkelingstoxiciteit was vanaf 2006 beschikbaar op de Chemiekaarten. De laatste edities van de Chemiekaarten (2014-2016) bevatten een waarschuwing dat blootstelling van (zwangere) vrouwen aan APFO vermeden zou moeten worden.

5.3 DMAC

5.3.1 De toxicologische effecten van DMAC

De voornaamste toxicologische effecten van DMAC, m.u.v. de ontwikkelingstoxiciteit, werden bekend in 1961 toen Horn en Johnson verslag deden van levertoxiciteit en luchtwegirritatie. Ook was op basis van de studies van (Horn 1961) duidelijk dat ook dermale blootstelling aan DMAC in dieren leidt tot vergelijkbare effecten in de lever als na inhalatoire blootstelling. Samen met Johnson (1961) die geelzucht rapporteerde, waargenomen in werknemers blootgesteld aan 20-25 ppm DMAC, lijkt het erop dat deze studies de basis waren voor de ACGIH TLV-TWA van 10 ppm met huidnotatie. Deze waarde werd in 1961 voorgesteld en in 1963 vastgesteld. In 1962, liet Thiersch bij hoge doseringen (sub letaal) zien dat ontwikkelingseffecten kunnen optreden in de rat (Thiersch 1962). De eerste openbare ontwikkelingstoxiciteitsstudie werd door Stula en Kraus in 1977 gepubliceerd waarin effecten op de foetus werden geobserveerd (Stula and Kraus 1977).

Toxicologische studies laten zien dat effecten op de foetus kunnen optreden bij doseringen waarbij geen maternale toxiciteit optreedt. De eerste industriedata met betrekking tot ontwikkelingstoxiciteit komt uit

1973 uitgevoerd door Monsanto (openbaar in (Kennedy 1986)). De studie in konijnen laat zien dat er effecten op de foetus optreden zonder maternale toxiciteit. Een andere studie in konijnen door BASF (1974) bevestigt dit beeld (openbaar in (DFG 1998) en (ECB 1998)). Andere ontwikkelingstoxiciteitsstudies van Monsanto en BASF in deze periode laten vaak effecten op de foetus zien bij doseringen waarbij ook effecten in moederdier worden waargenomen. Dupont (of Haskell Lab) doen in 1982 hun eerste ontwikkelingstoxiciteitstudie. In tegenstelling tot de eerdere orale en dermale studies, deed Dupont een studie via inhalatie. Uit deze studie, die in 1986 door Ferenz en Kennedy werd gepubliceerd (Ferenz and Kennedy 1986), blijkt dat de maternale toxiciteit optrad voordat effecten op de foetus werden waargenomen. De studie van BG Chemie (1989; openbaar in (DFG 1990)) met konijnen laat zien dat ook bij de inhalatoire route effecten op de foetus kunnen optreden zonder dat daarbij maternale effecten waargenomen zijn. In alle ontwikkelingstoxiciteitsstudies in de rat effecten op de foetus gepaard gingen met effecten op het moederdier.

5.3.2 *De grenswaarden van DMAC*

De grenswaarde van ACGIH TLV-TWA van 10 ppm met huidnotatie werd in 1961 voorgesteld en in 1963 vastgesteld (ACGIH 2001). De MAK, MAC en SCOEL commissies namen vervolgens de TLV-TWA van 10 ppm over welke tegenwoordig nog steeds geldt. Voor MAK is onbekend in welk jaar deze waarde werd ingevoerd. Voor MAC en SCOEL was dit in respectievelijk 1978 en 1994 (Arbeidsinspectie 1978, SCOEL 1994). De drie commissies stellen dat de grenswaarden beschermend zijn voor levertoxiciteit en luchtwegirritatie. Een opvallend verschil tussen de ACGIH TLV-TWA enerzijds en de MAK, SCOEL en de Nederlandse grenswaarde is dat de ACGIH geen kortdurende grenswaarde meer voorstelt. De ACGIH verwijderde de STEL van 15 ppm in 1986 vanwege een gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing. De SCOEL en de Nederlandse grenswaarde voor kortdurende blootstelling is gesteld op 20 ppm. Er is geen vaste waarde voor kortdurende pieken in het MAK-waarde stelsel.

In latere revaluaties (1998 en later) stellen de ACGIH, MAK-commissie en SCOEL dat de grenswaarde van 10 ppm ook voldoende beschermend is voor reproductietoxiciteit, inclusief ontwikkelingstoxiciteit. Gesteld wordt tevens dat huidcontact vermeden moet worden. Opvallend is de Franse OEL die op 2 ppm is vastgesteld in 2006 (2006-133 2006). Het evaluatiedocument van Frankrijk is echter niet openbaar. Daardoor kan niet worden vermeld waarom deze grenswaarde lager is. Ook de werknemer long-term DNEL van 6.4 ppm, afgeleid door de registranten, is lager dan de grenswaarde van 10 ppm en is gebaseerd op een studie met herhaalde blootstelling en niet op ontwikkelingstoxiciteit. Het is niet openbaar op welke toxicologische effecten de DNELs zijn afgeleid.

De huidige TLV-TWA, MAK, iOEL en Nederlandse grenswaarde zijn gebaseerd op levereffecten en luchtwegirritatie waargenomen in een studie met herhaalde blootstelling in de rat.

5.3.3 *De classificatie van DMAC*

De geharmoniseerde classificatie van DMAC als reproductietoxisch dateert van 2001. De gegevens over de teratogene en embryotoxische effecten werden aan de Technische Commissie in 1998 beschikbaar

gesteld (ECB 1998). Het is niet vast te stellen welke studie of studies bepalend waren voor de classificatie als reproductietoxisch en dus ook niet wanneer deze openbaar werden. De beschikbare VIBs, reviews en het grote aantal studies van dit effect geven aan dat de industrie op de hoogte was van deze effecten en deze ook communiceerde in het VIB uit 1980. In een VIB van 1980 (Amerikaans document) wordt een opmerking plaatst over embryotoxiciteit en stelt dat vrouwen niet hoger mogen worden blootgesteld dan de op dat moment geldende grenswaarde (in de V.S.) en er geen kans op huidblootstelling mag bestaan. Op basis van de beschikbare gegevens is echter niet te achterhalen vanaf welke datum de verschillende firma's de ontwikkelingstoxiciteit in hun VIBs vermeldden.

De Nederlandse Chemiekaarten voor DMAC laten zien dat in 1980 en in 1984 gewaarschuwd werd voor blootstelling aan DMAC van zwangeren. De waarschuwing verdween in de documenten uit de periode van 1988-1996, maar werd vanaf 1997 weer geplaatst op de Chemiekaart.

6 Bevindingen externe reviewers

Het conceptrapport met daarin de hoofdstukken 1 tot met 5 zijn voorgelegd aan twee externe deskundigen met het verzoek om te beoordelen of de door het RIVM toegepaste methode voor het vinden van openbare informatie, namelijk literatuuronderzoek en het gebruik van beoordelingen van andere instanties, heeft geresulteerd in het vinden van alle belangrijke en in dit kader relevante, toxicologische studies, grenswaarden en classificaties. De bevindingen van de externe reviewers zijn hieronder integraal weergegeven.

6.1 Bevindingen Prof. Dr. Jacob de Boer

Review RIVM concept rapport "Historisch Overzicht PFOA en DMAC"

Prof.dr. Jacob de Boer, Vrije Universiteit, IVM. Amsterdam

25 augustus 2016

Het RIVM concept rapport "Historisch Overzicht PFOA en DMAC" richt zich op de tijdstippen waarop bepaalde informatie over toxische effecten van PFOA en DMAC openbaar zijn geworden. Voor beide stoffen is een tijdlijn geconstrueerd waarin het beschikbaar komen van relevante publicaties en grenswaarden is weergegeven.

Algemene opmerkingen over de opzet van het rapport

De doelstelling van het rapport is helder en de opzet overzichtelijk. De geraadpleegde bronnen worden duidelijk vermeld en lijken een logische keuze. Een mogelijk bron van informatie zouden misschien nog TNO rapporten kunnen zijn. Is daar naar gekeken? Zo niet, dan kan daar misschien nog aanvullende informatie uit gehaald worden. Het rapport is verdeeld in twee delen, PFOA en DMAC. Er wordt duidelijk aangegeven dat er niets wordt gezegd over de kwaliteit van de genoemde onderzoeken. Het rapport kan worden gebruikt om na te gaan wanneer er gegevens over toxische effecten in de openbaarheid zijn gekomen. Het is een keuze om niets te vermelden over de kwaliteit van het onderzoek. Het gevolg is wel dat studies van de industrie zelf, zoals meerdere studies van Kennedy (o.a. 1986) even veel waarde krijgen als studies van neutrale onderzoekers. Daar zou in het rapport wel op gewezen moeten worden. Aan de andere kant wordt bij bijvoorbeeld de studie van Thiersch (1962) wel een kanttekening geplaatst in verband met de toediening van DMAC via de buikholte waardoor de studie lastiger te interpreteren zou zijn. Deze studie krijgt daardoor minder gewicht.

PFOA

Het overzicht van PFOA gegevens is naar mijn waarneming zeer volledig. Naast PFOA zelf is ook APFO meegenomen omdat PFOA vaak voorkomt als het ammoniumzout. De opmerking aan het eind van de derde paragraaf op pagina 9, over het niet meenemen van APFO in de tijdlijn, lijkt inconsequent. APFO wordt wel in de tekst meegenomen omdat PFOA immers in die vorm vaak voorkomt, waarom dan niet in de

tijdljn? Ik raad aan om dat wel te doen omdat dat internationaal volledig geaccepteerd is. Zo mogelijk zouden ook de Na en K zouten kunnen worden meegenomen.

In 3.2.6. worden vermeldingen in de Chemiekaarten besproken vanaf 2002, terwijl in tabel 1994 wordt genoemd als jaar van eerste vermelding van een MAC waarde in de Chemiekaarten. Misschien goed om die vermelding aan de tekst in 3.2.6. toe te voegen.

Immunotoxiciteit wordt besproken door o.a. het noemen van het werk van Corsini. Hoewel het qua tijdljn weinig verschil zal maken, is het toch te overwegen om ook een of meer papers van de groep van Grandjean (2013-2015) over immunotoxiciteit mee te nemen in de literatuurlijst omdat dit effect nog steeds in discussie is. Ook het review van Giesy and Kannan in Environ. Sci. Technol. 40 (2002), 147-152 met een nuttige sectie over "toxicity issues and concerns" zou kunnen worden genoemd.

DMAC

Het dossier van DMAC lijkt minder volledig. Ik mis de publicatie van Menegola et al. (Toxicology in Vitro 13 (1999) 409-415) waarin voor DMAC en de metaboliet MMAC (N-monomethylacetamide) embryotoxische en teratogene effecten worden geconstateerd. Ook mis ik een belangrijke paper van Maxfield et al. in J. Occup. Medicine 17(8), 506-511 uit 1975 waarin wordt gesteld dat DMAC "in lower doses (than near lethal) causes increased embryo mortality and occasional fetal malformations".

De publicatie van Van Borm et al. uit 1988 in het Tijdschrift voor Arbowedenschap nr. 2, 13-18 is methodisch van aard maar geeft wel interessante informatie over de eigenschappen van DMAC, o.a. over opname via de huid. Ook is van belang de opmerking dat risico's van chemische stoffen zoals DMAC met een product mee kunnen reizen.

Hoewel niet specifiek voor DMAC, is het wel te overwegen de studie van Laumon et al. in Reproductive Toxicology, Vol. 10, 15-19, 1996 aan te halen. Hierin wordt gewaarschuwd voor de blootstelling van zwangere vrouwen aan organische oplosmiddelen vanwege de risico's voor misvormingen van de foetus zoals gespleten gehemelte.

De in 4.2.5. vermelde informatie uit een Amerikaans VIB van 1980 over embryotoxische effecten van DMAC en de waarschuwing blootstelling van vrouwen beperkt te houden zou ook in Tabel 3 moeten worden vermeld.

Slotopmerkingen

Het is opvallend, zowel in het geval van PFOA als van DMAC, dat informatie over toxische effecten van de stoffen gaandeweg beschikbaar komt, terwijl de productie van de stoffen al lang gaande is. Er is ook een trend van toenemende ernst van de effecten waar te nemen met de tijd waarin de studies worden uitgevoerd. Dit is een belangrijke waarneming die naar verwachting voor veel industriële chemicaliën zal gelden. Er wordt tot productie van stoffen overgegaan zonder dat eerst is vastgesteld wat de veilige marges zijn t.a.v. de gezondheid van de

productiemedewerkers en de gemeenschap als geheel. Pas gaandeweg, over een periode van tientallen jaren, komt informatie over effecten beschikbaar. Dit rapport heeft daarom een zekere voorbeeldfunctie. Het geeft heel duidelijk aan dat er een noodzaak is voor een controle op veiligheid van chemicaliën voor de mens — zowel productiewerker als gebruiker in een veel eerder stadium, namelijk voordat met productie wordt begonnen.

Amsterdam, 25 augustus 2016

6.2 Bevindingen Prof. Dr. Martin van den Berg

Onderwerp: Beoordeling RIVM Briefrapport 2016-0131

Door: Prof. dr. M. van den Berg, ERT
Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS), Universiteit Utrecht.

Algemene observaties:

Het betreffende concept rapport over PFOA en DMAC geeft een gedetailleerde tijdslijn aan wanneer bepaalde toxicologische en epidemiologische beschikbaar is gekomen, en de daarop volgende arbeidshygiënische veiligheidsnormen in verschillende landen zijn vastgesteld. Op het gebied van PFOA zijn de meest relevante publicaties verwerkt in het rapport, doch geconstateerd wordt dat enkele m.i.z. relevante publicaties missen welke relevant kunnen zijn voor de tijdslijn. Voor DMAC is het overzicht vrijwel compleet en geeft duidelijk de ontwikkeling in kennis aan over de toxicologische eigenschappen van deze stof. De hieronder volgende opmerkingen of aanvullingen hebben naar mijn mening echter geen invloed op door het RIVM geconstateerde tijdslijn voor beide stoffen, maar dienen eerder ter verduidelijking of compleet maken van het rapport.

Detail opmerkingen:

- P.8-2e alinea Dit rapport betreft geen analyse omtrent de mogelijke gezondheidsschade van Dupont werknemers door PFOA, maar is slechts een analyse van de historische ontwikkelingen in de veiligheidsnormen deze stof.
- P.8-3e alinea Ik mis hier in geraadpleegde databases ToxNet – Hazardous Substances Database. Over het algemeen is dit een behoorlijk bijgehouden informatie bron. Deze bevat voor PFOA nog een aantal referenties, die van belang kunnen zijn voor de tijdslijn (PFOA and DMAC file bijgevoegd).
- P.9-4e alinea Naast huidabsorptie ook inhalatie van DMAC duidelijker noemen.
- P.10-1e alinea Zie eerdere opmerking over gebruik ToxNet-HSDB, daarnaast blijkt in praktijk Google Scholar vaak meer referenties te vinden dan Scopus of Pubmed. Ik heb echter niet de indruk dat dit geleid zou hebben tot belangrijke wijzigingen in de tijdslijn gezien de zoekopdrachten in verschillend overheidsdatabases.

- P.13-3e alinea De ToxNet-HSDB geeft aanzienlijk meer developmental en reproductive toxicology studies in de openbare literatuur. Zie bijgevoegde file HSDB.
- P.14-3e alinea Heeft het RIVM kunnen achterhalen waarom er in NL nooit een grenswaarde is vastgesteld, ondanks het feit dat een grote hoeveelheid toxicologische informatie beschikbaar was in de afgelopen 10-15 jaar?
Het Gezondheidsraad rapport Risico's van Prenatale Blootstelling aan Stoffen is niet in het rapport opgenomen. Dit GR rapport geeft ook een evaluatie van PFOA/PFOS en er wordt geconcludeerd dat bij de recente achtergrondblootstelling het waarschijnlijk is dat er gezondheidseffecten kunnen optreden. Dit betreft met name immunologische effecten.
- P.22-1e alinea Op dit moment worden de immunotoxische effecten van PFOA onderbelicht in het rapport, terwijl de gevoeligheid op dit gebied gebaseerd is op zowel experimenteel als epidemiologische onderzoek. Met name de studie van Granjean et al. in JAMA geeft een duidelijke indicatie van immunotoxische effecten bij de mens bij achtergrondblootstelling via het voedsel. Het betreffende artikel is bijgevoegd.
- P.23-tabel Voor de beoordeling van het historisch perspectief en de ontwikkeling in toxicologische kennis is deze tabel zeer waardevol. Wel denk ik dat het voor de lezer nuttig zou zijn om bij de aangehaalde studies in deze tabel consequent een NAEL/LAEL te vermelden om het verloop in toxicologische kennis in de tijd meer kwantitatief illustratief te maken.
- P.27-1e alinea Het overzicht wat betreft toxicologische kennis over DMAC moet als zeer compleet beschouwd worden. Voor een deel wordt dit ook veroorzaakt door het feit dat het aantal wetenschappelijk publicaties en rapporten over DMAC beperkter zijn dan die voor PFOA.
- P.27-1e alinea Het is terecht dat in hoofdstuk 4 veelvuldig gewezen wordt op de huid i.v.m. opname van DMAC in de arbeidssituatie. Hierdoor zou echter ten onrechte door de lezer geconcludeerd kunnen worden dat deze opname route als belangrijkste beschouwd moet worden. Het zou verstandig zijn om tenminste één maal het belang van zowel inhalatie als opname via de huid aan te geven in het begin van het hoofdstuk
- P.33-4e alinea Hier wordt levertoxiciteit als "meest kritisch" effect bij het moederdier omschreven. Beter zou zijn om het woord kritisch te vervangen of aan te vullen met "meest gevoelig" of een andere duidelijker omschrijving van wat Kennedy in zijn CRC Crit Rev Toxicol artikelen bedoeld.
- P.34-tabel De review van Kennedy 1986 is wel opgenomen in de tabel, maar ik mis de reviews uit 2001 en 2012. Het is m.i.z. belangrijk om deze ook op te nemen in de tabel en met name ook aan te geven in hoeverre een aantal aspecten zoals levertoxiciteit en effecten op de voorplanting qua inzicht wel of niet veranderden t.o.v. de voorgaande review(s). Dit is van belang omdat Kennedy

- als toxicoloog werkzaam was bij Dupont en ook duidelijke inzicht gehad moet hebben over toxicologische kennis bij de industrie, in het bijzonder bij Dupont.
- P.37-42 Ik kan mij vrijwel geheel vinden in de bevindingen die gepresenteerd worden in hoofdstuk 5. Ik raad de auteurs echter wel aan om de bijgevoegde informatie uit de ToxNet –Hazardous Substance Database voor PFOA en DMAC nog éénmaal te controleren op eventueel gemiste publikaties voor wat betreft de belangrijkste toxicologische aspecten. Naar verwachting zal dit echter het geschetste beeld niet veel veranderen, maar maakt het rapport mogelijk meer volledig.
- P.39-2e alinea Zie mijn eerdere opmerking over het belang van immunotoxiciteit van PFOA op p. 14 en 22.

Utrecht, 9 september 2016

Prof. dr. M. van den Berg

7 Beantwoording van het commentaar van de externe reviewers

7.1 Algemene opmerkingen

Commentaar Prof. Dr. J. de Boer

In de commentaren worden mogelijke TNO rapporten over deze twee stoffen gemeld als mogelijke aanvulende informatiebronnen. TNO meldde echter dat hun rapporten geen relevante informatie over de humane toxicologie bevatten.

In een van de commentaren wordt aangegeven dat de keuze om de kwaliteit van het onderzoek niet te beoordelen en te vermelden gevolgen heeft omdat daardoor studies van industrie evenveel waarde krijgen als van neutrale onderzoekers. Daarop zou in het rapport moeten worden gewezen. Daarnaast wordt deze keuze niet consequent toegepast omdat bijvoorbeeld bij de studie van (Thiersch 1962) wordt vermeld dat de studie minder gewicht krijgt wegens toediening in de buikholte. Er is in overleg met de opdrachtgever gekozen voor een feitelijk overzicht, waarin de kwaliteit van de studies niet wordt beoordeeld. Een oordeel van de kwaliteit van een studie op basis van de onafhankelijkheid van de onderzoekers maar ook de studieopzet en de kwaliteit van de rapportage is tijdrovend en subjectief. Het oordeel zou bijvoorbeeld afhankelijk zijn van de beschikbaarheid van de volledige studierapporten. Alleen in die gevallen, zoals de studie van (Thiersch 1962), waarbij het niet meenemen van de relevantie van de toegepaste blootstellingsroute resulteert in een verschuiving in de tijdslijn, is er voor gekozen om kwaliteitsaspecten toch mee te nemen.

Commentaar Prof. Dr. M. van den Berg

In het commentaar op de tweede alinea van pagina 8 wordt voorgesteld om te vermelden dat dit rapport geen analyse betreft over de mogelijke gezondheidsschade van Dupont medewerkers door PFOA. Deze suggestie is overgenomen maar in een meer algemene zin omdat dit rapport naast PFOA ook andere stoffen betreft en niet specifiek gericht is op medewerkers van Dupont.

7.2 PFOA

Commentaar Prof. Dr. J. de Boer

In overleg met de opdrachtgever is de suggestie om gegevens over APFO, Na-PFOA en K-PFOA mee te nemen in de teksten en tijdlijn overgenomen. Specifieke informatie over grenswaarden, classificatie, Chemiekaarten en VIBs van APFO, Na-PFOA en K-PFOA zijn, indien beschikbaar, toegevoegd. Toxicologische informatie is niet verder uitgesplitst.

In paragraaf 3.2.6 zijn enkele regels tekst toegevoegd om te verduidelijken dat APFO sinds 1994 in de Chemiekaarten voorkwam.

Publicaties van (Grandjean, Andersen et al. 2012) en (Kielsen, Shamim et al. 2016) over immunotoxiciteit zijn toegevoegd in de appendix-tabellen. Ook is er tekst toegevoegd in hoofdstuk 3.3 en in de discussie over immunotoxiciteit op basis van deze studies. De review van (Giesy and Kannan 2002) is niet meegenomen in de tekst van hoofdstuk 3.3, omdat deze geen nieuwe informatie bevat. Wel is de review toegevoegd aan de tabel met geraadpleegde reviews in de appendix.

Commentaar Prof. Dr. M. van den Berg

De aanbeveling om de ToxNet – Hazardous Substances Database (HSDB) te gebruiken is overgenomen. Het HSDB bestand is doorzocht op relevante referenties, die nog niet via het literatuuronderzoek waren gevonden. Dit heeft drie extra studies (alle drie over kinetiek) opgeleverd, die zijn toegevoegd aan de tabellen in de appendix. De extra studies hebben geen invloed op de tijdlijn.

In de alinea over de ACGIH TLV voor APFO werd vermeld dat de enige studie over ontwikkelingstoxiciteit de (negatieve) studie van (Staples, Burgess et al. 1984) was. In het commentaar wordt gesteld dat er aanzienlijk meer studies over ontwikkelingstoxiciteit te vinden zijn in de HSDB.

Dit betreffen echter studies die verschenen zijn nadat de grenswaarde voor APFO was afgeleid, en deze kunnen dus geen invloed hebben gehad op de afleiding van die grenswaarde. De tekst "ten tijde van de publicatie van het ACGIH document voor APFO" is toegevoegd ter verduidelijking.

Het antwoord op de vraag "Heeft het RIVM kunnen achterhalen waarom er in NL nooit een grenswaarde is vastgesteld, ondanks het feit dat een grote hoeveelheid toxicologische informatie beschikbaar was in de afgelopen 10-15 jaar?" is nee, dit heeft het RIVM niet kunnen achterhalen. De tekst "*Het RIVM heeft niet kunnen achterhalen waarom er geen publieke grenswaarden voor PFOA en is opgenomen*" is toegevoegd aan paragraaf 3.1.3.

Op basis van het artikel van (Grandjean, Andersen et al. 2012) en het rapport van de Gezondheidsraad (Risico's van Prenatale Blootstelling aan Stoffen; (Gezondheidsraad 2014)) is de tekst over immunotoxiciteit in hoofdstuk 3.3 uitgebreid. Daarnaast is de studie van Grandjean et al 2012 toegevoegd aan de tijdlijn. Ook zijn deze publicaties toegevoegd aan de tabellen in de appendix.

De bijgevoegde studie van (Calafat, Kuklanyik et al. 2007) over serumconcentraties van PFOA en andere perfluorverbindingen in de Amerikaanse bevolking is niet opgenomen in dit rapport, omdat studies in de algemene bevolking buiten het bestek van deze adviesvraag vallen.

De suggestie om in de tijdlijn (Tabel 2) consequent een NAEL/LAEL te vermelden is niet overgenomen, omdat het in de meeste gevallen orale NOAELs zijn. Deze zouden dan specifiek voor elke diersoort vertaald moeten worden naar grenswaarden in de lucht, maar ook naar andere routes van blootstelling. Dit is niet direct illustratief, noch transparant. Daarom zijn deze gegevens (voor zover beschikbaar) wel opgenomen in de tabellen in de bijlage, maar niet in de tijdlijn.

7.3 DMAC

Commentaar Prof. Dr. J. de Boer

De studie van (Menegola, Broccia et al. 1999) was aanwezig in tabel 14 maar niet opgenomen in de tekst en de tijdlijn omdat dit een in vitro studie betreft. Hiervoor is gekozen omdat een groot aantal in vivo reproductiestudies met DMAC aanwezig zijn en een gevalideerde methode voor de extrapolatie van in vitro reproductietoxiciteit gegevens naar de mens ontbreekt.

De studie van (Maxfield, Barnes et al. 1975) was opgenomen in ons rapport als een humane irritatiestudie (tabel 15). Deze publikatie van medewerkers van Dupont over de mogelijkheden van biomonitoring van de blootstelling aan DMAC bevat inderdaad een zin waarin de effecten van DMAC op de ontwikkeling worden vermeld. De vermelde informatie is echter zeer summier waardoor het niet te beoordelen is met welke diersoort deze studie is uitgevoerd en via welke blootstellingsroute. De referentie waarnaar verwezen wordt (DMAC Product Information Bulletin. No. A-61772, 1969) is niet beschikbaar waardoor onbekend blijft waarop de vermelde effecten op de ontwikkeling zijn gebaseerd. Hoewel deze publikatie gezien zou kunnen worden als een van de vroegste vermeldingen van de effecten van DMAC op de ontwikkeling van het nageslacht, wordt deze publikatie niet opgenomen in de tekst en de tijdlijn omdat de informatie te summier is. Wel is deze studie opgenomen in tabel 14. Ook het Product Information Bulletin dat waarschijnlijk informatie bevat over de effecten op de ontwikkeling zou gezien kunnen als een vroege communicatie van de effecten. Dit is echter niet te beoordelen omdat het document niet beschikbaar is. Zoals gemeld in hoofdstuk 5.1 is deze publikatie en deze opmerking over de effecten op de ontwikkeling van het nageslacht gemist omdat niet alle publicaties zijn gecontroleerd op de aanwezigheid van summiere informatie over de toxiciteit.

De publikatie van (Borm and de Jong 1988) bevat geen nieuwe toxicologische informatie over DMAC. Voor opname via de huid wordt bijvoorbeeld al sinds 1978 gewaarschuwd via vermelding van een huidnotatie bij de MAC-waarde. Voor de toxicologische eigenschappen wordt verwezen naar studies die wel in dit rapport zijn opgenomen. Opname van de studie van Borm heeft daarom geen toegevoegde waarde. Ook de opmerking dat blootstelling aan DMAC boven de MAC-waarde van 10 ppm kan resulteren uit de omgang met niet nader beschreven artikelen is niet relevant voor dit rapport.

In de publikatie van (Laumon, Martin et al. 1996) wordt een case-control studie uitgevoerd naar de relatie tussen blootstelling aan organische oplosmiddelen van de moeder en het ontstaan van gespleten gehemelte bij hun babies. Er wordt een zwak positieve correlatie gevonden voor organische oplosmiddelen in het algemeen en een sterkere correlatie voor gehalogeneerde aliphatische oplosmiddelen. DMAC is echter geen gehalogeneerd organisch oplosmiddel. Deze studie wordt daarom niet als relevant voor de effecten van DMAC beschouwd.

De Amerikaanse VIB uit 1980 geeft aan dat destijds over de embryotoxische eigenschappen werd gecommuniceerd door deze firma.

Echter omdat maar één VIB uit deze periode beschikbaar is, is het onduidelijk of dit voor 1980 ook al gebeurde. Ook is onbekend of deze informatie door andere firma's ook werd gecommuniceerd. Ook worden VIBs meestal alleen toegezonden aan afnemers en zijn dus niet per definitie openbaar. Opname van deze VIB in de tijdlijn zou daarom ten onrechte de suggestie wekken dat deze eigenschappen vanaf 1980 openbaar werden gecommuniceerd.

Commentaar Prof. Dr. M. van den Berg

De suggestie om in de vierde alinea van pagina 9 en de eerste alinea van pagina 27 duidelijker te vermelden dat naast de dermale blootstelling ook inhalatie een belangrijke blootstellingsroute is is overgenomen.

In het commentaar op de vierde alinea op pagina 33 wordt voorgesteld om het woord "kritisch" te vervangen of aan te vullen om duidelijker te maken wat Kennedy in zijn review artikelen bedoelt.

De suggestie om het woord "kritisch" te vervangen door "gevoelig" in alinea 4 van pagina 33 is overgenomen omdat dit beter de bedoeling van Kennedy in de reviews beschrijft. De suggestie om de reviews van Kennedy uit 2001 en 2012 op te nemen is niet overgenomen omdat deze reviews geen nieuwe toxicologische informatie bevat en op dat moment al een besluit was genomen over de classificatie en de grenswaarden.

De referenties uit de Hazardous Substance Database voor DMAC zijn gecontroleerd op aanwezigheid in dit rapport en op de relevantie. Geen van de referenties werd beoordeeld als van toegevoegde waarde.

7.4 Slotopmerkingen

Het RIVM deelt de mening dat informatie over de toxiciteit van stoffen vaak pas na de start van de productie en toepassing van een stof beschikbaar komt en dat informatie over ernstige effecten zoals kankerverwekkendheid en effecten op de voortplanting vaak laat beschikbaar komen. Deze conclusie is echter niet af te leiden uit dit onderzoek omdat slechts twee stoffen zijn beoordeeld. Daarnaast valt een dergelijke conclusie buiten de huidige adviesvraag.

8 Referenties

2006-133, D. (2006). Décret no 2006-133 du 9 février 2006 fixant des valeurs limites d'exposition professionnelle contraignantes à certains agents chimiques dans l'atmosphère des lieux de travail et modifiant le code du travail (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). D. L. C. S. E. D. L. MINISTÈRE DE L'EMPLOI.

Abbott, B. D., C. J. Wolf, J. E. Schmid, K. P. Das, R. D. Zehr, L. Helfant, S. Nakayama, A. B. Lindstrom, M. J. Strynar and C. Lau (2007). "Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha." *Toxicological Sciences* **98**(2): 571-581.

Abbott, B. D., C. R. Wood, A. M. Watkins, K. Tatum-Gibbs, K. P. Das and C. Lau (2012). "Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) on expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and nuclear receptor-regulated genes in fetal and postnatal CD-1 mouse tissues." *Reproductive Toxicology* **33**(4): 491-505.

Abdellatif, A. G., V. Preat, J. Vamecq, R. Nilsson and M. Roberfroid (1990). "Peroxisome proliferation and modulation of rat liver carcinogenesis by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid, perfluorooctanoic acid and nafenopin." *Carcinogenesis* **11**(11): 1899-1902.

ACGIH (1993). 1993-1994 Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents and Biological Exposure Indices, American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 6500 Glenway Avenue, Building D-7, Cincinnati, OH 45211-4438, USA, 1993. vi, 124p..

ACGIH (2001). N,N-dimethyl acetamide.

ACGIH (2007). Ammonium Perfluorooctanoate: TLV (R), Chemical Substances 7th Edition;
<https://www.acgih.org/forms/store/ProductFormPublic/ammonium-perfluorooctanoate-tlv-r-chemical-substances-7th-edition-documentation>.

ACGIH (2011). N,N-dimethyl acetamide - BEI recommendation.

Albrecht, P. P., N. E. Torsell, P. Krishnan, D. J. Ehresman, S. R. Frame, S. C. Chang, J. L. Butenhoff, G. L. Kennedy, F. J. Gonzalez and J. M. Peters (2013). "A species difference in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha-dependent response to the developmental effects of perfluorooctanoic acid." *Toxicological Sciences* **131**(2): 568-582.

Arbeidsinspectie (1978). Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de Nationale MAC-commissie.

Arbeidsinspectie (1985). Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de Nationale MAC-commissie - P145. **5e druk.**

Arbeidsinspectie (1986). De Nationale MAC-lijst 1986 - P145. **6e druk.**

Arbeidsinspectie (1986). De Nationale MAC-lijst 1986 - P145 supplement. **1e druk.**

Arbeidsinspectie (1989). De Nationale MAC-lijst 1989 - P145. **7e druk.**

ATSDR (2015). Draft Toxicological Profile for Perfluoroalkyls. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services.

Bach, C. C., B. H. Bech, N. Brix, E. A. Nohr, J. P. Bonde and T. B. Henriksen (2015). "Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review." *Critical Reviews in Toxicology* **45**(1): 53-67.

Badr, M. Z. and L. S. Birnbaum (2004). "Enhanced potential for oxidative stress in livers of senescent rats by the peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist perfluorooctanoic acid." *Mech Ageing Dev* **125**(1): 69-75.

Barry, V., A. Winqvist and K. Steenland (2013). "Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant." *Environmental Health Perspectives* **121**(11-12): 1313-1318.

Bartsch, W., G. Sponer, K. Dietmann and G. Fuchs (1976). "Acute toxicity of various solvents in the mouse and rat. LD50 of ethanol, diethylacetamide, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, glycerine, N-methylpyrrolidone, polyethylene glycol 400, 1,2-propanediol and Tween 20." *Arzneimittel-Forschung* **26**(8): 1581-1583.

Baum, S. L. and A. J. Suruda (1997). "Toxic Hepatitis from Dimethylacetamide." *International Journal of Occupational & Environmental Health* **3**(1): 1-4.

Benbrahim-Tallaa, L., B. Lauby-Secretan, D. Loomis, K. Z. Guyton, Y. Grosse, F. El Ghissassi, V. Bouvard, N. Guha, H. Mattock, K. Straif and G. International Agency for Research on Cancer Monograph Working (2014). "Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone." *Lancet Oncology* **15**(9): 924-925.

Benninghoff, A. D., G. A. Orner, C. H. Buchner, J. D. Hendricks, A. M. Duffy and D. E. Williams (2012). "Promotion of hepatocarcinogenesis by perfluoroalkyl acids in rainbow trout." *Toxicological Sciences* **125**(1): 69-78.

- Berthiaume, J. and K. B. Wallace (2002). "Perfluorooctanoate, perfluorooctanesulfonate, and N-ethyl perfluorooctanesulfonamide ethanol; peroxisome proliferation and mitochondrial biogenesis." *Toxicology Letters* **129**(1-2): 23-32.
- Biegel, L. B., M. E. Hurtt, S. R. Frame, J. C. O'Connor and J. C. Cook (2001). "Mechanisms of extrahepatic tumor induction by peroxisome proliferators in male CD rats." *Toxicological Sciences* **60**(1): 44-55.
- Biegel, L. B., R. C. Liu, M. E. Hurtt and J. C. Cook (1995). "Effects of ammonium perfluorooctanoate on Leydig cell function: in vitro, in vivo, and ex vivo studies." *Toxicology & Applied Pharmacology* **134**(1): 18-25.
- Borm, P. J. and L. de Jong (1988). "Monitoring van beroepsmatige blootstelling aan Dimethylacetamide - Toepassing en vergelijking van stationaire, persoonsgebonden en biologische monitoring." *Tijdschrift voor Toegepaste Arbeidwetenschap (TtA)* **02**: 13-18.
- Botelho, S. C., M. Saghafian, S. Pavlova, M. Hassan, J. W. DePierre and M. Abedi-Valugerdi (2015). "Complement activation is involved in the hepatic injury caused by high-dose exposure of mice to perfluorooctanoic acid." *Chemosphere* **129**: 225-231.
- Brieger, A., N. Bienefeld, R. Hasan, R. Goerlich and H. Haase (2011). "Impact of perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid on human peripheral leukocytes." *Toxicology in Vitro* **25**(4): 960-968.
- Butenhoff, J., G. Costa, C. Elcombe, D. Farrar, K. Hansen, H. Iwai, R. Jung, G. Kennedy, Jr., P. Lieder, G. Olsen and P. Thomford (2002). "Toxicity of ammonium perfluorooctanoate in male cynomolgus monkeys after oral dosing for 6 months." *Toxicological Sciences* **69**(1): 244-257.
- Butenhoff, J. L., D. W. Gaylor, J. A. Moore, G. W. Olsen, J. Rodricks, J. H. Mandel and L. R. Zobel (2004). "Characterization of risk for general population exposure to perfluorooctanoate." *Regulatory Toxicology & Pharmacology* **39**(3): 363-380.
- Butenhoff, J. L., G. L. Kennedy, Jr., S. C. Chang and G. W. Olsen (2012). "Chronic dietary toxicity and carcinogenicity study with ammonium perfluorooctanoate in Sprague-Dawley rats." *Toxicology* **298**(1-3): 1-13.
- Butenhoff, J. L., G. L. Kennedy, Jr., S. R. Frame, J. C. O'Connor and R. G. York (2004). "The reproductive toxicology of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat." *Toxicology* **196**(1-2): 95-116.
- Butenhoff, J. L., G. L. Kennedy, R. Jung and S. C. Chang (2014). "Evaluation of perfluorooctanoate for potential genotoxicity." *Toxicology Reports* **1**: 252-270.
- Calafat, A. M., Z. Kuklennyik, J. A. Reidy, S. P. Caudill, J. S. Tully and L. L. Needham (2007). "Serum concentrations of 11 polyfluoroalkyl compounds in the u.s. population: data from the national health and

nutrition examination survey (NHANES)." *Environ Sci Technol* **41**(7): 2237-2242.

Canada, H. (2012). Screening Assessment Report - Perfluorooctanoic Acid, its Salts, and its Precursors. Environment Canada, Health Canada, August 2012.

Chemiekaarten SDU Uitgevers, Jaargangen (PFOA): 1994/1995, 1996, 1997, 1999 – 2002, 2006, 2008 - 2012, 2014 - 2016, SDU Uitgevers.

Chemiekaarten SDU Uitgevers, Jaartallen (DMAC): 1980, 1984, 1988-1990, 1992, 1993, 1994, 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002-2012, 2016. , SDU uitgevers.

Cook, J. C., S. M. Murray, S. R. Frame and M. E. Hurtt (1992). "Induction of Leydig cell adenomas by ammonium perfluorooctanoate: a possible endocrine-related mechanism." *Toxicology & Applied Pharmacology* **113**(2): 209-217.

Corsi, G. C. (1971). "[On occupational pathology caused by dimethylacetamide (with special reference to hepatic function)]." *Med Lav* **62**(1): 28-42.

Corsini, E., R. W. Luebke, D. R. Germolec and J. C. DeWitt (2014). "Perfluorinated compounds: emerging POPs with potential immunotoxicity." *Toxicology Letters* **230**(2): 263-270.

Costa, G., S. Sartori and D. Consonni (2009). "Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers." *J Occup Environ Med* **51**(3): 364-372.

Cui, L., Q. F. Zhou, C. Y. Liao, J. J. Fu and G. B. Jiang (2009). "Studies on the toxicological effects of PFOA and PFOS on rats using histological observation and chemical analysis." *Archives of Environmental Contamination & Toxicology* **56**(2): 338-349.

Danish, E. P. A. (2015). Perfluoroalkylated substances: PFOA, PFOS and PFOSA. Evaluation of health hazards and proposal of a health based quality criterion for drinking water, soil and ground water. Copenhagen.

Darrow, L. A., C. R. Stein and K. Steenland (2013). "Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010." *Environ Health Perspect* **121**(10): 1207-1213.

DeWitt, J. C., C. B. Copeland and R. W. Luebke (2009). "Suppression of humoral immunity by perfluorooctanoic acid is independent of elevated serum corticosterone concentration in mice." *Toxicological Sciences* **109**(1): 106-112.

Dewitt, J. C., C. B. Copeland, M. J. Strynar and R. W. Luebke (2008). "Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice." *Environmental Health Perspectives* **116**(5): 644-650.

DeWitt, J. C., M. M. Peden-Adams, J. M. Keller and D. R. Germolec (2012). "Immunotoxicity of perfluorinated compounds: recent developments." *Toxicologic Pathology* **40**(2): 300-311.

DeWitt, J. C., A. Shnyra, M. Z. Badr, S. E. Loveless, D. Hoban, S. R. Frame, R. Cunard, S. E. Anderson, B. J. Meade, M. M. Peden-Adams, R. W. Luebke and M. I. Luster (2009). "Immunotoxicity of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and the role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha." *Critical Reviews in Toxicology* **39**(1): 76-94.

DFG (1990). Sammelkapitel MAK-werte und Schwangerschaft - Nachtrag 1990.

DFG (1998). N,N-dimethylacetamid.

DFG (2000). Deckblatt zu N,N-dimethylacetamid - Grenzwerte in biologischem Material.

DFG (2002). N,N-dimethylacetamid. **MAK, 34. Lieferung, 2002.**

DFG (2006). Perfluorooctanoic Acid and its Inorganic Salts. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation: 1 - 56.

DFG (2009). Deckblatt zu N,N-dimethylacetamid - Grenzwerte in biologischem Material.

DFG (2012). Perfluorooctanoic acid and its inorganic salts. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. MAK Value Documentation, MAK Value Documentation: 1 -5.

Dixon, D., C. E. Reed, A. B. Moore, E. A. Gibbs-Flournoy, E. P. Hines, E. A. Wallace, J. P. Stanko, Y. Lu, W. N. Jefferson, R. R. Newbold and S. E. Fenton (2012). "Histopathologic changes in the uterus, cervix and vagina of immature CD-1 mice exposed to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a uterotrophic assay." *Reproductive Toxicology* **33**(4): 506-512.

Du, G., H. Huang, J. Hu, Y. Qin, D. Wu, L. Song, Y. Xia and X. Wang (2013). "Endocrine-related effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) in zebrafish, H295R steroidogenesis and receptor reporter gene assays." *Chemosphere* **91**(8): 1099-1106.

ECB (1998). No title: collection of data send to ECB for input on discussion of reproduction toxicity classification. A034_N,N-dimethylacetamide.

ECHA (2011). Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Perfluorooctanoic acid (PFOA), Committee for Risk Assessment RAC. ECHA/RAC/ CLH-O-0000002227-78-01/A1, Adopted 2 December 2011.

ECHA (2011). MEMBER STATE COMMITTEE SUPPORT DOCUMENT FOR IDENTIFICATION OF N,N-DIMETHYLACETAMIDE (DMAC) AS A SUBSTANCE OF VERY HIGH CONCERN BECAUSE OF ITS CMR PROPERTIES, Adopted on 24 November 2011; Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/13638/suppdoc_dmac_2011124_en.pdf.

ECHA (2011). Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of Perfluorooctanoic acid (PFOA), Committee for Risk Assessment RAC. ECHA/RAC/DOC No CLH-O-0000002227-78-01/F.

ECHA (2013). Agreement of the Member State Committee on the identification of pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) as a Substance of Very High Concern. Helsinki, European Chemicals Agency.

ECHA (2014). Committee for Risk Assessment (RAC). Annex 1 Background document to the Opinion proposing harmonised classification and labelling at Community level of N,N-DIMETHYLACETAMIDE (DMAC). EC number: 204-826-4, CAS number: 127-19-5, CLH-O-0000004716-69-03/F.

ECHA (2015). "Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions on Perfluorooctanoic acid (PFOA), its salts and PFOA-related substances. Committee for Risk Assessment (RAC); ECHA/RAC/RES-O-0000006229-70-02/F. Adopted 8 September 2015."

ECHA. (2016). "ECHA infocard DMAC." from <http://echa.europa.eu/nl/substance-information/-/substanceinfo/100.004.389> , geraadpleegd 19 juli 2016.

ECHA. (2016). "REACH Registratiedossier voor N,N-dimethylacetamide; <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15266>; geraadpleegd augustus 2016."

EEC (1967). Council Directive 67/548/EEC of 27 June 1967 on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances, Available at: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX:31967L0548>.

EEC (2001). COMMISSION DIRECTIVE 2001/59/EC of 6 August 2001, adapting to technical progress for the 28th time Council Directive 67/548/EEC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labelling of dangerous substances, Official Journal of the European Communities. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:225:0001:0333:EN:PDF>.

EFSA (2008). Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts. Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No. EFSA-Q-2004-163, adopted on 21 February 2008). . The EFSA Journal. Parma, Italy, European Food Safety Authority. **653**: 1 - 131.

Elcombe, C. R., B. M. Elcombe, J. R. Foster, D. G. Farrar, R. Jung, S. C. Chang, G. L. Kennedy and J. L. Butenhoff (2010). "Hepatocellular hypertrophy and cell proliferation in Sprague-Dawley rats following dietary exposure to ammonium perfluorooctanoate occurs through increased activation of the xenosensor nuclear receptors PPARalpha and CAR/PXR." *Archives of Toxicology* **84**(10): 787-798.

EU (2013). COMMISSION REGULATION (EU) No 944/2013 of 2 October 2013, amending, for the purposes of its adaptation to technical and scientific progress, Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures. , Official Journal of the European Union. Available at: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2013:261:0005:0022:en:PDF>.

EU (2016). Commission Regulation (EU) 2016/1179 of 19 July 2016 amending, for the purposes of its adaptation to technical and scientific progress, Regulation (EC) No 1272/2008 of the European Parliament and of the Council on classification, labelling and packaging of substances and mixtures (Text with EEA relevance), Available at: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=uriserv%3AOJ.L_.2016.195.01.0011.01.ENG.

Fairhurst, S., N. Gregg, J. Cocker, R. Brown, D. South and A. Garrod (1992). N,N-dimethylacetamide: Criteria document for an occupational exposure limit, HMSO Books, P.O. Box 276, London SW8 5DT, United Kingdom, 1992. vi, 30p.
61 ref.

Fairley, K. J., R. Purdy, S. Kearns, S. E. Anderson and B. Meade (2007). "Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin." *Toxicological Sciences* **97**(2): 375-383.

Fenton, S. E., J. L. Reiner, S. F. Nakayama, A. D. Delinsky, J. P. Stanko, E. P. Hines, S. S. White, A. B. Lindstrom, M. J. Strynar and S. S. Petropoulou (2009). "Analysis of PFOA in dosed CD-1 mice. Part 2. Disposition of PFOA in tissues and fluids from pregnant and lactating mice and their pups." *Reproductive Toxicology* **27**(3-4): 365-372.

Ferenz, R. L. and G. L. Kennedy, Jr. (1986). "Reproduction study of dimethylacetamide following inhalation in the rat." *Fundamental & Applied Toxicology* **7**(1): 132-137.

Filgo, A. J., E. M. Quist, M. J. Hoenerhoff, A. E. Brix, G. E. Kissling and S. E. Fenton (2015). "Perfluorooctanoic Acid (PFOA)-induced Liver Lesions in Two Strains of Mice Following Developmental Exposures: PPARalpha Is Not Required." *Toxicologic Pathology* **43**(4): 558-568.

Fisher, L. B. and H. I. Maibach (1975). "Effect of some irritants on human epidermal mitosis." *Contact Dermatitis* **1**(5): 273-276.

Franco, J., B. J. Meade, H. F. Frasch, A. M. Barbero and S. E. Anderson (2012). "Dermal penetration potential of perfluorooctanoic acid (PFOA) in human and mouse skin." *Journal of Toxicology & Environmental Health Part A* **75**(1): 50-62.

Gezondheidsraad (2013). Perfluorooctanoic acid and its salts; Evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. [Subcommittee on the Classification of Carcinogenic Substances of the Dutch Expert Committee on Occupational Safety, a Committee of the Health Council of the Netherlands. No. 2013/32. Den Haag, 18 december 2013.

Gezondheidsraad (2014). Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen [Health Council of the Netherlands, Nr. 2014/05]. Den Haag, 19 maart 2014.

Giesy, J. P. and K. Kannan (2002). "Perfluorochemical surfactants in the environment." *Environmental Science & Technology* **36**(7): 146A - 152A.

Gilliland, F. D. and J. S. Mandel (1993). "Mortality among employees of a perfluorooctanoic acid production plant." *Journal of Occupational Medicine* **35**(9): 950-954.

Gilliland, F. D. and J. S. Mandel (1996). "Serum perfluorooctanoic acid and hepatic enzymes, lipoproteins, and cholesterol: a study of occupationally exposed men." *Am J Ind Med* **29**(5): 560-568.

Goecke, C. M., B. M. Jarnot and N. V. Reo (1992). "A comparative toxicological investigation of perfluorocarboxylic acids in rats by fluorine-19 NMR spectroscopy." *Chemical research in toxicology* **5**(4): 512-519.

Gong, W., X. Liu and B. Zhu (2016). "Dimethylacetamide-induced occupational toxic hepatitis with a short term recurrence: a rare case report." *Journal of Thoracic Disease* **8**(6): E408-411.

Grandjean, P., E. W. Andersen, E. Budtz-Jorgensen, F. Nielsen, K. Molbak, P. Weihe and C. Heilmann (2012). "Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds." *JAMA* **307**(4): 391-397.

Gray, D. and J. Dahlgren (2003). Liver toxicity in fluorochemical workers, Tetra Tech, Inc.

Griffith, F. D. and J. E. Long (1980). "Animal toxicity studies with ammonium perfluorooctanoate." *American Industrial Hygiene Association Journal* **41**(8): 576-583.

Hardisty, J. F., G. A. Willson, W. R. Brown, E. E. McConnell, S. R. Frame, D. W. Gaylor, G. L. Kennedy and J. L. Butenhoff (2010). "Pathology Working Group review and evaluation of proliferative lesions of mammary gland tissues in female rats fed ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the diet for 2 years." *Drug & Chemical Toxicology* **33**(2): 131-137.

- Hinderliter, P. M., X. Han, G. L. Kennedy and J. L. Butenhoff (2006). "Age effect on perfluorooctanoate (PFOA) plasma concentration in post-weaning rats following oral gavage with ammonium perfluorooctanoate (APFO)." *Toxicology* **225**(2-3): 195-203.
- Hinderliter, P. M., E. Mylchreest, S. A. Gannon, J. L. Butenhoff and G. L. Kennedy, Jr. (2005). "Perfluorooctanoate: Placental and lactational transport pharmacokinetics in rats." *Toxicology* **211**(1-2): 139-148.
- Hines, E. P., S. S. White, J. P. Stanko, E. A. Gibbs-Flournoy, C. Lau and S. E. Fenton (2009). "Phenotypic dichotomy following developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in female CD-1 mice: Low doses induce elevated serum leptin and insulin, and overweight in mid-life." *Molecular & Cellular Endocrinology* **304**(1-2): 97-105.
- Horn, H. J. (1961). "Toxicology of dimethylacetamide." *Toxicology & Applied Pharmacology* **3**: 12-24.
- Hu, Q., J. N. Franklin, I. Bryan, E. Morris, A. Wood and J. C. DeWitt (2012). "Does developmental exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) induce immunopathologies commonly observed in neurodevelopmental disorders?" *Neurotoxicology* **33**(6): 1491-1498.
- IARC (2016). Perfluorooctanoic Acid, Tetrafluoroethylene, Dichloromethane, 1,2-Dichloropropane, and 1,3-Propane Sultone. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. **110**.
- INRS (1993). Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. **ND 1945-153-93**.
- INRS (2012). Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France. , Institut National de Recherche et de Sécurité; ED 984. .
- Iwai, H. and K. Yamashita (2006). "A fourteen-day repeated dose oral toxicity study of APFO in rats." *Drug & Chemical Toxicology* **29**(3): 323-332.
- Jacquet, N., M. A. Maire, C. Rast, M. Bonnard and P. Vasseur (2011). "Perfluorooctanoic acid (PFOA) acts as a tumor promoter on Syrian hamster embryo (SHE) cells." *Environmental Science & Pollution Research* **19**(7): 2537-2549.
- Johannsen, F. R., G. J. Levinkas and J. L. Schardein (1987). "Teratogenic response of dimethylacetamide in rats." *Fundamental & Applied Toxicology* **9**(3): 550-556.
- Johansson, N., A. Fredriksson and P. Eriksson (2008). "Neonatal exposure to perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoic acid (PFOA) causes neurobehavioural defects in adult mice." *Neurotoxicology* **29**(1): 160-169.
- Jung, S. J., C. Y. Lee, S. A. Kim, K. S. Park, B. G. Ha, J. Kim, J. Y. Yu and T. Choi (2007). "Dimethylacetamide-induced hepatic injuries among

spandex fibre workers." *Clinical Toxicology: The Official Journal of the American Academy of Clinical Toxicology & European Association of Poisons Centres & Clinical Toxicologists* **45**(5): 435-439.

Kawashima, Y., H. Kobayashi, H. Miura and H. Kozuka (1995). "Characterization of hepatic responses of rat to administration of perfluorooctanoic and perfluorodecanoic acids at low levels." *Toxicology* **99**(3): 169-178.

Kawashima, Y., T. Matsunaga, N. Uy-Yu and H. Kozuka (1991). "Induction by perfluorooctanoic acid of microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase in rat kidney. Sex-related difference." *Biochem Pharmacol* **42**(10): 1921-1926.

Kawashima, Y., S. Suzuki, H. Kozuka, M. Sato and Y. Suzuki (1994). "Effects of prolonged administration of perfluorooctanoic acid on hepatic activities of enzymes which detoxify peroxide and xenobiotic in the rat." *Toxicology* **93**(2-3): 85-97.

Kawashima, Y., N. Uy-Yu and H. Kozuka (1989). "Sex-related difference in the inductions by perfluoro-octanoic acid of peroxisomal beta-oxidation, microsomal 1-acylglycerophosphocholine acyltransferase and cytosolic long-chain acyl-CoA hydrolase in rat liver." *Biochemical Journal* **261**(2): 595-600.

Kawashima, Y., N. Uy-Yu and H. Kozuka (1989). "Sex-related differences in the enhancing effects of perfluoro-octanoic acid on stearoyl-CoA desaturase and its influence on the acyl composition of phospholipid in rat liver. Comparison with clofibrac acid and tiadenol." *Biochemical Journal* **263**(3): 897-904.

Kennedy, G. L. (2012). "Toxicology of dimethyl and monomethyl derivatives of acetamide and formamide: a second update." *Critical Reviews in Toxicology* **42**(10): 793-826.

Kennedy, G. L., Jr. (1985). "Dermal toxicity of ammonium perfluorooctanoate." *Toxicology & Applied Pharmacology* **81**(2): 348-355.

Kennedy, G. L., Jr. (1986). "Biological effects of acetamide, formamide, and their monomethyl and dimethyl derivatives." *Critical Reviews in Toxicology* **17**(2): 129-182.

Kennedy, G. L., Jr. (1987). "Increase in mouse liver weight following feeding of ammonium perfluorooctanoate and related fluorochemicals." *Toxicology Letters* **39**(2-3): 295-300.

Kennedy, G. L., Jr. (2001). "Biological effects of acetamide, formamide, and their mono and dimethyl derivatives: an update." *Critical Reviews in Toxicology* **31**(2): 139-222.

Kennedy, G. L., Jr., J. L. Butenhoff, G. W. Olsen, J. C. O'Connor, A. M. Seacat, R. G. Perkins, L. B. Biegel, S. R. Murphy and D. G. Farrar

(2004). "The toxicology of perfluorooctanoate." *Critical Reviews in Toxicology* **34**(4): 351-384.

Kennedy, G. L., Jr., G. T. Hall, M. R. Brittelli, J. R. Barnes and H. C. Chen (1986). "Inhalation toxicity of ammonium perfluorooctanoate." *Food & Chemical Toxicology* **24**(12): 1325-1329.

Kennedy, G. L., Jr. and H. Sherman (1986). "Acute and subchronic toxicity of dimethylformamide and dimethylacetamide following various routes of administration." *Drug & Chemical Toxicology* **9**(2): 147-170.

Kielsen, K., Z. Shamim, L. P. Ryder, F. Nielsen, P. Grandjean, E. Budtz-Jorgensen and C. Heilmann (2016). "Antibody response to booster vaccination with tetanus and diphtheria in adults exposed to perfluorinated alkylates." *J Immunotoxicol* **13**(2): 270-273.

Kim, H. R. and T. W. Kim (2010). "Occupational hepatic disorders in Korea." *J Korean Med Sci* **25**(Suppl): S36-40.

Kinney, L. A., B. A. Burgess, E. F. Stula and G. L. Kennedy, Jr. (1993). "Inhalation studies in rats exposed to dimethylacetamide (DMAc) from 3 to 12 hours per day." *Drug & Chemical Toxicology* **16**(2): 175-194.

Klaunig, J. E., B. A. Hocevar and L. M. Kamendulis (2012). "Mode of Action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and Human Relevance." *Reproductive Toxicology* **33**(4): 410-418.

Klimisch, H. J. and J. Hellwig (2000). "Developmental toxicity of dimethylacetamide in rabbits following inhalation exposure." *Human & Experimental Toxicology* **19**(12): 676-683.

Kojo, A., H. Hanhijarvi, M. Ylinen and V. M. Kosma (1986). "Toxicity and kinetics of perfluoro-octanoic acid in the Wistar rat." *Archives of Toxicology. Supplement* **9**: 465-468.

Koustaas, E., J. Lam, P. Sutton, P. I. Johnson, D. S. Atchley, S. Sen, K. A. Robinson, D. A. Axelrad and T. J. Woodruff (2014). "The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of nonhuman evidence for PFOA effects on fetal growth." *Environmental Health Perspectives* **122**(10): 1015-1027.

Kudo, N. and Y. Kawashima (2003). "Toxicity and toxicokinetics of perfluorooctanoic acid in humans and animals." *Journal of Toxicological Sciences* **28**(2): 49-57.

Kudo, N., A. Sakai, A. Mitsumoto, Y. Hibino, T. Tsuda and Y. Kawashima (2007). "Tissue distribution and hepatic subcellular distribution of perfluorooctanoic acid at low dose are different from those at high dose in rats." *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **30**(8): 1535-1540.

Lau, C., J. L. Butenhoff and J. M. Rogers (2004). "The developmental toxicity of perfluoroalkyl acids and their derivatives." *Toxicology & Applied Pharmacology* **198**(2): 231-241.

- Lau, C., J. R. Thibodeaux, R. G. Hanson, M. G. Narotsky, J. M. Rogers, A. B. Lindstrom and M. J. Strynar (2006). "Effects of perfluorooctanoic acid exposure during pregnancy in the mouse." *Toxicological Sciences* **90**(2): 510-518.
- Laumon, B., J. L. Martin, P. Collet, I. Bertucat, M. P. Verney and E. Robert (1996). "Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study." *Reprod Toxicol* **10**(1): 15-19.
- Lee, C. Y., S. J. Jung, S. A. Kim, K. S. Park and B. G. Ha (2006). "Incidence of dimethylacetamide induced hepatic injury among new employees in a cohort of elastane fibre workers." *Occupational & Environmental Medicine* **63**(10): 688-693.
- Leonard, R. C., K. H. Kreckmann, C. J. Sakr and J. M. Symons (2008). "Retrospective cohort mortality study of workers in a polymer production plant including a reference population of regional workers." *Ann Epidemiol* **18**(1): 15-22.
- Li, Y., D. H. Ramdhan, H. Naito, N. Yamagishi, Y. Ito, Y. Hayashi, Y. Yanagiba, A. Okamura, H. Tamada, F. J. Gonzalez and T. Nakajima (2011). "Ammonium perfluorooctanoate may cause testosterone reduction by adversely affecting testis in relation to PPAR α ." *Toxicology Letters* **205**(3): 265-272.
- Liu, R. C., M. E. Hurtt, J. C. Cook and L. B. Biegel (1996). "Effect of the peroxisome proliferator, ammonium perfluorooctanoate (C8), on hepatic aromatase activity in adult male Crl:CD BR (CD) rats." *Fundamental & Applied Toxicology* **30**(2): 220-228.
- Liu, W., B. Yang, L. Wu, W. Zou, X. Pan, T. Zou, F. Liu, L. Xia, X. Wang and D. Zhang (2015). "Involvement of NRF2 in Perfluorooctanoic Acid-Induced Testicular Damage in Male Mice." *Biology of Reproduction* **93**(2): 41.
- Loveless, S. E., D. Hoban, G. Sykes, S. R. Frame and N. E. Everds (2008). "Evaluation of the immune system in rats and mice administered linear ammonium perfluorooctanoate." *Toxicological Sciences* **105**(1): 86-96.
- Lundin, J. I., B. H. Alexander, G. W. Olsen and T. R. Church (2009). "Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality." *Epidemiology* **20**(6): 921-928.
- Macon, M. B., L. R. Villanueva, K. Tatum-Gibbs, R. D. Zehr, M. J. Strynar, J. P. Stanko, S. S. White, L. Helfant and S. E. Fenton (2011). "Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry." *Toxicological Sciences* **122**(1): 134-145.
- Malley, L. A., T. W. Slone, Jr., G. T. Makovec, G. S. Elliott and G. L. Kennedy, Jr. (1995). "Chronic toxicity/oncogenicity of dimethylacetamide in rats and mice following inhalation exposure." *Fundamental & Applied Toxicology* **28**(1): 80-93.

- Maxfield, M. E., J. R. Barnes, A. Azar and H. T. Trochimowicz (1975). "Urinary excretion of metabolite following experimental human exposures to DMF or to DMAC." *J Occup Med* **17**(8): 506-511.
- Menegola, E., M. L. Broccia, M. Prati and E. Giavini (1999). "In vitro embryotoxicity study of n,n-dimethylacetamide and its main metabolite N-monomethylacetamide." *Toxicol In Vitro* **13**(3): 409-415.
- Merkle, J. and H. Zeller (1980). "[Studies on acetamides and formamides for embryotoxic and teratogenic activities in the rabbit (author's transl)]." *Arzneimittel-Forschung* **30**(9): 1557-1562.
- Minata, M., K. H. Harada, A. Karrman, T. Hitomi, M. Hiroswawa, M. Murata, F. J. Gonzalez and A. Koizumi (2010). "Role of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha in hepatobiliary injury induced by ammonium perfluorooctanoate in mouse liver." *Industrial Health* **48**(1): 96-107.
- Nakagawa, T., D. H. Ramdhan, N. Tanaka, H. Naito, H. Tamada, Y. Ito, Y. Li, Y. Hayashi, N. Yamagishi, Y. Yanagiba, T. Aoyama, F. J. Gonzalez and T. Nakajima (2012). "Modulation of ammonium perfluorooctanoate-induced hepatic damage by genetically different PPARalpha in mice." *Archives of Toxicology* **86**(1): 63-74.
- Nakamura, T., Y. Ito, Y. Yanagiba, D. H. Ramdhan, Y. Kono, H. Naito, Y. Hayashi, Y. Li, T. Aoyama, F. J. Gonzalez and T. Nakajima (2009). "Microgram-order ammonium perfluorooctanoate may activate mouse peroxisome proliferator-activated receptor alpha, but not human PPARalpha." *Toxicology* **265**(1-2): 27-33.
- Nakayama, S., K. Harada, K. Inoue, K. Sasaki, B. Seery, N. Saito and A. Koizumi (2005). "Distributions of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) in Japan and their toxicities." *Environmental Sciences* **12**(6): 293-313.
- Ngo, H. T., R. B. Hetland, A. Sabaredzovic, L. S. Haug and I. L. Steffensen (2014). "In utero exposure to perfluorooctanoate (PFOA) or perfluorooctane sulfonate (PFOS) did not increase body weight or intestinal tumorigenesis in multiple intestinal neoplasia (Min/+) mice." *Environmental Research* **132**: 251-263.
- Nilsen, A. J., M. A. Landin, K. H. Haug, F. Fonnum, U. Berger and H. Osmundsen (2008). "Comparative hepatic gene expression profiling of rats treated with 1H,1H,2H,2H-heptadecafluorodecan-1-ol or with pentadecafluorooctanoic acid." *Physiological Genomics* **34**(3): 285-303.
- Nilsson, R., B. Beije, V. Preat, K. Erixon and C. Ramel (1991). "On the mechanism of the hepatocarcinogenicity of peroxisome proliferators." *Chemico-Biological Interactions* **78**(2): 235-250.
- Nolan, L. A., J. M. Nolan, F. S. Shofer, N. V. Rodway and E. A. Emmett (2010). "Congenital anomalies, labor/delivery complications, maternal risk factors and their relationship with perfluorooctanoic acid (PFOA)-

contaminated public drinking water." *Reproductive Toxicology* **29**(2): 147-155.

OECD (2001). N,N-dimethylacetamide (DMAC), UNEP publications.

OECD (2008). SIDS Initial Assessment Profile. SIAM 26, 16-18 April 2008.

Okuda, H., T. Takeuchi, H. Senoh, H. Arito, K. Nagano, S. Yamamoto and T. Matsushima (2006). "Developmental toxicity induced by inhalation exposure of pregnant rats to N,N-dimethylacetamide." *Journal of Occupational Health* **48**(3): 154-160.

Olsen, G. W., M. M. Burlew, J. C. Marshall, J. M. Burris and J. H. Mandel (2004). "Analysis of episodes of care in a perfluorooctanesulfonyl fluoride production facility." *J Occup Environ Med* **46**(8): 837-846.

Olsen, G. W., J. M. Burris, M. M. Burlew and J. H. Mandel (2000). "Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers." *Drug & Chemical Toxicology* **23**(4): 603-620.

Olsen, G. W., J. M. Burris, M. M. Burlew and J. H. Mandel (2003). "Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonyl (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations." *J Occup Environ Med* **45**(3): 260-270.

Olsen, G. W., J. M. Burris, D. J. Ehresman, J. W. Froehlich, A. M. Seacat, J. L. Butenhoff and L. R. Zobel (2007). "Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers." *Environ Health Perspect* **115**(9): 1298-1305.

Olsen, G. W., D. J. Ehresman, B. D. Buehrer, B. A. Gibson, J. L. Butenhoff and L. R. Zobel (2012). "Longitudinal assessment of lipid and hepatic clinical parameters in workers involved with the demolition of perfluoroalkyl manufacturing facilities." *J Occup Environ Med* **54**(8): 974-983.

Olsen, G. W., F. D. Gilliland, M. M. Burlew, J. M. Burris, J. S. Mandel and J. H. Mandel (1998). "An epidemiologic investigation of reproductive hormones in men with occupational exposure to perfluorooctanoic acid." *J Occup Environ Med* **40**(7): 614-622.

Olsen, G. W. and L. R. Zobel (2007). "Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers." *Int Arch Occup Environ Health* **81**(2): 231-246.

Olson, C. T. and M. E. Andersen (1983). "The acute toxicity of perfluorooctanoic and perfluorodecanoic acids in male rats and effects on tissue fatty acids." *Toxicology & Applied Pharmacology* **70**(3): 362-372.

Onishchenko, N., C. Fischer, W. N. Wan Ibrahim, S. Negri, S. Spulber, D. Cottica and S. Ceccatelli (2011). "Prenatal exposure to PFOS or PFOA alters motor function in mice in a sex-related manner." *Neurotoxicity Research* **19**(3): 452-461.

Perkins, R. G., J. L. Butenhoff, G. L. Kennedy, Jr. and M. J. Palazzolo (2004). "13-week dietary toxicity study of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in male rats." *Drug & Chemical Toxicology* **27**(4): 361-378.

Permadi, H., B. Lundgren, K. Andersson and J. W. DePierre (1992). "Effects of perfluoro fatty acids on xenobiotic-metabolizing enzymes, enzymes which detoxify reactive forms of oxygen and lipid peroxidation in mouse liver." *Biochemical Pharmacology* **44**(6): 1183-1191.

PHE (2009). Public Health England - PFOS and PFOA Toxicological Overview, Toxicology Department of Public Health England.

Qazi, M. R., M. R. Abedi, B. D. Nelson, J. W. DePierre and M. Abedi-Valugerdi (2010). "Dietary exposure to perfluorooctanoate or perfluorooctane sulfonate induces hypertrophy in centrilobular hepatocytes and alters the hepatic immune status in mice." *International Immunopharmacology* **10**(11): 1420-1427.

Qazi, M. R., J. Bogdanska, J. L. Butenhoff, B. D. Nelson, J. W. DePierre and M. Abedi-Valugerdi (2009). "High-dose, short-term exposure of mice to perfluorooctanesulfonate (PFOS) or perfluorooctanoate (PFOA) affects the number of circulating neutrophils differently, but enhances the inflammatory responses of macrophages to lipopolysaccharide (LPS) in a similar fashion." *Toxicology* **262**(3): 207-214.

Qazi, M. R., M. Hassan, B. D. Nelson, J. W. Depierre and M. Abedi-Valugerdi (2013). "Sub-acute, moderate-dose, but not short-term, low-dose dietary pre-exposure of mice to perfluorooctanoate aggravates concanavalin A-induced hepatitis." *Toxicology Letters* **219**(1): 1-7.

Qazi, M. R., B. D. Nelson, J. W. DePierre and M. Abedi-Valugerdi (2012). "High-dose dietary exposure of mice to perfluorooctanoate or perfluorooctane sulfonate exerts toxic effects on myeloid and B-lymphoid cells in the bone marrow and these effects are partially dependent on reduced food consumption." *Food & Chemical Toxicology* **50**(9): 2955-2963.

Quist, E. M., A. J. Filgo, C. A. Cummings, G. E. Kissling, M. J. Hoenerhoff and S. E. Fenton (2015). "Hepatic Mitochondrial Alteration in CD-1 Mice Associated with Prenatal Exposures to Low Doses of Perfluorooctanoic Acid (PFOA)." *Toxicologic Pathology* **43**(4): 546-557.

Raleigh, K. K., B. H. Alexander, G. W. Olsen, G. Ramachandran, S. Z. Morey, T. R. Church, P. W. Logan, L. L. Scott and E. M. Allen (2014). "Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers." *Occup Environ Med* **71**(7): 500-506.

Rettenmeier, A. W. (2007). Perfluorooctansäure und ihre anorganischen Salze, BAT Value Documentation in German language. The MAK Collection for Occupational Health and Safety: 1-13.

Rigden, M., G. Pelletier, R. Poon, J. Zhu, C. Auray-Blais, R. Gagnon, C. Kubwabo, I. Kosarac, K. Lalonde, S. Cakmak, B. Xiao, K. Leingartner, K. L. Ku, R. Bose and J. Jiao (2015). "Assessment of urinary metabolite excretion after rat acute exposure to perfluorooctanoic acid and other peroxisomal proliferators." *Archives of Environmental Contamination & Toxicology* **68**(1): 148-158.

Rosen, M. B., B. D. Abbott, D. C. Wolf, J. C. Corton, C. R. Wood, J. E. Schmid, K. P. Das, R. D. Zehr, E. T. Blair and C. Lau (2008). "Gene profiling in the livers of wild-type and PPARalpha-null mice exposed to perfluorooctanoic acid." *Toxicologic Pathology* **36**(4): 592-607.

Rosen, M. B., J. S. Lee, H. Ren, B. Vallanat, J. Liu, M. P. Waalkes, B. D. Abbott, C. Lau and J. C. Corton (2008). "Toxicogenomic dissection of the perfluorooctanoic acid transcript profile in mouse liver: evidence for the involvement of nuclear receptors PPAR alpha and CAR." *Toxicological Sciences* **103**(1): 46-56.

Ryu, M. H., A. Jha, O. O. Ojo, T. H. Mahood, S. Basu, K. A. Detillieux, N. Nikoobakht, C. S. Wong, M. Loewen, A. B. Becker and A. J. Halayko (2014). "Chronic exposure to perfluorinated compounds: Impact on airway hyperresponsiveness and inflammation." *American Journal of Physiology - Lung Cellular & Molecular Physiology* **307**(10): L765-774.

Sakr, C. J., K. H. Kreckmann, J. W. Green, P. J. Gillies, J. L. Reynolds and R. C. Leonard (2007). "Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers." *Journal of Occupational & Environmental Medicine* **49**(10): 1086-1096.

Sakr, C. J., R. C. Leonard, K. H. Kreckmann, M. D. Slade and M. R. Cullen (2007). "Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. [Erratum appears in *J Occup Environ Med.* 2007 Nov;49(11):1294]." *Journal of Occupational & Environmental Medicine* **49**(8): 872-879.

SCOEL (1994). Recommendation of the Scientific Expert Committee on occupational exposure limits for N,N-Dimethylacetamide, European Commission, : 4.

SER (1996). Brief van de SER: Subcommissie MAC-waarden aan de achterban m.b.t. voorgestelde MAC-waarden. MAC 1041 11-135.

SER (1997). Brief van SER subcommie MAC-waarden aan de Staatsecretaris SZW. Betreft: Verlaging resp. wijziging van bestaande MAC-waarden en invoering nieuwe MAC-waarden (bestuurlijke grenswaarden). MAC/1183 11-147.

SER (2006). Brief van de Subcommissie MAC-waarden aan de Staatssecretaris van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. MAC/4405; 11-238; 15 september 2006.

Shabalina, I. G., T. V. Kramarova, C. L. Mattsson, N. Petrovic, M. Rahman Qazi, R. I. Csikasz, S. C. Chang, J. Butenhoff, J. W. DePierre, B. Cannon and J. Nedergaard (2015). "The Environmental Pollutants Perfluorooctane Sulfonate and Perfluorooctanoic Acid Upregulate Uncoupling Protein 1 (UCP1) in Brown-Fat Mitochondria Through a UCP1-Dependent Reduction in Food Intake." *Toxicological Sciences* **146**(2): 334-343.

Smyth. and e. al. (1962). "Range finding toxicity data: list VI." *AIHA J.* **23**: 95-107.

Solomon, H. M., R. L. Ferenz, G. L. Kennedy, Jr. and R. E. Staples (1991). "Developmental toxicity of dimethylacetamide by inhalation in the rat." *Fundamental & Applied Toxicology* **16**(3): 414-422.

Son, H. Y., S. H. Kim, H. I. Shin, H. I. Bae and J. H. Yang (2008). "Perfluorooctanoic acid-induced hepatic toxicity following 21-day oral exposure in mice." *Archives of Toxicology* **82**(4): 239-246.

Son, H. Y., S. Lee, E. N. Tak, H. S. Cho, H. I. Shin, S. H. Kim and J. H. Yang (2009). "Perfluorooctanoic acid alters T lymphocyte phenotypes and cytokine expression in mice." *Environmental Toxicology* **24**(6): 580-588.

Spies, G. J., R. H. Rhyne, Jr., R. A. Evans, K. E. Wetzel, D. T. Ragland, H. G. Turney, T. L. Leet and J. L. Oglesby (1995). "Monitoring acrylic fiber workers for liver toxicity and exposure to dimethylacetamide. 2. Serum clinical chemistry results of dimethylacetamide-exposed workers." *Journal of Occupational & Environmental Medicine* **37**(9): 1102-1107.

Staatscourant (2001). Staatscourant nr. 235.

Staatscourant (2006). Staatscourant nr. 252.

Staatscourant (2014). Jaargang 2014, Nr. 6. SZW lijst van kankerverwekkende, mutagene, en voor de voortplanting giftige stoffen, Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

Staples, R. E., B. A. Burgess and W. D. Kerns (1984). "The embryo-fetal toxicity and teratogenic potential of ammonium perfluorooctanoate (APFO) in the rat." *Fundamental & Applied Toxicology* **4**(3 Pt 1): 429-440.

Steenland, K. and S. Woskie (2012). "Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid." *American Journal of Epidemiology* **176**(10): 909-917.

Steenland, K., L. Zhao and A. Winquist (2015). "A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA)." *Occup Environ Med* **72**(5): 373-380.

Steenland, K., L. Zhao, A. Winquist and C. Parks (2013). "Ulcerative colitis and perfluorooctanoic acid (PFOA) in a highly exposed population of community residents and workers in the mid-Ohio valley." *Environmental Health Perspectives* **121**(8): 900-905.

Stokinger, H. E. and et al. (1963). "Threshold limit values for 1963. Am. Conf. Governmental Industrial Hygienists." *J. Occupational Med.* **5**(10): 491-498.

Stula, E. F. and W. C. Krauss (1977). "Embryotoxicity in rats and rabbits from cutaneous application of amide-type solvents and substituted ureas." *Toxicol Appl Pharmacol* **41**(1): 35-55.

Suh, C. H., N. K. Cho, C. K. Lee, C. H. Lee, D. H. Kim, J. H. Kim, B. C. Son and J. T. Lee (2011). "Perfluorooctanoic acid-induced inhibition of placental prolactin-family hormone and fetal growth retardation in mice." *Molecular & Cellular Endocrinology* **337**(1-2): 7-15.

SZW-arbeidsinspectie (1992). De Nationale MAC-lijst 1992 - P145. **8e druk.**

SZW-arbeidsinspectie (1994). De Nationale MAC-lijst 1994 - P145. **9e druk.**

SZW-arbeidsinspectie (1995). De Nationale MAC-lijst 1995 - P145. **10e druk.**

SZW-arbeidsinspectie (1996). De Nationale MAC-lijst 1996 - P145. **11e druk.**

Tan, X., G. Xie, X. Sun, Q. Li, W. Zhong, P. Qiao, X. Sun, W. Jia and Z. Zhou (2013). "High fat diet feeding exaggerates perfluorooctanoic acid-induced liver injury in mice via modulating multiple metabolic pathways." *PLoS ONE [Electronic Resource]* **8**(4): e61409.

Thiersch, J. B. (1962). "Effects of acetamides and formamides on the rat litter in Utero." *J. Reprod. Fertil.* **4**: 219-220.

Tucker, D. K., M. B. Macon, M. J. Strynar, S. Dagnino, E. Andersen and S. E. Fenton (2015). "The mammary gland is a sensitive pubertal target in CD-1 and C57Bl/6 mice following perinatal perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure." *Reproductive Toxicology* **54**: 26-36.

Ubel, F. A., S. D. Sorenson and D. E. Roach (1980). "Health status of plant workers exposed to fluorochemicals--a preliminary report." *Am Ind Hyg Assoc J* **41**(8): 584-589.

US-EPA (2002). Revised draft hazard assessment of perfluorooctanoic acid and its salts, U.S. Environmental Protection Agency Office of Pollution Prevention and Toxics Risk Assessment Division.

US-EPA (2003). Preliminary risk assessment of the developmental toxicity associated with exposure to perfluorooctanoic acid and its salts, U.S. Environmental Protection Agency Office of Pollution Prevention and Toxics Risk Assessment Division.

US-EPA (2016). Drinking Water Health Advisory for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). U.S. Environmental Protection Agency Office of Water. EPA Document Number 822-R-16-005. May 2016.

US-EPA (2016). Health Effects Support Document for Perfluorooctanoic Acid (PFOA). Washington, DC 20460, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water (4304T) Health and Ecological Criteria Division.

Uy-Yu, N., Y. Kawashima and H. Kozuka (1990). "Comparative studies on sex-related difference in biochemical responses of livers to perfluorooctanoic acid between rats and mice." *Biochem Pharmacol* **39**(9): 1492-1495.

Valentine, R., M. E. Hurtt, S. R. Frame and G. L. Kennedy, Jr. (1997). "Inhalation toxicology of dimethylacetamide (DMAC) in mice and rats: age-related effects on lethality and testicular injury." *Inhalation Toxicology* **9**(2): 141-156.

van Esterik, J. C., L. Bastos Sales, M. E. Dolle, H. Hakansson, M. Herlin, J. Legler and L. T. van der Ven (2016). "Programming of metabolic effects in C57BL/6JxFVB mice by in utero and lactational exposure to perfluorooctanoic acid." *Archives of Toxicology* **90**(3): 701-715.

Vanden Heuvel, J. P., B. I. Kuslikis, M. L. Van Rafelghem and R. E. Peterson (1991). "Tissue distribution, metabolism, and elimination of perfluorooctanoic acid in male and female rats." *Journal of Biochemical Toxicology* **6**(2): 83-92.

Vieira, V. M., K. Hoffman, H. M. Shin, J. M. Weinberg, T. F. Webster and T. Fletcher (2013). "Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis." *Environmental Health Perspectives* **121**(3): 318-323.

Von Kreybig, T., R. Preussmann and I. Von Kreybig (1969). "Chemical structure and teratogenic effect in the rat. II. N-Alkylureas, N-alkylsulfonamides, N,N-dialkylacetamides, N-methylthioacetamide, and chloroacetamide." *Arzneimittel-Forschung* **19**(7): 1073-1076.

Wang, G. M., L. D. Kier and G. W. Pounds (1989). "Male fertility study on N,N-dimethylacetamide administered by the inhalation route to Sprague-Dawley rats." *Journal of Toxicology & Environmental Health* **27**(3): 297-305.

Wang, J., Y. Zhang, W. Zhang, Y. Jin and J. Dai (2012). "Association of perfluorooctanoic acid with HDL cholesterol and circulating miR-26b and miR-199-3p in workers of a fluorochemical plant and nearby residents." *Environ Sci Technol* **46**(17): 9274-9281.

- White, S. S., A. M. Calafat, Z. Kuklenyik, L. Villanueva, R. D. Zehr, L. Helfant, M. J. Strynar, A. B. Lindstrom, J. R. Thibodeaux, C. Wood and S. E. Fenton (2007). "Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring." *Toxicological Sciences* **96**(1): 133-144.
- White, S. S., K. Kato, L. T. Jia, B. J. Basden, A. M. Calafat, E. P. Hines, J. P. Stanko, C. J. Wolf, B. D. Abbott and S. E. Fenton (2009). "Effects of perfluorooctanoic acid on mouse mammary gland development and differentiation resulting from cross-foster and restricted gestational exposures." *Reproductive Toxicology* **27**(3-4): 289-298.
- White, S. S., J. P. Stanko, K. Kato, A. M. Calafat, E. P. Hines and S. E. Fenton (2011). "Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice." *Environmental Health Perspectives* **119**(8): 1070-1076.
- Winqvist, A. and K. Steenland (2014). "Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts." *Environmental Health Perspectives* **122**(12): 1299-1305.
- Winqvist, A. and K. Steenland (2014). "Perfluorooctanoic acid exposure and thyroid disease in community and worker cohorts." *Epidemiology* **25**(2): 255-264.
- Wolf, C. J., S. E. Fenton, J. E. Schmid, A. M. Calafat, Z. Kuklenyik, X. A. Bryant, J. Thibodeaux, K. P. Das, S. S. White, C. S. Lau and B. D. Abbott (2007). "Developmental toxicity of perfluorooctanoic acid in the CD-1 mouse after cross-foster and restricted gestational exposures." *Toxicological Sciences* **95**(2): 462-473.
- Woskie, S. R., R. Gore and K. Steenland (2012). "Retrospective exposure assessment of perfluorooctanoic acid serum concentrations at a fluoropolymer manufacturing plant." *Annals of Occupational Hygiene* **56**(9): 1025-1037.
- Yahia, D., M. A. El-Nasser, M. Abedel-Latif, C. Tsukuba, M. Yoshida, I. Sato and S. Tsuda (2010). "Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure to pregnant mice on reproduction." *Journal of Toxicological Sciences* **35**(4): 527-533.
- Yan, S., H. Zhang, F. Zheng, N. Sheng, X. Guo and J. Dai (2015). "Perfluorooctanoic acid exposure for 28 days affects glucose homeostasis and induces insulin hypersensitivity in mice." *Scientific Reports* **5**: 11029.
- Yang, B., W. Zou, Z. Hu, F. Liu, L. Zhou, S. Yang, H. Kuang, L. Wu, J. Wei, J. Wang, T. Zou and D. Zhang (2014). "Involvement of oxidative stress and inflammation in liver injury caused by perfluorooctanoic acid exposure in mice." *BioMed Research International* **2014**: 409837.
- Yang, C., Y. S. Tan, J. R. Harkema and S. Z. Haslam (2009). "Differential effects of peripubertal exposure to perfluorooctanoic acid on

mammary gland development in C57Bl/6 and Balb/c mouse strains." *Reproductive Toxicology* **27**(3-4): 299-306.

Yang, Q., Y. Xie, S. E. Alexson, B. D. Nelson and J. W. DePierre (2002). "Involvement of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha in the immunomodulation caused by peroxisome proliferators in mice." *Biochem Pharmacol* **63**(10): 1893-1900.

Yang, Q., Y. Xie and J. W. Depierre (2000). "Effects of peroxisome proliferators on the thymus and spleen of mice." *Clin Exp Immunol* **122**(2): 219-226.

Yang, Q., Y. Xie, A. M. Eriksson, B. D. Nelson and J. W. DePierre (2001). "Further evidence for the involvement of inhibition of cell proliferation and development in thymic and splenic atrophy induced by the peroxisome proliferator perfluorooctanoic acid in mice." *Biochem Pharmacol* **62**(8): 1133-1140.

Zeilmaker, M. J., P. Janssen, A. Versteegh, A. van Pul, W. de Vries, B. Bokkers, S. Wuijts, A. Oomen and J. Herremans (2016). *Risicoschatting emissie PFOA voor omwonenden - Locatie: DuPont/Chemours, Dordrecht, Nederland*. RIVM Briefrapport 2016-0049. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, 2016. .

Zhao, Y., Y. S. Tan, S. Z. Haslam and C. Yang (2010). "Perfluorooctanoic acid effects on steroid hormone and growth factor levels mediate stimulation of peripubertal mammary gland development in C57BL/6 mice." *Toxicological Sciences* **115**(1): 214-224.

9 Annexen

9.1 Afkortingenlijst

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Verenigde Staten industrie afgevaardigden
AMMA	S-(acetamidomethyl)mercapturic acid
APFO	ammoniumperfluorooctanoaat
ATP	Adaptation to Technical and scientific Progress
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry, VS federale agentschap.
BASF	Badische Anilin und Soda Fabrik, Duitse chemie fabrikant
BAT	Biologische Arbeitsplatztoleranzwert
BEI	Biological Exposure Indices
BMDL	Benchmark dose level
CAS	Chemical Abstract Service
CLP	Classification, Labelling and Packaging, Europese verordening
CMR	Carcinogeen, mutagen, reprotoxisch
CZS	Centraal zenuwstelsel
DMAC	N,N-dimethylacetamide
DNEL	Derived no effect level, humane waarde gebruik onder REACH
DSD	dangerous substances directive (67/548/EEC)
EC	Effect Concentration
ECB	Europees Chemicalien Bureau, voorloper van ECHA, Europees agentschap
ECHA	European Chemicals Agency, Europees agentschap
EFSA	European Food Safety Authority, Europees agentschap
GESTIS	Duitse database voor gevaarlijke stoffen van de ongevallenverzekeraars
GCL	generieke concentratie limiet
GR	Gezondheidsraad, Nederlands committee
GSW	Grenswaarden Stoffen op de Werkplek
HPV	High Production Volume
HSE	Health and Safety Executive, Verenigd Koninkrijk agentschap
IARC	International Agency for Research on Cancer
INRS	Institut National de Rechercher et de Securite, Frans agentschap
i.p.	intraperitoneaal, dosering geïnjecteerd in de buikholte
IPCS INCHEM	International Programme on Chemical Safety, INCHEM is de database van IPCS
LD	lethal dose
LOAEC	Lowest observed adverse effect concentration
LOAEL	Lowest observed adverse effect level
MAC	Maximaal Aanvaarde Concentratie, Nederlandse grenswaarde
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen, Duitse grenswaarde
MSDS	Material Safety Data Sheet (=VIB)

NAEL	No adverse effect level
NMAC	N-methylacetamide
NOAEC	No observed adverse effect concentration
NOAEL	No observed adverse effect level
NOEC	No observed effect concentration
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OEL	Occupational Exposure Limit
OPPT	Office of Pollution Prevention and Toxics, Verenigde Staten, onderdeel van US EPA
PBT	persistente, bioaccumulerende én toxische stof
PFOA	Perfluorooctaan-8-yl azijnzuur, C8
PFOS	perfluorooctaan-11-yl sulfonaat
PPAR	peroxisoomproliferatorgeactiveerde receptoren
Ppb	parts per billion
Ppm	parts per million
RAC	Risk Assessment Committee, Europees comité van ECHA
REACH	Registratie, evaluatie, autorisatie en restrictie van chemicaliën, Europese wetgeving voor chemische stoffen.
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RTECS	Registry of Toxic Effects of Chemical Substances
SCL	specifieke concentratie limiet
SCOEL	Scientific Expert Committee on Occupational Exposure Limits, Europees comité
SER	Sociaal-economische Raad
SIAM	SIDS Initial Assessment Meeting
SIDS	Screening Information Datasets, documenten door OECD opgesteld
STEL	Short term exposure limit
SZW	Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid
TC C&L	Technische commissie classificatie en labelling onder het Europese nieuwe en bestaande stoffen beleid
tgg	Tijdsgewogen gemiddelde
TLV	Threshold Limit Value
TSCA	Toxic Substances Control Act
TWA	Time weighted average (=tgg)
US EPA	Environmental Protection Agency, Verenigde Staten federale agentschap.
VIB	Veiligheidsinformatieblad
WHO	World Health Organisation

9.2 Zoekstrategie PFOA in Medline, Toxcenter en Scopus

Medline:

- 1 "947VD76D3L".rn. (1152)
- 2 (perfluorooctanoic or perfluoro-octanoic or perfluorooctanoate or PFOA or APFO).ti. (720)
- 3 1 or 2 (1278)
- 4 *Fluorocarbons/ae, po, to (1041)
- 5 exp Toxicity Tests/ (97439)
- 6 Dose-Response Relationship, Drug/ (362693)

- 7 maximum allowable concentration/ or "threshold limit values"/ (9136)
- 8 ("dose response" or "biological limit value" or "benchmark dose" or "critical effect" or "effect level").tw. (62220)
- 9 ("hazard concentration" or "lethal concentration" or "lethal dose" or "effect concentration" or "exposure limit").tw. (10495)
- 10 (DNEL or DMEL or LOAEL or NOAEL or LOAEC or NOAEC or OEL).tw. (2003)
- 11 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (500139)
- 12 3 and 11 (370)
- 13 (perfluorooctanoic or perfluoro-octanoic or perfluorooctanoate or PFOA or APFO).tw. (2089)
- 14 toxic*.tw. (499607)
- 15 review.pt. (2160999)
- 16 (1 or 13) and (14 and 15) (34)
- 17 12 or 16 (389)

In Medline hebben PFOA en APFO hetzelfde stofnummer. Er wordt geen CAS-nummer gebruikt.

Toxcenter:

- L1 4277 SEA 335-67-1 OR 3825-26-1
- L2 30266 SEA DOSE(W)RESPONSE! OR LIMIT(W)VALUE! OR BENCHMARK(W)DOSE OR EFFECT(W)DOSE OR EFFECT(W)LEVEL OR EFFECT(W)CONCENTRATION OR EXPOSURE(W)LIMIT
- L3 64333 SEA DNEL OR DMEL OR LOAEL OR NOAEL OR LOAEC OR NOAEC OR OEL OR LD50 OR LD(W)50
- L4 83 SEA L1 AND (L2 OR L3)
- D L4 TI NOH 1-83

Na ontdebellen Toxcenter en Medline bleven 23 referenties over, waarvan 15 mogelijk interessant.

Scopus:

(CASREGNUMBER(335-67-1 OR 3825-26-1)) AND ((TITLE-ABS-KEY(dose-response OR limit-value OR benchmark-dose OR (effect W/1 dose) OR effect-level OR effect-concentration OR exposure-limit)) OR (TITLE-ABS-KEY(DNEL OR DMEL OR LOAEL OR NOAEL OR LOAEC OR NOAEC OR OEL OR LD50 OR LD-50)))

Levert 182 referenties.

Na ontdebellen en selectie levert dit nog 5 extra referenties op.

9.3 Zoekstrategie DMAC in Medline, Toxcenter en Scopus

Medline:

- 1 "JCV5VDB3HY".rn. (254)
- 2 (dimethylacetamide or dimethyl acetamide or DMAC).tw. (984)
- 3 1 or 2 (1037)
- 4 *Acetamides/ae, po, to [Adverse Effects, Poisoning, Toxicity] (686)
- 5 exp Toxicity Tests/ (97382)
- 6 Dose-Response Relationship, Drug/ (362525)

- 7 maximum allowable concentration/ or "threshold limit values"/ (9134)
- 8 (dose response or biological limit value or benchmark dose or critical effect or effect level).tw. (62242)
- 9 (hazard concentration or lethal concentration or lethal dose or effect concentration or exposure limit).tw. (10496)
- 10 (DNEL or DMEL or LOAEL or NOAEL or LOAEC or NOAEC or OEL).tw. (2002)
- 11 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 (499782)
- 12 3 and 11 (69)
- 13 (dimethylacetamide or dimethyl acetamide or DMAC).ti. (170)
- 14 13 and toxic*.tw. (30)
- 15 12 or 14 (81)

ToxCenter:

- L1 2848 S 127-19-5
- L2 30266 S DOSE(W)RESPONSE! OR LIMIT(W)VALUE! OR BENCHMARK(W)DOSE OR EFFECT (W)DOSE OR EFFECT(W)LEVEL OR EFFECT(W)CONCENTRATION OR EXPOSURE(W)LIMIT
- L3 64333 S DNEL OR DMEL OR LOAEL OR NOAEL OR LOAEC OR NOAEC OR OEL OR LD50 OR LD(W)50
- L5 1190 S L1 AND (?TOXIC? OR ADVERSE OR POISON? OR EFFECT# OR EXPOS? OR INHAL?)
- L6 61 S L1 AND (L2 OR L3)
- L7 355 S (DIMETHYLACETAMIDE OR DIMETHYL(W)ACETAMIDE OR DMAC)/TI
- L8 29 S L6 AND L7

(L8 levert geen extra referenties op t.o.v. de reeds in Medline gevonden referenties)

Scopus

(CASREGNUMBER(127-19-5)) AND ((TITLE-ABS-KEY(dose-response OR limit-value OR benchmark-dose OR (effect W/1 dose) OR effect-level OR effect-concentration OR exposure-limit)) OR (TITLE-ABS-KEY(DNEL OR DMEL OR LOAEL OR NOAEL OR LOAEC OR NOAEC OR OEL OR LD50 OR LD-50)))

Totaal: 121 referenties in EndNote: DMAC.enlx

9.4 Aanbiedingsbrief van het conceptrapport aan de externe toetsers

Geachte,

Graag wil ik u hartelijk bedanken voor uw toezegging om het concept-RIVM briefrapport "Historisch overzicht van openbaar beschikbare informatie over de gezondheidseffecten, classificatie en normstelling voor PFOA en DMAC toegespitst op blootstelling van werknemers" te reviewen.

Dit concept-rapport, dat in opdracht van het ministerie van SZW wordt opgesteld, beschrijft wanneer welke toxicologische informatie over de stoffen PFOA en DMAC openbaar beschikbaar was. Deze toxicologische informatie betreft het type effecten van deze stoffen, de grenswaarden en de classificatie en labelling voor de werkplek. Een tijdlijn is opgesteld met de data waarin relevante informatie openbaar is geworden. In de tijdlijn zijn alleen die toxicologische effecten opgenomen die relevant zijn voor de afleiding van grenswaarden en/of classificatie.

Ik wil u vragen om te beoordelen of de door het RIVM toegepaste methode voor het vinden van openbare informatie, namelijk literatuuronderzoek en het gebruik van beoordelingen van andere instanties, heeft geresulteerd in het vinden van alle belangrijke en in dit kader relevante, toxicologische studies, grenswaarden en classificaties. Mocht u van mening zijn dat het RIVM in deze opdracht relevante openbare publicaties ten onrechte niet heeft vermeld, dan verzoek ik u om een aanvulling voorzien van een toelichting. In het concept-rapport spitst de tijdlijn zich toe op de doorslaggevende specifieke effecten. Ik wil u vragen te beoordelen in hoeverre deze selectie voldoende dekkend is. Indien u aanvullende effecten relevant acht voor de tijdlijn verzoek ik u die aan ons voor te leggen, voorzien van een onderbouwing. Uiteraard staan we open voor uw overige commentaren mits deze binnen de vraagstelling van dit rapport passen. Ik hecht er aan te benadrukken dat RIVM in het concept-rapport, gezien de opdracht, geen inhoudelijke beoordeling heeft uitgevoerd van de besproken studies/data. Van u wordt een dergelijk oordeel ook niet verwacht.

Ik wil u vragen uw commentaar op te stellen in de vorm van een review van maximaal twee bladzijden. Dit zal integraal worden opgenomen in het rapport. Tekstuele opmerkingen, typefouten en eventuele bijlagen en referenties kunnen apart worden aangeleverd. In een separaat hoofdstuk van het rapport zal RIVM zich verantwoorden over de wijze waarop met het commentaar is omgegaan en in hoeverre aanleiding is het concept-rapport aan te passen. Deze aanpassingen worden cursief weergegeven zodat ze transparant zijn voor de lezer.

Ik verzoek u het commentaar uiterlijk 29 augustus aan te leveren. Tevens wil ik u er nogmaals op wijzen dat de inhoud van dit concept-rapport vertrouwelijk is tot aanbidding aan de Tweede Kamer. Na aanbidding aan de Tweede kamer wordt het rapport ook openbaar gemaakt op de RIVM website en zal ik het u toe sturen.

Met vriendelijke groet,

JJA Muller

9.5 Toxicologische studies met PFOA per eindpunt gepresenteerd

Sommige velden in de tabel zijn niet ingevuld omdat deze gegevens ontbraken in de studiesamenvatting.

Tabel 4. Openbare gegevens over acute toxiciteit en kinetiek van PFOA

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd als key studie in
(Griffith and Long 1980)	1980	Meerdere acute en subchronische, subacute en chronische toxiciteitsstudies	Ratten en resusapen	Variërend		Niet irriterend voor de huid en mild irriterend voor de ogen				(US-EPA 2002)
(Olson and Andersen 1983)	1983	Acute toxiciteit	Ratten (mannetjes)	Intraperitoneale injectie; observatie tot max 16 dagen na dosering	Dosisreeks voor bepaling LD50: onbekend. Dosis voor tweede experiment: 100 mg/kg	Verminderde voedselconsumptie en verminderd lichaamsgewicht; deze effecten waren reversibel na dag 7. Verhoogd gewicht lever.	LD50/30 dagen IP: 189 (208-175) mg/kg.	LD50/30 dagen		

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd als key studie in
(Kennedy 1985)	1985	Dermale toxiciteitsstudie	Konijnen en ratten	Dermaal, 24 uur	0,5 g	Dermale applicatie van 0,5 gram voor 24 uur veroorzaakte milde irritatie in konijnen en ratten; ratten waren minder gevoelig dan konijnen, en vrouwelijke ratten waren minder gevoelig dan mannetjes. Ook werden LD50-waarden afgeleid	LD50 voor dermale blootstelling voor konijnen: 4300 mg/kg; voor mannelijke ratten: 7000 mg/kg; en voor vrouwelijke ratten: > 7500 mg/kg	LD50	in dezelfde publicatie wordt ook een subchronische studie beschreven	(ECHA 2011)
(Kennedy, Hall et al. 1986)	1986	Inhalatiestudie	Ratten (mannetjes)	Inhalatoir, head-only, 4-uur blootstelling	onbekend	LC50: 980 mg/m ³ ; vergrote lever, dofheid van de ogen	LC50 voor inhalatie in mannelijke ratten: 980 mg/m ³	LC50,	in dezelfde publicatie wordt ook een subchronische studie beschreven	(ECHA 2011, IARC 2016)
(Uy-Yu, Kawashima et al. 1990)	1990	Effect van sexe op activatie van leverenzymen door PFOA	Ratten en Muizen	Injectie in de buikholte, dagelijks gedurende 7 dagen	Tussen-1 - 20 mg/kg/dag	De respons van mannelijke ratten en mannelijke en vrouwelijke muizen was vergelijkbaar, alleen vrouwelijke ratten waren minder gevoelig.			Volledige studie niet beschikbaar; geen abstract; alleen de eerste pagina van de publicatie online beschikbaar.	

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd als key studie in
(Vanden Heuvel, Kuslikis et al. 1991)	1991	Kinetiek van PFOA na i.p. blootstelling	Ratten	Intraperitoneaal, enkele dosis, 28 dagen observatie	4 mg/kg	Vrouwelijke ratten elimineerden PFOA snel via de urine, waarbij 91% van de dosis binnen 24 uur werd uitgescheiden. Mannelijke ratten hadden na 24 uur 6% van de dosis uitgescheiden. Halfwaardetijd in vrouwtjes: < 1 dag; halfwaardetijd in mannetjes: 15 dagen. Distributie in vrouwtjes: lever, plasma en nieren; distributie in mannetjes: lever en plasma.				(US-EPA 2002)
(Goecke, Jarrot et al. 1992)	1992	Kinetiek van PFOA na i.p. blootstelling	Ratten	Intraperitoneaal; enkele dosis; meerdere dagen observatie	onbekend	PFOA veroorzaakte verminderde voedselconsumptie en werd voornamelijk uitgescheiden in de urine				
(Badr and Birnbaum 2004)	2004	Effecten van leeftijd op PPARa activatie door PFOA	Ratten; 4, 10, 20, 50, of 100 weken oud	Injectie in de maag	150 mg/kg	Bij oudere ratten (100 weken) herstelde de lever minder snel				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd als key studie in
(Hinderliter, Mylchreest et al. 2005)	2005	Moederdieren werden oraal (gavage) blootgesteld aan PFOA, verdeling geobserveerd over plasma moederdier, embryo en foetussen, placenta, moedermelk, plasma van pups	Ratten (zwangere vrouwtjes)	Orale gavage; vanaf zwangerschap sdag 4 tot aan euthanasie.	3, 10, of 30 mg/kg/dag	Steady state conc plasma moederdier: 3 mg/kg/dag >> 10-15 microgram/mL, 10 mg/kg/dag >> 25-30 microgram/mL; 30 mg/kg/dag >> 60-75 microgram/mL. In melk: ongeveer factor 10 lager dan in plasma. PFOA werd teruggevonden in embryos, foetussen, placenta, amniotische vloeistof en plasma van de pups.				
(Hinderliter, Han et al. 2006)	2006	Plasmaconcentratie na orale inname van APFO in ratten van verschillende leeftijden	Ratten; mannetjes en vrouwtjes, leeftijd 27, 34, 38, 48 en 55 dagen (fase 1) en 23, 30, 32 dagen (fase 2)	Oraal, via gavage, eenmalige blootstelling. Plasma conc na 2 en 24 uur	10 en 30 mg/kg	De data wijzen op een leeftijdsafhankelijk verschil in eliminatie van PFOA tussen mannelijke en vrouwelijke ratten				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd als key studie in
(Hinderliter, Han et al. 2006)	2006	Inhalatiestudie en orale studie; PFOA in plasma	Ratten (mannetjes en vrouwtjes)	Nose-only; eenmalig 6 uur, en herhaald 6 uur per dag, 3 weken lang. Monsternamen vóór, tijdens en na blootstelling	1, 10, of 25 mg/m ³	De kinetiek van PFOA in plasma in zowel mannelijke als vrouwelijke ratten komt overeen tussen inhalatoire blootstelling en orale blootstelling. Serumconcentraties na orale blootstelling kunnen dus gebruikt worden voor route-to-route extrapolatie	Route to route extrapolatie: 1 mg/m ³ correspondeert met 0,3 mg/kg; 10 mg/m ³ met 1,0 mg/kg; en 25 mg/m ³ met 2,0 mg/kg.			(DFG 2012)
(Kudo, Sakai et al. 2007)	2007	Studie naar distributie bij hoge en lage dosis	Ratten (mannetjes)	Intraveneuze injectie	0,041 mg/kg en 16,56 mg/kg	PFOA wordt voornamelijk opgenomen in de lever en wordt bij lage doseringen nauwelijks via de gal uitgescheiden; bij hogere doseringen wordt er relatief meer via de gal uitgescheiden				
(Franko, Meade et al. 2012)	2012	Dermale penetratiestudie	Muizen	Dermaal		PFOA wordt geabsorbeerd na dermale blootstelling en is terug te vinden in serum				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd als key studie in
(Rigden, Pelletier et al. 2015)	2015	Orale studie	Ratten (mannetjes)	Oraal via gavage, 3 dagen	10, 33, of 100 mg/kg/dag	Metabolieten in urine zijn gemeten, PPARa activatie en alternatieve routes van levereffecten zijn bekeken.				

Tabel 5. Openbare studies met herhaalde blootstelling aan PFOA

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Kennedy 1985)	1985	Subchronische studie met dermale blootstelling: 5 applicaties, 2 rustdagen, weer 5 applicaties; 42 dagen herstel	Rat	Dermaal	20, 200 of 2000 mg/kg	Vermindering in lichaamsgewicht trad op bij 200 en 2000 mg/kg. Effecten op de lever werden gevonden: verhoogde enzymactiviteit en vergroting van de lever. Deze effecten waren reversibel (42 dagen herstelperiode)				(ACGIH 2007, ECHA 2011)
(Kennedy, Hall et al. 1986)	1986	Inhalatiestudie; head-only blootstelling; 6 uur/dag, 5 dagen/week; 2 weken lang	Rat (mannetjes)	Inhalatoir (head-only)	1, 8, of 84 mg/m ³	Vermindering van lichaamsgewicht bij 84 mg/m ³ ; reversibele effecten op de lever (verhoging enzymactiviteit, verhoogd gewicht lever, necrosis) bij 8 en 84 mg/m ³ . Halfwaardetijd in bloed: 5-7 dagen	1 mg/m ³	NOEL		(ACGIH 2007, ECHA 2011, ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Kojo, Hanhijarvi et al. 1986)	1986	Orale studie; 28 dagen	Rat	Oraal	3, 10, of 30 mg/kg	Voedselconsumptie verminderde bij hogere doseringen PFOA. Serumconcentratie van PFOA was significant hoger (factor 6-19) in mannetjes dan in vrouwtjes; excretie in de urine was hoger in vrouwtjes op dag 7; op dag 28 was dit verschil in excretie verdwenen.				
(Kennedy 1987)	1987	Orale studie, 14 of 21 dagen	Muis	Oraal via voedsel	Meerdere concentraties (niet bekend)	Vergroting van de lever bij dosering van 3 ppm of hoger	3 ppm (in voeding)	LOAEL	Weinig informatie in abstract en fulltext niet beschikbaar	

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Kawashima, Uy-Yu et al. 1989, Kawashima, Uy-Yu et al. 1989)	1989	Orale studie (1-2 weken); focus op levereffecten. Sommige mannetjes werden gecastreerd en sommige vrouwtjes behandeld met testosteron.	Rat (mannetjes en vrouwtjes)	Oraal via voedsel, 1 of 2 weken	Mannetjes: 0,00-5 - 0,02% (w/w); Vrouwtjes: 0,01 - 0,8% (w/w)	Vergroting van de lever en inductie van leverenzymen werd gevonden bij mannetjes, maar niet bij vrouwtjes. Inductie van leverenzymen door PFOA was afhankelijk van testosteron, terwijl oestradiol deze effecten remde.				
(Kawashima, Matsunaga et al. 1991)	1991	Onbekend	Ratten	Onbekend	Onbekend	Mannelijke ratten waren gevoeliger voor effecten op de nieren dan vrouwelijke ratten; dit was gerelateerd aan hormonen.				

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Cook, Murray et al. 1992)	1992	Dose-response studie en orale challenge studies, waarbij een eenmalige dosis van een challenge stof werd gegeven 1 uur voor de euthanasie.	Ratten (mannelijk)	Oraal via gavage; 14 dagen lang	Dose-response: 1, 10, 25, of 50 mg/kg/dag . Challenge studies: 50 mg/kg/dag	Dosisafhankelijke vermindering van lichaamsgewicht, als gevolg van verminderde voedselinname. Verhoogd gewicht van de lever. Vermindering van testosteronlevels (niet significant) en significante verhoging van estradiol levels. De challenge experimenten wezen uit dat de lagere testosteron serumlevels voortkomen uit schade aan de testis.				(ACGIH 2007, ATSDR 2015)
(Permadi, Lundgren et al. 1992)	1992	Blootstelling via voedsel gedurende 2-10 dagen	Muizen (mannetjes)	Oraal via voedsel	0,02 - 1 % in voedsel	Effecten op gewicht lever en leverenzymen			Weinig informatie in abstract en fulltext niet beschikbaar	
(Kawashima, Suzuki et al. 1994)	1994	chronische orale studie	Rat (mannetjes en vrouwtjes)	Oraal via voedsel; 2 weken of 26 weken	0,01% (w/w)	Effecten op leverenzymen (oa. GSH) te zien bij mannetjes, maar niet bij vrouwtjes				

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Kawashima, Kobayashi et al. 1995)	1995	Blootstelling via voedsel gedurende 1 week; diverse parameters van levertoxiciteit gemeten	Rat (mannetjes)	Oraal via voedsel	0,0025 - 0,04 % (w/w)	Levereffecten: Verhoogde activiteit van 3 peroxisome proliferator-receptors, verlaagde activiteit van glutathione S-transferases en DCNB, verhoogde conc tracylglycerol, accumulatie van cholesterol				
(Liu, Hurtt et al. 1996)	1996	Dosis-response, 14 dagen	Rat (mannetjes)	Oraal via gavage	0,2 - 2 - 20 - 40 mg/kg/dag	Dosisafhankelijke vermindering in lichaamsgewicht en vergrote lever. De inductie van aromatase cytochrome P450 enzymen in de lever leidt tot een verhoogde serumconcentratie estradiol.				(ECHA 2011, ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Butenhoff, Costa et al. 2002)	2002	Herhaalde blootstelling	Cynomolgus apen	Oraal, via capsule	3, 10, 30 mg/kg per dag; 26 weken. De hoogste dosering werd verminderd naar 20 mg/kg per dag.	In de hoogste doseringsgroep trad er gewichtsverlies en verminderde voedselinname op, waarna de dosering werd aangepast van 30 naar 20 mg/kg per dag. In alle dosisgroepen was er een dosis-afhankelijke gewichtstoename van de lever als gevolg van mitochondriale proliferatie. Histopathologische leverschade werd alleen in de hoogste doseringsgroep waargenomen. Geen activatie van de PPAR α -receptor werd waargenomen.	3 mg/kg per dag	LOEL; gebaseerd op gewichtstoename van de lever	PFOA concentraties in serum en lever waren variabel, niet lineair gerelateerd aan de dosis, en keerden terug naar normale waarden binnen 90 dagen na de laatste blootstelling.	(ECHA 2011, IARC 2016)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Perkins, Butenhoff et al. 2004)	2004	Orale studie, 13 weken	Ratten	Oraal via voedsel, 13 weken lang, 8 weken recovery	1, 10, 30 en 100 ppm; (equivalent aan 0,06 - 0,64 - 1,94 - 6,5 mg/kg) per dag	Geen mortaliteit of klinische effecten. Verminderd lichaamsgewicht, verhoogd gewicht van de lever en verhoogde enzymactiviteit vanaf 10 ppm; deze effecten waren reversibel. Geen effect op hormoonlevels	Study NOEL: 1 ppm (0,06 microgram/mg); NOEL voor reversibele levereffecten: 10 ppm (0,64 microgram/mg)		Publicatie van eerdere vertrouwelijke studie (Palazzolo 1993)	Vertrouwelijke gegevens waar deze studie naar verwijst zijn gebruikt in (US-EPA 2002, DFG 2006, ECHA 2011)
(Iwai and Yamashita 2006)	2006	Herhaalde blootstelling, oraal, 14 dagen	Rat (mannetjes)	0,5 - 5 - 50 mg/kg		Significante toename van gewicht van de lever bij alle dosisgroepen; geen effect op gewicht van de milt; geen effect op lymfocyten				
(Nilsen, Landin et al. 2008)	2008	Microarray studie (gene regulation), plus metingen enzymactiviteit in de lever	Ratten (mannetjes)	Intraperitoneale injectie; 1x per dag, 10 dagen lang;	3, 10 , of 25 mg/kg	Effecten op genen die betrokken zijn bij vetmetabolisme en aminozuurmetabolisme				

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Rosen, Abbott et al. 2008, Rosen, Lee et al. 2008)	2008	Genetische profiling	Muizen (wildtype of PPARa-knockout)	Oraal , 7 dagen	1 of 3 mg/kg/dag	In de wildtype muizen waren de veranderingen in genexpressie grotendeels gelinkt aan de PPARa-receptor, maar in de knockout muizen werden ook veranderingen in genexpressie waargenomen, dit wijst erop dat een deel van de toxische respons op PFOA niet aan PPARa gerelateerd was				
(Son, Kim et al. 2008)	2008	Orale studie	Muizen (mannetjes)	Oraal via drinkwater, 21 dagen	2, 10, 50, 250 ppm	Dosisafhankelijke verhoging van levergewicht en enzymactiviteit in de lever, schade aan de lever. Geen effecten op de nieren. In de hoogste doseringsgroep ook verminderde voedsel- en waterconsumptie				

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Cui, Zhou et al. 2009)	2009	Subchronische	Rat (mannetjes)	Gavage	5 mg/kg/dag , 28 dagen	Distributie van PFOA: nieren > lever > longen > (hart, bloed) > testikels > (milt, hersenen)				(IARC 2016)
(Hines, White et al. 2009)	2009	Herhaalde blootstelling tijdens zwangerschap of in de leeftijd van jongvolwassene; observatie tot een leeftijd van 18 maanden	muizen		0,01 - 0,1 - 0,3 - 1 - 3 - 5 mg/kg	In lage doseringen leidde in utero blootstelling aan PFOA tot gewichtstoename, behalve bij muizen waarbij de eierstokken waren weggenomen. Op een leeftijd van 18 maanden was het verschil in lichaamsgewicht niet meer detecteerbaar. Blootstelling op jongvolwassen leeftijd leidde niet tot gewichtsveranderingen.	0,01 mg/kg	LOEL voor gewichtstoename		

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Nakamura, Ito et al. 2009)	2009	Orale studie, 2 weken	Muizen (wildtype, humanized PPARa en PPARa-knockout)	Oraal via gavage; dagelijks, 14 dagen	0,1 of 0,3 mg/kg/dag	Verhoging van het vetgehalte en enzymactiviteit in de lever werd alleen gezien bij de wildtype muizen. Deze studie suggereert dat bij relatief lage blootstelling de humane PPARa minder gevoelig is dan de muizen-PPARa.				
(Yang, Tan et al. 2009)	2009		Muizen, twee soorten (Balb/c en C57BL/6)	Blootstelling tijdens peripubertale periode (leeftijd 21 - 50 dagen)	0,1 - 10 mg/kg	In Balb/c muizen was de ontwikkeling van borstklieren en baarmoeder onderdrukt. In C57B/6 muizen werd deze ontwikkeling bij lage dosis (< 5mg/kg) gestimuleerd en bij hoge dosis onderdrukt			auteurs benadrukken dat de effecten van PFOA op muizen kunnen verschillen tussen verschillende soorten.	

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Elcombe, Elcombe et al. 2010)	2010	Subchronisch, focus op receptoren in de lever (PPAR-a en CAR/PXR), vergelijking met bekende PPAR-a agonist.	Rat (mannetjes)	Oraal, via voer; 1, 7 of 28 dagen	300 ppm APFO in voer	Vermindering in lichaamsgewicht, leverschade, verhoogde activatie van de receptoren PPARa en CAR/PXR. Effecten van APFO waren vergelijkbaar met de PPARa agonist, maar minder sterk. Dit wijst op een mechanisme van inductie van levertumoren via activatie van PPARa en CAR/PXR, dat voor mensen niet relevant is.				(ECHA 2011)
(Minata, Harada et al. 2010)	2010	Orale stuide, 4 weken	Muizen; PPARa-wildtype en PPARa-knockout	Oraal, gavage, dagelijkse dosis, vier weken lang	12,5 - 25 - 50 micromol/kg/dag	Effecten op de lever en galbuizen (choliangopathy) waren groter in de knockout muizen dan in de wildtype muizen.			Tegenstrijdig resultaat met andere wildtype/knockout studies	
(Nakagawa, Ramdhan et al. 2012)	2012	Orale studie, 6 weken	Muizen (wildtype, humanized PPARa en PPARa-knockout)	Oraal	1 or 5 mg/kg	APFO in de mg/kg range (1-5 mg/kg) had verschillend effect op activatie van muis en humaan PPARalpha				

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Tan, Xie et al. 2013)	2013	Orale studie	Muizen	Oraal via voedsel, in combinatie met een dieet met hoog of laag vetgehalte; 21 dagen	5 mg/kg/dag	De combinatie van een dieet met een hoog vetgehalte en blootstelling aan PFOA vergroot de schadelijke effecten van PFOA op de lever				
(Yang, Zou et al. 2014)	2014	Orale studie	Muizen	Oraal, 14 dagen	2,5 - 5 - 10 mg/kg/dag	Lever schade en ontstekingen in de lever				
(Botelho, Saghafian et al. 2015)	2015	In vivo, hoge dosis blootstelling	Muizen C57BL/6	Oraal, via voer; 10 dagen	0,002 - 0,02% w/w	PFOA veroorzaakte lever schade, welke geassocieerd was met de activatie van het complementsysteem (met name complement factor C3)				
(Filgo, Quist et al. 2015)	2015	Lever toxiciteit in Wildtype en PPARa-knockout muizen; prenatale blootstelling; histopathologie van de pups 18 maanden na geboorte	muizen	Blootstelling tijdens zwangerschap (dag 1-17)	0,01 - 5 mg/kg	Er werd ook lever toxiciteit gevonden in de PPARa-knockout muizen, wat een aanwijzing is voor PPARa-onafhankelijke mechanismen voor lever toxiciteit.				

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Shabalina, Kramarova et al. 2015)	2015	Orale studie	Muizen (2 soorten: wildtype en UCP-knockout)	Oraal via voedsel, 10 dagen	0,02% (w/w)	Verminderde voedselopname bij PFOA blootstelling via voedsel gerelateerd aan bruin vetweefsel				
(Yan, Zhang et al. 2015)	2015	28-dagen studie	Muizen	onbekend	onbekend	Blootstelling aan PFOA had effect op het metabolisme van glucose en veroorzaakte overgevoeligheid voor insuline				

Tabel 6: Openbare studies naar carcinogeniteit van PFOA

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Nilsson, Beije et al. 1991)	1991	Initiatie-selectie-promotie protocol: Initiatie via eenmalige dosis diethylnitrosamine (200mg/kg); daarna 2 weken selectiefase met blootstelling aan 0,03% 4-acetylaminofluorene in voeding plus éénmalige dosis carbon tetrachloride (2 mg/kg) via gavage; daarna werd een groep ratten blootgesteld via voeding aan 0,015% PFOA. Zeven maanden na de initiatie werden de ratten ge-euthaniseerd en onderzocht.	Rat (mannetjes)	via voeding	0,015%	PFOA was een promotor van door diethylnitrosamine-geïnduceerde levertumoren in de rat en verhoogde de incidentie van tumoren met 33% (n=12)				(US-EPA 2002, ATSDR 2015)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Abdellatif, Preat et al. 1990)	1991	Initiatie-(selectie)-promotie protocol: 2-fasen (initiatie via diethylnitrosamine) en daarna blootstelling aan PFOA via de voeding; of 3-fasen: initiatie, selectie en daarna blootstelling aan PFOA overeenkomstig Nilsson et al 1991.	Rat (mannetjes)	via voeding	0,015%	In beide protocollen (2-fasen of 3-fasen) verhoogde PFOA de incidentie van levertumoren			In deze publicatie zijn vermoedelijk de gegevens van Nilsson et al 1991 gebruikt en zijn daar gegevens voor het twee-fasen protocol aan toegevoegd.	(US-EPA 2002, ACGIH 2007, ATSDR 2015, IARC 2016)
(Cook, Murray et al. 1992)	1992	Korte beschrijving resultaten van eerdere (vertrouwelijke) carcinogeniteitsstudies in inleiding van studie naar mechanisme van inductie Leydig cel tumoren via endocriene route (zie Tabel)	Rat	Oraal via voeding; 2-jarige studie	30 of 300 ppm	Dosisafhankelijke toename van Leydig cel tumoren; 6% bij 30 ppm (geen verschil met historische gegevens controle-ratten) en 14% bij 300 ppm.			Publicatie van de gehele studie was in 2012 (Butenhoff et al 2012)	
(Biegel, Liu et al. 1995)	1995	Combinatie van ex vivo en in vitro; Leydig cellen van blootgestelde ratten	Mannelijke CD ratten	Gavage	25 mg/kg per dag; 14 dagen	De in vitro studie liet zien dat APFO de afgifte van testosteron door Leydig cellen hindert. De ex vivo gegevens lieten zien dat dit effect omkeerbaar is.				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Biegel, Hurtt et al. 2001)	2001	In vivo, 2-jarig	Mannelijke CD ratten	Oraal via voer, ad libitum	300 ppm APFO	C8-blootsgestelde ratten vertoonden meer tumoren in de lever, in de testes (Leydig cellen), en in de alveesklier	n.v.t. (geen concentratie-reeks)			(US-EPA 2002, ECHA 2011, ATSDR 2015, IARC 2016)
(Berthiaume and Wallace 2002)	2002	In vivo mechanistische studie	Rat	Eénmalige i.p. injectie	100 mg/kg	Acute blootstelling aan PFOA veroorzaakt proliferatie van de peroxisome in de lever van de rat	n.v.t. (geen concentratie-reeks)			
(Hardisty, Willson et al. 2010)	2010	Re-evaluatie van originele pathologische monsters van een nog niet eerder gepubliceerde studie (Sibinski et al 1987)	Rat	Oraal	30 of 300 ppm	In vrouwelijke ratten géén toename van tumorincidentie in borstweefsel			Meer gegevens uit de ongepubliceerde studie zijn later gepubliceerd in (Butenhoff, Kennedy et al. 2012)	(ATSDR 2015, IARC 2016)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Jacquet, Maire et al. 2011)	2011	Carcinogeniciteitsstudie in Syrische Hamster Embryo (SHE) cellen	in vitro	Alleen PFOA, of combinatie PFOA met benzo-a-pyreen		PFOA heeft effect als tumorpromotor en is een niet-genotoxisch carcinogeen			Auteurs stellen dat een verband tussen beroepsmatige blootstelling aan PFOA en een verhoogde incidentie aan kanker niet kan worden uitgesloten	
(Benningshoff, Orner et al. 2012)	2012	Twee-fasen chemisch carcinogenesemodel	Regenboogforel	Oraal, via voer, 5 dagen per week; 6 maanden lang	50 mg/kg per dag;	PFOA verhoogde de incidentie van levertumoren				(IARC 2016)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Butenhoff, Kennedy et al. 2012)	2012	Chronische toxiciteits en carcinogeniteitsstudie	Rat (mannelijk en vrouwelijk)	Oraal via voer	30 / 300 ppm (ongeveer 1,5 of 15 mg/kg per dag); 2 jaar lang	Geen significant verhoogde mortaliteit. Non-neoplastic effects: vergrote lever, leverschade. Er was een significante toename van tumoren in Leydig cellen, maar niet in de lever of alvleesklier.	Effecten alleen in de 300 ppm dosisgroep		De studie is oorspronkelijk uitgevoerd in 1981-1983; data waren toen niet openbaar. Voor publicatie van deze studie heeft een audit van de ruwe gegevens en van het biologisch materiaal (wat nog beschikbaar was) plaatsgevonden.	(ATSDR 2015, IARC 2016)
(Butenhoff, Kennedy et al. 2014)	2014	Mutation assays, assays voor chromosomale schade, celtransformatie assay	in vitro			PFOA is niet mutageen of genotoxisch.			Openbare publicatie van in totaal 15 ongepubliceerde studierapporten uit de periode 1978 - 2002	

Tabel 7: Openbare gegevens over ontwikkelingstoxiciteit van PFOA

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmekingen	Geciteerd in review
(Staples, Burgess et al. 1984)	1984	Blootstelling van moederdieren via inhalatie of orale gavage; tijdens dag 6-15 van de zwangerschap. Fetussen en pups werden onderzocht op geboortefwijkingen	Ratten	Inhalatie: 0,1 - 1 - 10 - 25 mg/m ³ ; Oraal: 100 mg/kg/dag	De hoogste doseringsgroep van 25% werd bijgesteld naar 10 mg/m ³ vanwege ernstige toxiciteit en sterfte van 3 van de 12 dieren. Effecten op moederdieren in de hoogste doseringsgroepen (10 en 25 mg/m ³): verminderde voedselconsumptie, verminderde toename in lichaamsgewicht, verhoogd gewicht van de lever. Verminderd gewicht fetussen en pups in de hoogste doseringsgroep, maar ook bij pair-fed controls. Geen effect op teratogeniteit of geboortefwijkingen.			Studie uitgevoerd naar aanleiding van ongepubliceerde gegevens over oogafwijkingen bij fetussen van leverancier, maar dit effect kon niet worden gereproduceerd.	(US-EPA 2002, DFG 2006, ACGIH 2007, ATSDR 2015)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Butenhoff, Kennedy et al. 2004)	2004	Twee-generatie studie; orale gavage blootstelling van Parental en F1 generatie; observatie t/m F2 generatie tot 22 dagen. Uitkomstmaten : functionele reproductie en postnatale ontwikkeling.	Rat	1, 3, 10, en 30 mg/kg/dag.	Toxiciteit (verminderd lichaamsgewicht, verhoogd gewicht lever) werd gevonden in alle blootgestelde mannetjes (P en F1, alle doses) en bij de vrouwtjes alleen in de hoogste dosisgroep (30 mg/kg). Geen effect op reproductie. Verminderd gewicht van de pups, verhoogde sterfte, en vertraagde sexuele ontwikkeling in F1 bij 30 mg/kg.	NOAEL voor functionele reproductie : 30 mg/kg. NOAEL voor postnatale mortaliteit, gewicht, en sexuele ontwikkeling: 10 mg/kg. NOAEL voor algemene toxiciteit: < 1 mg/kg (mannetjes) en 10 mg/kg (vrouwtjes)	NOAEL	In 2003 gepubliceerd als meeting abstract.	(Butenhoff, Gaylor et al. 2004, ECHA 2011, DFG 2012, ATSDR 2015)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Lau, Thibodeaux et al. 2006)	2006	Prenatale blootstelling via moederdier (oraal, gavage) tijdens zwangerschap (dag 1-17)	Muizen (zwangere vrouwtjes)	1, 3, 5, 10, 20 of 40 mg/kg	Effecten op moederdier: verminderd lichaamsgewicht en vergrote lever. Hogere kans op miskramen bij hogere doseringen (100% bij de 40 mg/kg groep); verminderd gewicht foetussen en verminderde overlevingskans; vertraagde opening van de ogen; en versnelde seksuele rijping bij mannetjes.	NOEL voor verminderd geboortegewicht: 1 mg/kg. BMDL5 voor lichaamsgewicht moederdier : 3,58 mg/kg; BMDL5 voor vergrote lever moederdier : 0,17 mg/kg; BMDL5 voor verminderd geboortegewicht: 4,3 mg/kg voor volgroeide foetussen en 0,86 mg/kg voor gewicht bij spenen; BMDL5 voor neonatale sterfte: 1,09 mg/kg; BMDL5 voor vertraagde opening van de		De resultaten in deze studie laten een sterker effect zien op ontwikkelingstoxiciteit dan eerdere studies in ratten; volgens de auteurs komt dit door verschillen in metabolisme tussen muizen en ratten.	(ECHA 2011, ATSDR 2015)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmekingen	Geciteerd in review
(Abbott, Wolf et al. 2007)	2007	Orale blootstelling tijdens zwangerschap (D 1-17)	Muis	0,1 - 20 mg PFOA/ kg	Geen effect op gewicht moeder, embryonale implantatie, aantal pups of lichaamsgewicht pups. PFOA veroorzaakte een verhoogde postnatale sterfte en verlate opening van de ogen die PPARalpha-receptor afhankelijk was. Bij hogere doseringen was er een verhoogde kans op miskramen, onafhankelijk van de PPARalpha receptor.	Miskramen: 5 m/kg; Postnatale sterfte: 0,6 mg/kg; Verlate opening van de ogen: 1 mg/kg.	onbekend		(ECHA 2011, ATSDR 2015, ECHA 2015)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmekingen	Geciteerd in review
(White, Calafat et al. 2007)	2007	Ontwikkelingstoxiciteit; blootstelling moederdieren tijdens verschillende stadia vd zwangerschap: dag 1-17, dag 8-17 of dag 12-17	Muizen	5 mg/kg/dag	Geen effect op gewichtstoename van de moederdieren, geen effect op het aantal levend geboren pups. Verminderd gewicht van pups. Verminderde ontwikkeling van de melkklieren bij de moederdieren in de groepen blootgesteld tijdens dag 1-17 en dag 8-17 (mogelijk gerelateerd aan de verminderde capaciteit van de pups om de melkklieren te stimuleren); verminderde groei pups en vertraagde ontwikkeling borstklieren bij de pups in alle groepen.				(ECHA 2011, DFG 2012, ATSDR 2015)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmekingen	Geciteerd in review
(Wolf, Fenton et al. 2007)	2007	Ontwikkelings toxiciteit; twee substudies: (1) Moederdieren via orale gavage tijdens zwangerschap dag 1-17; pups prenataal, prenataal + lactatie, of alleen lactatie (2) Moederdieren via orale gavage tijdens zwangerschap dag 7 -17, dag 10-17, dag 13-17 of dag 15-17, of 20 mg/kg/dag op dag 15-17	Muizen	(1) 3 of 5 mg/kg/dag, (2) 5 mg/kg/dag	Verminderde overleving van de pups en verminderd lichaamsgewicht in de hoge doseringsgroepen. Vertraagde opening van de ogen en haargroei werd geobserveerd bij prenatale blootstelling tijdens zwangerschapsdag 7-17 en 10-17. Vroege prenatale blootstelling gaf sterkere effecten dan late prenatale blootstelling, maar het was niet duidelijk of dit kwam door het tijdstip van blootstelling of door de hogere totale dosis.			In samenwerking met White et al 2007	(ECHA 2011, ATSDR 2015)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Johansson, Fredriksson et al. 2008)	2008	Neonatale blootstelling (bij leeftijd 10 dagen), oraal via gastric tube, Observatie gedrag bij 2 en 4 maanden	muizen (mannetjes)	0,58 mg/kg of 8,70 mg/kg	Afwijkend gedrag (hyperactiviteit en verminderde acclimatisering), aanwijzingen voor neurotoxiciteit				
(Fenton, Reiner et al. 2009)	2009	Distributie van PFOA in moederdier en pups na éénmalige dosering, oraal (gavage) op de 17e dag van zwangerschap	Muizen	0,1 - 1 - 5 mg/kg	PFOA wordt doorgegeven via de moedermelk				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(White, Kato et al. 2009)	2009	<p>Meerdere substudies: (1) Late-life effects cross-foster design: moederdieren per orale gavage tijdens zwangerschap (d 1-17), pups prenataal, prenataal + lactatie, of alleen lactatie. (2) Early-life effects cross-foster design: moederdieren tijdens zwangerschap dag 8-17, via orale gavage, pups prenataal, prenataal + lactatie, of alleen lactatie. (3) Restricted exposure studie: moederdieren tijdens zwangerschap via orale gavage tijdens dag 7-17, dag 10-17, dag 13-17 of dag 15-</p>	Muizen	(1) 3 of 5 mg/kg/dag (2) 5 mg/kg/dag (3) 5 mg/kg/dag,	Zowel blootstelling in de vroege fase van de zwangerschap als in de late fase van de zwangerschap leidde tot vertraagde ontwikkeling van de borstklieren in het nageslacht. Ook blootstelling aan 5 mg/kg uitsluitend via de moedermelk leidde tot vertraagde ontwikkeling borstklieren in de pups.			Combinatie van ruwe gegevens uit eerdere proefdierstudies met nieuwe studie	(DFG 2012, ATSDR 2015)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmekingen	Geciteerd in review
(Yahia, El-Nasser et al. 2010)	2010	Ontwikkelingstoxiciteit; Blootstelling moederdieren, oraal via gavage, , tijdens zwangerschap dag 0-17	Muizen	1, 5, of 10 mg/kg/dag	Geen lethaliteit onder moederdieren. Dosisafhankelijke gewichtsverhoging van de lever en enzymactiviteit. Vertraagde botontwikkeling bij 10 mg/kg/dag. Verminderde overleving van de pups bij 5 en 10 mg/kg/dag.			Auteurs stellen dat de mechanismen van ontwikkelingstoxiciteit van PFOA verschillen van die van PFOS	(ECHA 2011, ATSDR 2015)
(Zhao, Tan et al. 2010)	2010	Ontwikkelingstoxiciteit; pre-puberale blootstelling (vanaf 21 dagen) via orale gavage; 5 dagen per week, 28 dagen	Muizen; wildtype en PPARa-knockout	5 mg/kg/dag	Stimulatie van de ontwikkeling van de borstklieren, via verhoogde productie van steroïde hormonen en enkele groeifactoren. Deze effecten waren onafhankelijk van de PPARa-receptor.				(IARC 2016)
(Li, Ramdhan et al. 2011)	2011	Orale studie, 6 weken, in muizen met wildtype, knockout en humanized PPARa	Muizen	1 of 5 mg/kg/dag	Significante reductie in plasma testosteron levels bij de wildtype en humanized PPARa groep, plus effecten op sperma. In de knockout muizen waren deze effecten minimaal.			Gebruikt als onderbouwing van ontwikkelingstoxiciteit in ECHA 2011	(ECHA 2011)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Macon, Villanueva et al. 2011)	2011	Moederdieren werden oraal blootgesteld tijdens de hele zwangerschap (dag 1-17) of alleen tijdens de tweede helft van de zwangerschap (dag 10-17)	Muizen	Groep 1 (hele zwangerschap): 0,3 - 1,0 - 3,0 mg/kg. Groep 2 (late zwangerschap): 0,01 - 0,1 - 1,0 mg/kg	Effecten op nageslacht: vergrote lever, effecten op melkklieren. Levereffecten bij de late-zwangerschaps blootstellingsgroep alleen bij de hoogste dosering. De effecten op de melkklieren traden op bij lagere doseringen dan die voor levereffecten (in beide groepen)	Een NOAEL voor effecten op de melkklieren kon niet worden afgeleid, omdat dit effect al optrad bij lage doseringen.			(ECHA 2011, ATSDR 2015)
(Onishchenko, Fischer et al. 2011)	2011	Blootstelling moederdieren, oraal via voer; observatie van gedrag en distributie in hersenen en lever van de pups	Muizen	0,3 mg/kg	Effecten op 'exploratory behaviour' in zowel mannelijk als vrouwelijk nageslacht; hyperactiviteit bij mannetjes. Conclusie auteurs: PFOA heeft milde effecten op motoriek en deze effecten verschillen per sexe.				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Suh, Cho et al. 2011)	2011	Ontwikkelingstoxiciteit; blootstelling moederdieren tijdens zwangerschap	Muizen	2, 10, 25 mg/kg/dag	Verminderde toename in lichaamsgewicht moederdieren, dosisafhankelijk verminderd gewicht placenta en foetussen. Verhoogde sterfte onder de foetussen. PFOA verminderde de effectiviteit van de placenta, wat een mogelijk mechanisme vormt voor de vermindering in foetale groei				
(White, Stanko et al. 2011)	2011	Twee-generatie ontwikkelingstoxiciteit; Blootstelling tijdens zwangerschap (dag 1-17); F1 en F2 generatie continue blootstellign (5 ppb) via drinkwater	Muizen	1 of 5 mg/kg/dag	Vertraagde ontwikkeling borstklieren in moederdieren en twee generaties nageslacht.				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmekingen	Geciteerd in review
(Abbott, Wood et al. 2012)	2012	Orale blootstelling tijdens zwangerschap (D 1-17)	Muis	5 mg/kg	PFOA veroorzaakte veranderingen in de expressie van genen voor metabolisme (vet en glucose), wat een potentieel mechanisme kan zijn voor verhoogde postnatale sterfte en verminderd gewicht in pups.				
(Dixon, Reed et al. 2012)	2012	Jonge muizen werden 3 dagen lang blootgesteld aan PFOA met of zonder 17- β -estradiol via gavage. 24 uur na de laatste blootstelling werd de baarmoeder onderzocht	Jonge muizen, vanaf 18 dagen oud	0,01 - 0,1 - 1,0 mg/kg/dag	Minimale effecten (verhoogd gewicht baarmoeder) en geen antagonistisch effect op 17 β estradiol	0,01	LOAEL		

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Hu, Franklin et al. 2012)	2012	Blootstelling van moederdieren tijdens zwangerschap en lactatie; ex vivo analyse van T-cellen in het nageslacht	Muizen	0,02 - 0,2 - 2 mg/kg/dag	Gewichten van de pups verminderd; reductie in aantal T-cellen en reductie in respons T-cellen				
(Albrecht, Torsell et al. 2013)	2013	Orale blootstelling tijdens zwangerschap (D 1-17)	Muis	3 mg/kg	Geen effect op gewicht en lengte van de pups of gewicht van de placenta, ontwikkeling van de melkklieren of tijdstip van openen van de ogen. Verhoogd gewicht van de lever en verminderde overleving van de pups werd gevonden, gerelateerd aan de PPAR-alpha receptor				
(Du, Huang et al. 2013)	2013	Hormoonverstorend effecten PFOA onderzocht in vivo (zebravis embryos) en in vitro	zebravis embryos en in vitro (humane cellijn)	100, 200 en 500 microgram/L in het medium van de embryos	Effecten op de expressie van de estrogen receptor, ontwikkeling van de schildklier en de aanmaak van steroïden.				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmekingen	Geciteerd in review
(Ngo, Hetland et al. 2014)	2014	Blootstelling gedurende zwangerschap (d 1-17); observatie tot 11 weken of 20 weken na geboorte	Muizen (C57BL/6J-Min/+, een soort die gevoelig is voor spontane darmtumoren)	Oraal (gavage); 0,01 - 0,1 - 0,3 mg/kg/dag	Geen effect PFOA op incidentie van darmtumoren na 11 weken; geen obesogene effecten (lichaamsgewicht en voedselinname, glucose in bloed) PFOA na 20 weken. Ook verhoogde postnatale sterfte, verminderd lichaamsgewicht pups en vergrote lever gevonden.				
(Ryu, Jha et al. 2014)	2014	Chronisch; Moederdieren oraal blootgesteld via voedsel tijdens zwangerschap en lactatie	Muizen		Pre-en postnatale PFOA blootstelling leidde tot luchtweg hyperreactiviteit en mogelijk tot verhoogde gevoeligheid voor luchtwegsensibilisatie				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Bach, Bech et al. 2015)	2015	Systematische review	Humaan		Blootstelling aan PFOA tijdens de zwangerschap was gerelateerd aan een verminderd geboortegewicht in alle gereviewde studies (hoewel het effect in de meeste studies niet significant was)			14 artikelen geïncludeerd, gepubliceerd tussen 2004 en 2013: Inoue et al 2004; Apelberg et al 2007; Fei et al 2007; Monroy et al 2008; Stein et al 2009; Washino et al 2009; Hamm et al 2010; Chen et al 2012; Maisonet et al 2012; Whitworth et al 2012; Wu et al 2012; Arbuckle et al 2013; Darrow et al 2013; Lee et al 2013	
(Liu, Yang et al. 2015)	2015	Oraal 14 dagen	muizen (mannetjes)	2,5 - 5 - 10 mg/kg/dag	PFOA had effecten op de mannelijke reproductie in de testis				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Tucker, Macon et al. 2015)	2015	Ontwikkelings toxiciteit; blootstelling moederdieren via orale gavage; tijdens zwangerschap dag 11-16	Muizen (2 soorten)	Blootstelling moederdieren 0.01- 0.1- 0.3 - 1.0 mg/kg/dag	Dosisafhankelijke effecten op de puberale ontwikkeling, vertraagde ontwikkeling van de borstklieren was het meest gevoelige effect in beide soorten.				
(Quist, Filgo et al. 2015)	2015	Ontwikkelings toxiciteit met focus op levereffecten; blootstelling moederdieren via orale gavage, gedurende zwangerschap (d 1-17)	Muizen, zwangere muizen	0.01 - 0.1 - 0.3 - 1 mg/kg /dag	In het nageslacht werd een dosis-afhankelijke schade aan de lever gevonden, maar <i>geen</i> proliferatie van de PPAR α -receptor				
(van Esterik, Bastos Sales et al. 2016)	2016	Ontwikkelings toxiciteit; blootstelling moederdieren tijdens zwangerschap en lactatie	Muizen	3 - 3000 microgram/kg/dag	Verminderd lichaamsgewicht en verhoogd lever gewicht in het nageslacht, verminderde vetopslag rond de nieren	46 microgram/kg/dag voor verminderde vetopslag rond de nieren	BMDL10	De in deze studie afgeleide BMDL10 is lager dan de BMDL10 voor levereffecten die door EFSA is gebruikt om de TDI af te leiden	

Tabel 8: Openbare gegevens over immunotoxiciteit van PFOA

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Yang, Xie et al. 2000)	2000	Muizen blootgesteld via voeding gedurende 2, 5, 7, of 10 dagen	Muizen	0,02%	Vermindering lichaamsgewicht, verhoogd gewicht lever. Na 5 dagen blootstelling vermindering gewicht thymus en milt, effecten op lymfocyten				(US-EPA 2002, US-EPA 2016)
(Yang, Xie et al. 2001)	2001	Muizen blootgesteld via voeding gedurende 2, 5, 7, of 10 dagen; en dose-response studie met 10 dagen blootstelling	Muizen	0,02% voor 2, 5, 7, of 10 dagen; 0,001% - 0,05% voor 10 dagen	Vermindering lichaamsgewicht, verhoogd gewicht lever. Na 5 dagen blootstelling vermindering gewicht thymus en milt, effecten op lymfocyten. Effecten waren reversibel (langste herstelduur was voor levereffecten)				(US-EPA 2002, US-EPA 2016)
(Yang, Xie et al. 2002)	2002	Muizen (PPAR-a knockout) blootgesteld via voeding gedurende 7 dagen	Muizen (PPAR-a knockout)	0,02% (w/w)	In de knockout muizen geen vermindering in lichaamsgewicht, maar wel toename gewicht vd lever. Effecten op de milt werden niet gezien in de knockout muizen; effecten op de thymus in mindere mate.				(US-EPA 2002, US-EPA 2016)

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Fairley, Purdy et al. 2007)	2007	Effect van dermale blootstelling aan PFOA op immuunrespons tegen een standaard allergeen (ovalbumine)	Muizen	Dermale blootstelling op het oor; concentratie 0,01 - 1,5% (dosis 0,25 - 50 mg/kg) gedurende 4 dagen.	Dermale blootstelling aan PFOA verhoogde de IgE-gemedieerde allergische respons				
(Dewitt, Copeland et al. 2008)	2008	Effect van PFOA blootstelling op immuunrespons tegen standaard antigenen	muizen	Groep 1: 30 mg/kg/dag via drinkwater voor 10 dagen; Groep 2: 30 mg/kg/dag via drinkwater voor 5 dagen, daarna alleen vehicel voor 5 dagen; Groep 3: 30 mg/kg/dag voor 15 dagen, via drinkwater	Productie van IgM antilichamen werd onderdrukt en dit was dosisafhankelijk	Benchmark dose: 3 mg/kg/dag (onderste limiet van het 95% CI: 1,75 mg/kg/dag). MOE: 150, gebaseerd op serumconcentratie in hoogblootgestelde populatie	Benchmark Dose en MOE		

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Loveless , Hoban et al. 2008)	2008	Orale blootstelling per gavage, 29 dagen. Diverse immunologische parameters gemeten	Ratten en Muizen	concentratierreeks 0,3 - 30 mg/kg/dag	10 en 30 mg/kg/dag resulteerde in systemische toxiciteit (oa vermindering lichaamsgewicht) in muizen en ratten. In de ratten werden geen immunologische effecten gevonden; in de muizen alleen bij hoge doseringen en waarschijnlijk gerelateerd aan systemische toxiciteit				
(DeWitt, Copeland et al. 2009)	2009	Immuunsuppressie, T-cel respons, leverschade en corticosterone levels in muizen na verwijdering van de bijnieren	muizen	7,5 en 15 mg/kg/day, 10 dagen, via drinkwater	Het verwijderen van de bijnieren leidde niet tot een vermindering van de immuunsuppressieve effecten; de suppressie van de antilichaamsynthese was niet gerelateerd aan levertoxiciteit of stressgeïnduceerde corticosterone productie.				
(DeWitt, Shnyra et al. 2009)	2009	Review immunotox met focus op de rol van PPARalpha			In een toenemend aantal studies wordt gevonden dat PFOA effecten op het immuunsysteem heeft, ook in PPAR-knockout muizen. Deze PPAR-a onafhankelijke effecten op het immuunsysteem moeten nader onderzocht worden.				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Qazi, Bogdanska et al. 2009)	2009	Subacute (10 dagen) orale studie; focus op immunologische effecten	Muizen (mannetjes)	Oraal via voedsel: 0,02% (w/w) voor 10 dagen	Orale blootstelling aan PFOA veroorzaakte suppressie van het adaptieve immuunsysteem en verhoogde innate immuunreactie tegen LPS				
(Son, Lee et al. 2009)	2009	Orale studie 21 dagen	Muizen (mannetjes)	Oraal via drinkwater, 2, 10, 50 of 250 ppm, 21 dagen	PFOA had effecten op T-lymfocyten in de milt en veranderde de genexpressie van ontstekingscytokinen				
(Qazi, Abedi et al. 2010)	2010	Subacute (10 dagen) orale studie; focus op immunologische effecten in de lever	Muizen (mannetjes)	Oraal via voedsel: 0,002% (w/w) voor 10 dagen	Vergroting van de lever was geassocieerd met immunologische effecten in de lever (aantal intrahepatische immuuncellen, verhoogde TNFalpha, IFNgamma en IL-4)				
(Brieger, Bienefeld et al. 2011)	2011	In vitro leukocyten stimulatie (LPS) in aanwezigheid van PFOA concentraties als gevonden in plasma	In vitro, humane cellen	1,20 - 6,92 ng/mL	PFOA stimuleerde de differentiatie van monoccyten en verhoogde de afgifte van pro-inflammatoire cytokinen (TNFa en IL-6) in macrofagen				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(DeWitt, Peden-Adams et al. 2012)	2012	Review immunotox			PFOA en andere perfluorverbindingen kunnen de immuunsrespons onderdrukken. Voor PFOA ligt de LOAEL experimentele studies met muizen ongeveer een factor 1000 boven waarde die gevonden zijn in serum in de algemene bevolking.				
(Qazi, Nelson et al. 2012)	2012	Orale studie 10 dagen	Muizen	Oraal via voedsel, 0,001 - 0,02 % (w/w), 10 dagen	Hoogste dosering gaf vermindering van voedselconsumptie en atrofie van de thymus en de milt, en reversibele daling in het aantal B-lymfocyten. Een controlegroep die dezelfde hoeveelheid voedsel kreeg als de blootgestelde groep vertoonde ook een daling in het aantal B-lymfocyten.				

Bron	Jaartal	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Qazi, Hassan et al. 2013)	2013	Subacute (10 dagen) en subchronisch (28 dagen) orale studies; focus op immunologische effecten in de lever	Muizen (mannetjes)	Oraal via voedsel: 0,002% (w/w) voor 10 dagen; 0,00005% (w/w) voor 28 dagen	Conclusie auteurs: PFOA sensibiliseert levercellen voor andere toxische stoffen die het immuunsysteem van de lever kunnen activeren, waardoor de leverschade door acute ontstekingen wordt vergroot				
(Corsini, Luebke et al. 2014)	2014	Review van immunotoxiciteit studies in proefdieren en epidemiologische studies			Er zijn aanwijzingen dat er een mogelijk risico is op immunotoxiciteit, maar een eenduidige conclusie wat betreft het mechanisme (rol van PPAR-a) is nog niet te trekken.				

Tabel 9: Humane gegevens over de toxiciteit van PFOA

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Gilliland and Mandel 1993)	1993	Retrospectief cohort	Werknemers van een PFOA fabriek	Mortaliteitsgegevens van 2788 mannelijke en 749 vrouwelijke werknemers, die tussen 1947 en 1983 werkten bij een fabriek die PFOA produceerde.	Vergeleken met niet-blootgestelde werknemers, werd er bij werknemers die 10 jaar waren blootgesteld een verhoogd aantal sterfgevallen door prostaatkanker gevonden: toename van een factor 3.3 (95% CI, 1.02 - 10.6)			In totaal waren er 6 sterfgevallen aan prostaatkanker, waarvan 4 onder blootgestelde werknemers	(ATSDR 2015)
(Gilliland and Mandel 1996)	1996	Crossectio-neel	Werknemers van een PFOA fabriek (n = 115)	PFOA blootstelling versus leverenzymen, lipoproteïnen, en cholesterol	Gemiddelde serumconcentratie 3300 ng/mL (range < 1000 - 26.000 ng/mL); geen significante effecten op leverenzymen. Een positieve trend van de leverenzymen AST en ALT werd gevonden bij stijgende serumconcentraties PFOA in werknemers met overgewicht.				(ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Olsen, Gilliland et al. 1998)	1998	Crossectio- neel	Mannelijke werknemers van APFO fabriek	Twee crossectionele studies, in 1993 (n = 111) en 1995 (n = 80). Analyse van serumconcentratie PFOA en hormoonconcentraties	Geen associatie tussen PFOA en estradiol of testosteron.			In het abstract wordt als beperking van de studie genoemd dat het aantal werknemers in de hoogblootgestelde groep laag was.	(ATSDR 2015)
(Olsen, Burris et al. 2000)	2000	Crossectio- neel	Mannelijke werknemers van APFO fabriek	Gegevens van medische controles in 1993 (n=111), 1995 (n=80) en 1997 (n=74), inclusief serum PFOA levels en biomedische parameters	Serumconcentraties PFOA: Mediaan 1,1 ppm, range 0 - 80 ppm in 1993; Mediaan 1,2 ppm, range 0 - 114,1 ppm in 1995; Mediaan 1,3 ppm, range 0,1 - 81,3 ppm. Geen aanwijzingen voor leverschade.			Participatiegraad in de medische onderzoeken was 50 - 70%. Een update van dit cohort is beschreven in de review van US-EPA (2002).	(US-EPA 2002, ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Olsen, Burris et al. 2003)	2003	Crossectio- neel	Werknemers van twee perfluorverbinding productiefaciliteiten (Amerika, n = 263 en België, n = 255)	Medisch onderzoek onder werknemers, inclusief serumlevels (PFOA en PFOS) en biomedische parameters	Gemiddelde serumconcentratie PFOA in de Amerikaanse werknemers: 1,78 ppm; range 0,04 - 12,7 ppm. In de Belgische werknemers was de gemiddelde serumconcentratie ongeveer de helft lager. Geen significante effecten op de biomedische parameters.			Resultaten van deze studie zijn deels al gepubliceerd in de review van US-EPA 2002. Volgens andere wetenschappers was de statistische methode niet valide en zouden er wél aanwijzingen voor leverschade zijn (Gray and Dahlgren 2003).	(US-EPA 2002, ATSDR 2015)
(Costa, Sartori et al. 2009)	2004							niet openbaar	(US-EPA 2002, ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Olsen, Burlew et al. 2004)	2004	Case-control	Werknemers van PFOS afdeling en andere afdeling waar niet met fluorochemie werd gewerkt	Gerapporteerde gezondheidsclaims in de periode 1993 - 1998	De volgende aandoeningen kwamen vaker voor bij de PFOS-afdeling vergeleken met de controle afdeling: aandoeningen aan de galbuizen, terugkerende blaasontstekingen, darmoliepen, kwaadaardige darmtumoren en melanoma.				(ATSDR 2015)
(Olsen, Burris et al. 2007)	2007	Crossectio-neel	Ex-werknemers (gepensioneerd) van een fluorochemische fabriek (n = 26)	Bloedmonsters werden periodiek afgenomen tot 5 jaar na pensionering	Initiele PFOA-concentratie in serum was gemiddeld 691 ng/mL (range 72 - 5100). Gemiddelde halfwaardetijd voor PFOA was 3,8 jaar (95% CI 3,1 - 4,4) en het geometrisch gemiddelde was 3,5 jaar (95% CI 3,0 - 4,1).				(IARC 2016)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Olsen and Zobel 2007)	2007	Crossectio- neel	Werknemers van een fluorochemic alien-fabriek	Vrijwillige deelname van werkenemrs in medisch onderzoeksprogram ma, inclusief PFOA serumlevels en biochemische parameters	Mediaan serumconcentratie: 1,1 microgram/L, range 0,007 - 92,03 microgram/L; gemiddelde 2,21 microgram/L (95% CI 1,66 - 2,77). Geen significante associaties met gezondheidsparameters (leverfunctie, cholesterol).				(US-EPA 2002, ATSDR 2015)
(Sakr, Kreckmann et al. 2007)	2007	Crossectio- neel	Werknemers met mogelijke blootstelling aan APFO (n = 1025)	Serum PFOA concentraties en metabolische gegevens uit een PMO	Positieve associatie serum PFOA met totaal cholesterol, LDL cholesterol, en het leverenzym GGT.				(US-EPA 2002, ATSDR 2015)
(Sakr, Leonard et al. 2007)	2007	Longitudinaal	Werknemers met blootstelling aan APFO (n = 454)	Longitudinale analyse van serum PFOA, vetmetabolisme en leverenzymen	Een stijging van 1ppm in serum PFOA was geassocieerd met een stijging in totaal cholesterol van 1,06 mg/L. Serum PFOA was ook geassocieerd met enkele leverenzymen.				(US-EPA 2002, ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Leonard, Kreckmann et al. 2008)	2008	Retrospectief cohort	Werknemers van een fabriek die polymeren produceert	6027 (ex)werknemers die tussen 1948 en 2002 in dienst waren; Referentiepopulaties uit algemene bevolking US, bevolking van West Virginia, en een regionale referentiepopulatie van werknemers	Een significant verhoogde mortaliteit door diabetes werd gevonden in vergelijking met de werknemersreferentiepopulatie, maar niet met de andere twee werknemerspopulaties. Voor overige ziektebeelden werd geen significant verhoogde mortaliteit gevonden .	SMR = 197 (95% CI: 123 - 298)	Standardized Mortality Ratio (SMR)		(ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Costa, Sartori et al. 2009)	2009	Retrospectief cohort	Werknemers PFOA fabriek	Gegevens uit periodiek medisch onderzoek van 53 werknemers in de periode 1978 - 2007	Serumconcentratie huidig blootgestelde werknemers: 0.20 to 47.04 microgram/mL; Serumconcentratie ex-blootgestelden: 0.53 to 18.66 microgram/mL. Geen gezondheidsklachten gerapporteerd. Biochemische parameters voor lever-, nier- en hormonale functies lagen binnen de referentiewaarden. Significante associatie met verhoogd cholesterol en urinezuur.				(US-EPA 2002, ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Lundin, Alexander et al. 2009)	2009	Cohort	Werknemers van APFO fabriek	3993 werknemers geïnccludeerd in cohort. Berekening van SMRs voor diverse ziektebeelden. Blootstelling gestratificeerd als 'geen', 'waarschijnlijk' en 'zeker'	Geen significante associatie met lever-, alvleesklier- of testeskanker, of met leverschade. Positieve associatie met prostaatkanker, cerebrovasculaire disease, en diabetes.	HR voor hoogblootgestelden versus referentiepopulatie: voor prostaatkanker: 6.6 (95% CI 1.1-37.7); voor cerebrovasculair : 4.6 (1.3-17.0). HR voor diabetes, gemiddelde blootstelling vs referentiepopulatie: 3.7 (1.4-10.1)	Hazard Ratio		(ATSDR 2015)
(Nolan, Nolan et al. 2010)	2010	Case-control	Inwoners van verschillende districten met of zonder verontreiniging met PFOA in het drinkwater	Medische records over zwangerschapsgeschiedenis vergeleken tussen districten	Geen significante associatie gevonden				

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Grandjean, Andersen et al. 2012)	2012	Prospectief	Kinderen uit een geboortecohort op de Faroe eilanden	Perfluorverbindingen in serum gemeten tijdens zwangerschap bij de moeder, en in de kinderen op een leeftijd van 5 jaar (vóór vaccinatie). Antilichamen werden gemeten vóór en na vaccinatie op de leeftijd van 5 en 7 jaar.	Verhoogde PFOA en PFOS concentraties in het serum waren geassocieerd met verminderde immuunrespons na vaccinatie. Een verdubbeling van de PFOA concentratie was geassocieerd met een verminderde antilichaamproductie van -36% (95% CI: -52% tot -14%) tegen tetanus, en van -25% (95% CI: -43% tot -2%) tegen difterie.			Dit is een studie in de algemene bevolking. Openbare studies naar de immuunrespons onder werknemers zijn niet gevonden.	
(Olsen, Ehresman et al. 2012)	2012	Longitudinaal	Werknemers die een voormalige perfluoralkyl fabriek afbraken (n=179)	Serumconcentraties en biochemische parameters werden gemeten aan het begin en het eind van de sloopwerkzaamheden	Stijging in HDL-cholesterol was geassocieerd met stijging in PFOA serumlevels, maar de grootte van het effect was gering. Geen negatieve effecten op leverparameters.				(ATSDR 2015)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Steenland and Woskie 2012)	2012	Case-control	Werknemers PFOA fabriek vergeleken met niet-blootgestelde werknemers en USA populatie	Job exposure matrixen op basis van eerder gemeten serumconcentraties; mortaliteitsgegevens	Analyse tussen blootgestelde en niet-blootgestelde werknemers gaf een indicatie van verhoogde mortaliteit door mesotheliom, diabetes mellitus en chronische nierziekte. Voor overige ziekte-specifieke mortaliteit en totale mortaliteit werden geen significante associaties gevonden.	Mesotheliom: SMR = 2,85 (95% CI 1,05 - 6,20); Diabetes mellitus: SMR = 1,90 (95% CI 1,35 - 2,61); Chronische nierziekte: SMR = 3,11 (95% CI 1,66 - 5,32)	SMR = Standard Moratlity Ratio		(ATSDR 2015, IARC 2016, US-EPA 2016)
(Wang, Zhang et al. 2012)	2012	Crossectio-neel	Werknemers van fluorochemic alien-fabriek en omwonenden van de fabriek	Serumconcentraties van PFOA, PFOS en enkele andere perfluorverbindingen gemeten, samen met biochemische parameters en microRNA	Mediaan serumconcentratie PFOA: 284,34 ng/mL voor omwonenden en 1635,95 ng/mL voor werknemers. Negatieve associatie PFOA-levels met HDL-cholesterol in werknemers.				

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Woskie, Gore et al. 2012)	2012	Retrospectief	Werknemers van een fluoropolymeer-fabriek	Een database van 2125 serumconcentraties PFOA verzameld tussen 1972 en 2004 werd gebruikt om historische blootstelling te modelleren	IARC: Mediane serumconcentraties piekten in het jaar 2000, met concentraties van > 1000 microgram/L in de hoogst blootgestelde groep. Mediane serumconc in 2000 - 2004 was 240 microgram/L				(IARC 2016)
(Barry, Winqvist et al. 2013)	2013	Retrospectief cohort	Inwoners van een district met verontreinigd drinkwater en werknemers chemische fabriek	Serumconcentratie uit baseline survey (2005-2006), zelfgerapporteerde kanker en medische registraties (interviews 2008-2011)	De geschatte cumulatieve serumconcentratie (1954 - 2011) was geassocieerd met kanker in de nieren en de testes	HR Nierkanker = 1.10; 95% CI: 0.98 - 1.24; Lineaire trend test HR's: 1.0, 1.23, 1.48, and 1.58 (p = 0.18); HR testes kanker = 1.34; 95% CI: 1.00 - 1.79; Lineaire trend test HR's: 1.0, 1.04, 1.91, 3.17 (p = 0.04)	Hazard Ratio		(ATSDR 2015, IARC 2016, US-EPA 2016)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Darrow, Stein et al. 2013)	2013	Retrospectief cohort	Omwonenden van een PFOA fabriek.	Serumconcentratie uit baseline cohort (2005-2006); zelfrapportage en medische gegevens zwangerschapsuitkomsten	Geen associatie tussen PFOA en vroeggeboorte of laag geboortegewicht. Associatie tussen PFOA en zwangerschapshypertensie.	OR 1.27 (95% CI: 1.05 - 1.55)	Odds Ratio	Dit is een studie in de algemene bevolking. Openbare studies naar zwangerschap uitkomsten onder werknemers zijn niet gevonden.	(ATSDR 2015, USEPA 2016)
(Steenland, Zhao et al. 2013)	2013	Retrospectief cohort	Omwonenden en werknemers van een PFOA fabriek.	Blootstelling via verontreinigd drinkwater; serumlevels gemeten in populatiecohort en geschat op basis van fabrieksemissies en woon- en werkhistorie; zelfgerapporteerde autoimmuunklachten gevalideerd door medische dossiers.	Significante associatie van gemodelleerde PFOA serumlevels met darmontsteking (ulceratieve colitis)	Gecorrigeerde rate ratios per blootstellingskwartiel: 1.00 (referentie), 1.76 (95% CI: 1.04 - 2.99), 2.63 (95% CI: 1.56 - 4.43), and 2.86 (95% CI: 1.65 - 4.96) (ptrend < 0.0001)	RRs: Quartile rate ratios		

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Vieira, Hoffman et al. 2013)	2013	Crossectio- neel	Omwonen- den van teflon fabriek	Incidenties van 18 verschillende soorten kanker uit registratiedossiers	Significante associatie van (gemodelleerde) PFOA blootstelling met nierkanker in de hoogst blootgestelde groepen	AOR = 2.0 (95% CI: 1.0 - 3.9) n = 9 voor zeer hoge blootstelling; AOR = 2.0 (95% CI: 1.3 - 3.2) n = 22 voor hoge blootstelling			(ATSDR 2015, IARC 2016)
(Raleigh, Alexander et al. 2014)	2014	Case-control	Werknemers van APFO productie- faciliteiten en andere productie- faciliteiten (geen APFO)	Kanker- en overlijdensregistrati- es van het district; blootstelling geschat via job- exposure matrixen	Geen significante associaties gevonden tussen APFO blootstelling en verhoogde mortaliteit of kankerincidentie. Een zwakke, niet-significante associatie werd gevonden met blaaskanker en kanker van de alvleesklier in de hoogste blootstellingsgroep.				(US-EPA 2016)

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Winqvist and Steenland 2014, Winqvist and Steenland 2014)	2014	Crossectioneel	Werknemers en omwonenden van PFOA fabriek	Gemodelleerde cumulatieve blootstelling versus zelf-gerapporteerde gezondheidsklachten	PFOA blootstelling was geassocieerd met medicijngebruik tegen verhoogd cholesterol, maar niet met hoge bloeddruk of hart- en vaatziekten. In een tweede analyse van dit cohort werd een significante associatie gevonden met schildklierziekte bij vrouwen.				
(Bach, Bech et al. 2015)	2015	Systematische review	Zwangere vrouwen en kinderen		Blootstelling aan PFOA tijdens de zwangerschap was gerelateerd aan een verminderd geboortegewicht in alle gereviewde studies (hoewel het effect in de meeste studies niet significant was)			14 artikelen geïncludeerd, gepubliceerd tussen 2004 en 2013	

Bron	Jaar	Studieopzet	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Geciteerd in review
(Steenland, Zhao et al. 2015)	2015	Crossectioneel	Werknemers met blootstelling aan PFOA; subcohort van eerdere populatiestudie.	Cumulatieve PFOA serumlevels werden geschat middels job-exposure matrixen en drinkwatergehalten. Zelfgerapporteerde gezondheidseffecten.	Positieve associatie serum PFOA met darmontsteking (ulcerative colitis) en reumatoïde artritis	Darmontsteking : RRs = 1,00 - 3,00 - 3,26 - 6,57; n = 28; p for trend = 0,05. Reuma: RRs = 1,00 - 2,11 - 4,08 - 4,45; n = 23; p for trend = 0,04	RRs: Quartile rate ratios		US-EPA 2016b)
(Kielsen, Shamim et al. 2016)	2016	Experimenteel	Gezonde volwassen vrijwilligers	<i>PFOA, PFOS en andere PFASs werden gemeten in serum. Antilichaamproductie na een boost vaccinatie tegen tetanus en difterie werd gemeten gedurende 30 dagen.</i>	<i>Aanwijzingen dat PFASs de immuunrespons verminderen. Voor PFOA waren de effecten niet significant.</i>				

Tabel 10: Overzicht van de gebruikte reviews van PFOA

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(US-EPA 2002)	2002		Alle	Gemiddelde halfwaardetijd van PFOA in serum in een studie onder ex-werknemers was 4,5 jaar (range 1,5 - 13,5 jaar), bij mannelijke ratten 105 uur, en bij vrouwelijke ratten 24 uur. De korte halfwaardetijd in vrouwelijke ratten wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een snelle uitscheiding via de nieren, die hormonaal aangestuurd wordt. Acute toxiciteit werd gevonden bij orale en dermale blootstelling, maar niet bij inhalatoire blootstelling (18,6 mg/L gedurende 1 uur) in ratten en konijnen. Subchronische studies in ratten, muizen en apen, met 28 en 90 dagen blootstelling, laten zien dat de lever het primaire doelorgaan is. Bij ratten zijn de mannetjes gevoeliger dan de vrouwtjes. In muizen is PFOA immunotoxisch. Ontwikkelingstoxiciteit: Verminderd gewicht van de foetussen na inhalatoire blootstelling (25 mg/m ³) in ratten; orale blootstelling tot 150 mg/kg/dag gaf geen ontwikkelingstoxiciteit. Orale blootstelling aan 50 mg/kg/dag APFO gaf een toename van skeletafwijkingen in konijnen. Een twee-generatie studie liet effecten op de postnatale ontwikkeling zien (verhoogde mortaliteit, verminderd lichaamsgewicht, verhoogde gewichten van lever, nieren en milt, vertraagde seksuele maturatie). Carcinogeniteit: Niet mutageen. APFO is een zwak carcinogeen. Inductie van levertumoren (waarschijnlijk via activatie PPAR- α), Leydig cel adenomas, mammary fibroadenomas, alvleesklier tumoren.	LD50: > 500 mg/kg (CD ratten, mannetjes), 250-500 mg/kg (CD ratten, vrouwtjes), < 1000 mg/kg (Wistar ratten). LOAEL voor ontwikkelingstoxiciteit: LOAEL voor F1 vrouwtjes: 30 mg/kg/dag; LOAEL voor F1 mannetjes: 1 mg/kg/dag; NOAEL voor F1 vrouwtjes: 10 mg/kg/dag;	LD50	

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(Giesy and Kannan 2002)	2002		Alle (ook milieu)	<i>PFOA kan peroxisoom-proliferatie induceren en heeft effect op o.a. het vetmetabolisme in de lever. Mannelijke ratten zijn meer gevoelig voor levereffecten na herhaalde blootstelling aan PFOA dan vrouwtjes (als gevolg van de snelle uitscheiding via urine bij vrouwtjes); dit verschil in gevoeligheid is niet aangetoond in muizen, apen of honden. In epidemiologische studies is bij de mens tot nu toe geen levertoxiciteit gevonden. PFOA kan tumoren induceren in de testes (Leydig cellen) bij ratten. Additionele gegevens over toxiciteit, mechanismen, en referentiewaarden zijn nodig.</i>			<i>Deze review betreft perfluorverbindingen in het algemeen en bevat ook veel informatie over het voorkomen in en effecten op het milieu</i>
(US-EPA 2003)	2003	Dierstudies (ratten, konijnen)	Reproductie toxiciteit	Margin of Exposure berekend aan de hand van serumconcentraties.	<100 - >9000	MOE (Margin of Exposure)	De grote spreiding in de waarden van de MOE wordt veroorzaakt door onzekerheden in het bepalen van serumlevels in de rat.
(Kudo and Kawashima 2003)	2003		Alle	PFOA en andere fluorochemicaliën hopen zich op in de mens, (proef)dieren en in het milieu. Uit epidemiologische studies zijn nog geen duidelijke gezondheidseffecten naar voren gekomen. Biologische halfwaardetijden verschillend sterk tussen proefdieren en zijn aanmerkelijk langer in de mens. Meer onderzoek naar de toxicokinetiek van PFOA is gewenst.			

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(Butenhoff, Gaylor et al. 2004)	2004	Humaan en dierstudies (Meta-analyse, modellering)	Post-natale ontwikkeling in ratten, Lever-vs-hersengewicht ratio in ratten en apen, Gewichtsverandering in ratten en apen, Leydig-cel tumoren in ratten	De studie vergelijkt serumconcentraties in de algemene bevolking (epidemiologische gegevens) met een berekende "Benchmark Internal Concentration (LBMIC)"; een gemodelleerde serumconcentratie verkregen via benchmark modeling van gegevens uit proefdierstudies.	De LBMIC10 levels waren: 29 microgram/mL voor postnatale effecten in ratten, 23 microgram/mL voor gewichtstoename van de lever en 60 microgram/mL voor verandering in lichaamsgewicht in ratten en apen, en 125 microgram/mL voor verhoogde incidentie van Leydig-cel tumoren in ratten. Berekende Margins of Exposure (MOE) values (LBMIC10 / serum level in general population USA) zijn respectievelijk 2100, 1600, 4300 en 8900.	De LBMIC10 is de onderste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval bij een gemodelleerde respons of incidentie van 10%	Volgens de berekeningen zit er voldoende marge tussen de LBMIC10 en de gemiddelde serumconcentratie PFOA. De Environmental Working Group stuurde nav dit artikel een Letter to the Editor, waarin zij kritiek gaven op de interpretatie van de data van Stibinski door Butenhoff et al. Butenhoff et al stuurde hierop weer een respons met extra motivatie voor de gebruikte behandeling van de data.

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(Kennedy, Butenhof et al. 2004)	2004		Alle	Review van gegevens uit proefdierstudies. Conclusies: PFOA wordt goed geabsorbeerd na orale, dermale of inhalatoire blootstelling. Uitscheiding voornamelijk via de urine en in mindere mate via de gal. Distributie voornamelijk in de lever, serum en nieren. Gewichtsverlies, toename in gewicht van de lever, en levertoxiciteit zijn de voornaamste toxische effecten. Geen effecten op de reproductie bij doses lager dan die waarbij ook toxiciteit van het moederdier werd waargenomen. Niet genotoxisch. Een tweejarige studie in ratten vond een toename in tumoren in de lever, testis en alvleesklier bij orale blootstelling aan 300 ppm, maar niet bij 30 ppm.			
(Lau, Butenhof et al. 2004)	2004		alle	Review van toxiciteit van PFOA en andere perfluorooctanzuren; leverde geen nieuwe inzichten.			
(Nakayama, Harada et al. 2005)	2005		alle	Lage acute toxiciteit in knaagdieren, maar wel acute toxiciteit in apen. In knaagdieren zijn er carcinogene effecten, ontwikkelingstoxiciteit, neurotoxiciteit en levertoxiciteit aangetoond. De activatie van de PPAR- α receptor door PFOA is aangetoond. Er zijn grote interspecies verschillen in toxicokinetiek.			

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(DFG 2006)	2005	Dierstudies (ratten)	Lever toxiciteit; NAEL berekend op basis van LOAEL voor orale blootstelling in ratten; NAEL in bloed van 7 mg/l correspondeert met concentratie in lucht van 0.005 mg/m ³	Grenswaarde afgeleid door MAK-commissie (DFG), grotendeels gebaseerd op evaluatie van US-EPA(2005)	0,005 mg/m ³ (inhalable fraction), Huidnotatie	MAK-waarde 8-uur tgg	Carcinogenicity Categorie 4 (niet-genotoxisch); Reprotox Group C (bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarden zijn geen effecten op de reproductie te verwachten)

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(DFG 2006)	2005	Dierstudies (ratten)		Grenswaarde afgeleid door MAK-commissie (DFG), grotendeels gebaseerd op evaluatie van US-EPA(2005). Vanwege lange halfwaardetijd zijn piekconcentraties niet relevant voor systemische effecten, en vanwege lage 8-uurs MAK-waarde wordt een overschrijding van max een factor 8 geacht voldoende bescherming te bieden tegen luchtwegirritatie.	0,04 mg/m ³ , Huidnotatie	MAK-waarde kortdurende blootstelling: Categorie II, 8	Carcinogenicity Categorie 4 (niet-genotoxisch); Reprotox Group C (bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarden zijn geen effecten op de reproductie te verwachten)

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(SER 2006)	2006			SER-advies voor het overnemen van de Duitse grenswaarde voor PFOA (0,005 mg/m ³)			Op website SER: 2006: "Er is geen gevalideerde meetmethode beschikbaar. Analytisch gezien is een meetmethode beschikbaar; zie Journal of Occupational and Environmental Hygiene, 2: 307-313. De methode is met een buis (OVS) gevalideerd die niet geschikt is voor inhaleerbaar stof (WGMM 2). Er zijn goede mogelijkheden om de methode naar een hogere validatieniveau te brengen. Geen grenswaarde.

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(Rettenmeier 2007)	2006	Humaan en dierstudies	Concentratie PFOA in serum	Grenswaarde afgeleid door MAK-commissie (DFG)	5 mg/L	BAT-waarde (grenswaarde voor biomonitoring)	
(PHE 2009)	2009		alle	Lage halfwaardetijd in mensen (ongeveer 4 jaar), proefdiergegevens wijzen op effecten op de lever, maagdarmkanaal en schildklierhormoon-levels; carcinogeniteit bij hoge doseringen, en ontwikkelingstoxiciteit bij doseringen die ook effecten hadden op het moederdier.			

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(ECHA 2011, ECHA 2011)	2011		alle	<p>Gemiddelde halfwaardetijd van PFOA in serum in een studie onder ex-werknemers was 3,5 jaar (range 1,5 - 9,1 jaar), bij apen 19,5 - 32,6 dagen, bij mannelijke ratten 5,8 - 8,4 dagen, en bij vrouwelijke ratten 2,8 - 16 uur. De korte halfwaardetijd in vrouwelijke ratten wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een snelle uitscheiding via de nieren, die hormonaal aangestuurd wordt. Distributie van PFOA is voornamelijk naar de lever, serum, en nieren (ratten). Daarnaast wijzen zowel humane data als proefdieronderzoek erop dat PFOA de placenta kan passeren en ook via moedermelk wordt uitgescheiden. Classificatie als Acute Tox 4 (H332); R22 (Harmful if swallowed); R20 (Harmful by inhalation). Geen classificatie nodig voor acute tox na dermale blootstelling. Vanwege tegenstrijdige gegevens geen classificatie mogelijk voor huidirritatie. Voor oogirritatie classificatie Eye Dam 1 en R41. Voor irritatie van de luchtwegen en voor corrosiviteit waren er geen gegevens beschikbaar. Geen classificatie voor sensitizatie, vanwege onvoldoende gegevens. Gebaseerd op de lever als doelorgaan, classificatie STOT RE 1 (H372); "Causes damage to organs (liver) through prolonged or repeated exposure". Daarbij R48/23 voor inhalatie en R48/22 voor orale blootstelling en R48/21 voor dermale blootstelling. Carcinogeniteit: niet mutageen, geclassificeerd als CLP Carc 2 (H351); Carc. Cat. 3; R40. Ontwikkelingstoxiciteit: Geen classificatie voor reproductietoxiciteit, gebaseerd op een tweegeneraties studie in ratten. Heroverweging van de classificatie van dit toxicologisch eindpunt wordt echter geadviseerd, vanwege meer recente data (Li et al 2011) waarin een mogelijk effect op de reproductie werd aangetoond in muizen. Voldoende aanwijzing voor effecten op de foetus: CLP Repr. 1B (H360D); Repr. Cat 2; R61. Daarnaast een extra classificatie voor effecten op de lactatie: H362 (May cause harm to breast-fed children) en R64 (May cause harm to breastfed babies).</p>			

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(DFG 2012)	2011	Dierstudies (ratten, muizen)	Ontwikkelingstoxiciteit	Herevaluatie van de reprotox classificering door MAK-commissie (DFG), gebaseerd op studies verschenen na 2005. Classificering voor reprotoxiciteit verandert van Groep C (bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarden zijn geen effecten op de reproductie te verwachten) naar Groep B (bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarden zijn reprotoxische effecten niet uit te sluiten)		Classificatie	Reprotox Group B: bij blootstelling onder de MAK- en BAT-waarden zijn reprotoxische effecten niet uit te sluiten
(Klaunig, Hocevar et al. 2012)	2012		Review van gegevens over de mechanismen voor tumorgenese in de lever, Leydig cellen en alveesklier	Het mechanisme voor inductie van levertumoren in de rat (via activatie van de PPAR α -receptor) is niet relevant voor mensen. Ook de inductie van tumoren in de alveesklier bij de rat lijkt niet relevant voor de mens. De relevantie van inductie van Leydig cel tumoren in de rat voor de mens is nog niet duidelijk.			

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(Gezondheidsraad 2013)	2013		Beoordeling carcinogeniteit van PFOA door middel van openbaar beschikbare gegevens	Er zijn onvoldoende bruikbare gegevens om de carcinogeniteit te beoordelen.			
(Benbrahim-Tallaa, Lauby-Secretan et al. 2014)	2014	Humaan en dierstudies	Kanker van de nieren en testikels	Gezien beperkt bewijs in humane studies en proefdieren, wordt PFOA geclassificeerd als 2B: mogelijk carcinogeen voor mensen			Lancet summary behorende bij IARC classificatie
(Koustaş, Lam et al. 2014)	2014		Ontwikkelingstoxiciteit	Meta-analyse van 8 datasets voor orale gavage blootstelling in muizen. Conclusie: er is voldoende bewijs dat prenatale blootstelling aan PFOA leidt tot een vermindering van de groei van de foetus in proefdieren.			

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(Gezondheidsraad 2014)	2014	Humaan en dierstudies	Werking schildklier, werking immuunsysteem, effecten op het zenuwstelsel, in relatie tot prenatale blootstelling	Het verband tussen prenatale blootstelling aan perfluorverbindingen en een minder goede werking van het immuunsysteem wordt waarschijnlijk geacht.			
(ECHA 2015)	2015	Toxiciteit: dierstudies (muizen); Blootstellingsgegevens: biomonitoring (humaan)	Ontwikkelingstoxiciteit	Gemeten serumconcentraties in werknemers in de productie van polymeren duiden op een zorg voor effecten op de reproductie. Dit is gebaseerd op een blootstellingsstudie uit 2003. RAC wijst verder op onzekerheid in de risicobeoordeling, vanwege het grote verschil in halfwaardetijd van PFOA tussen muizen en mensen (enkele weken vs meerdere jaren). Verder stelt RAC: "A DNEL cannot be reliably derived for some effects (e.g. on the mammary gland) that may be more sensitive than the animal data currently used in the risk characterisation".	DNEL: 1600 ng/mL; RCR bij gemiddelde blootstelling: 1.6; RCR in reasonable worst case: 3.6	Worker DNEL for serum conc	PFOA op SVHC-lijst op basis van PBT-eigenschappen. Humane toxiciteitsdata worden alleen als ondersteunende informatie gebruikt.

Bron	Jaar	Data (humaan / dierstudies)	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen
(ATSDR 2015)	2015	Humaan en dierstudies	Alle	Humane studies wijzen op een associatie tussen PFOA levels in bloed en hoger cholesterol, een risico op hoge bloeddruk, en mogelijk leverschade. De lever is het primaire doelorgaan in proefdieren. In muizen werden ook effecten op het immuunsysteem gezien. Naar de relevantie van levertumoren in ratten voor de mens moet nog meer onderzoek gedaan worden.			
(IARC 2016)	2016	Humaan en dierstudies	Kanker van de nieren en testikels	Beperkt bewijs in humane studies: een positieve associatie met kanker van de nieren en de testes. Beperkt bewijs voor carcinogeniciteit in proefdieren. PFOA wordt geclassificeerd in categorie 2B: mogelijk carcinogeen voor mensen			Monograph

9.6 Toxicologische studies met DMAC per eindpunt gepresenteerd

Tabel 11. Openbare beschikbaarheid van gegevens over acute toxiciteit van DMAC

Bron	Jaartal	Wanneer openbaar	Studie	Dier-soort	Bloot-stelling	Concen-tratie(s)	Bevin-dingen (distributie / effecten)	Drempel-waarde	Type drempel-waarde	Opmer-kingen	Referen-tie	gecteerd in
Horn	1961	1961	Acute dermale studie	Konijnen			Sterfte	2350 Mg/kg			(Horn 1961)	(Fairhurst, Gregg et al. 1992)
Smyth et al.	1962	1962	Acute dermale studie	konijnen			sterfte	2112 Mg/kg			(Smyth. and al. 1962)	(Fairhurst, Gregg et al. 1992)
Smyth et al.	1962	1962	acute inhalatie studie	ratten			geen sterfte	> 12 mg/l	6uur LC0		(Smyth. and al. 1962)	(Fairhurst, Gregg et al. 1992)
Stula en Krauss	1977	1986	acute dermale studie	ratten en konijnen			sterfte	7,5 g/kg (rat); 5 g/kg (konijn)	LD50		(Stula and Krauss 1977)	(Kennedy 1986, ACGIH 2001)
Dupont / Watts	1979 / 1978	1986	acute inhalatie studie	ratten			sterfte	8,81 mg/l	1 uur-LC50 voor de vrouwelijke dieren	mannelijke dieren hadden een LC50 >8,81 mg/l	In OECD geciteerd als Watts 1978	(Kennedy 1986, Fairhurst, Gregg et al. 1992, DFG 1998)
Dupont	1988	2001	acute inhalatie studie	muizen			sterfte	1,47 mg/l	3,5 uur LC50			(OECD 2001)

Bron	Jaartal	Wanneer openbaar	Studie	Dier-soort	Bloot-stelling	Concen-tratie(s)	Bevin-dingen (distributie / effecten)	Drempel-waarde	Type drempel-waarde	Opmer-kingen	Referen-tie	geciteerd in
Dupont	1988	2001	acute dermale studie	konijnen en cavia			sterfte	2100-3600 mg/kg lg (konijnen) ; < 940 mg/kg lg (cavia)	LD50			(OECD 2001)
Dupont	1988	2001	acute orale studie	ratten, konijnen en honden			sterfte	3000-6000 mg/kg lg (ratten); > 5000 mg/kg lg (konijnen) ; 1880 mg/kg lg (honden)	LC50; LD100 (honden)			(OECD 2001)

Noot: het overzicht van acute studies is niet volledig. In de reviews van (Kennedy 1986) en (DFG 1998) worden meerdere resultaten genoemd maar is niet te herleiden wat de originele bronnen waren. Deze resultaten zijn wel in lijn met de resultaten die zijn gepresenteerd in de tabel hierboven. De acute orale studie door (Bartsch, Sponer et al. 1976) is nog niet in ons bezit. In Fairhurst et al. worden orale muizen LD₅₀ waarden van 2600 tot 4620 mg/kg gerapporteerd.

Tabel 12. Openbare beschikbaarheid van gegevens over de effecten na herhaalde inhalatoire blootstelling met DMAC.

Bron	Jaartal	Wanneer openbaar	Studie	Dier soort	Concentratie (s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	gecteerd in
Horn	1961	1961	6maanden 6h/d 5d/w, inh	rat en hond	40 / 65, 100 ml/m ³	40/65: longirritatie; 100: luchtwegirritatie en levereffecten	40 ml/m ³	LOAEC		(Horn 1961)	(Kennedy 1986, Fairhurst, Gregg et al. 1992, SCOEL 1994, DFG 1998, ACGIH 2001, OECD 2001, ECHA 2016), (ECHA 2016)
Kelly et al	1984	1984	14d rat, inh, 6h/d 5d/w	rat	100, 288, 622 ml/m ³	100: neusepitheel histopath; 288 lever hypertrophie; 622 sterfte, lever, milt, thymus, beenmerg en ontstekingen in maagdarm en luchtwegen. Na 14d nog levertox en teelbalatrofie	100 ml/m ³	LOAEC	14d observatie	Kelly et al. 1984	(Kennedy 1986, DFG 1990, Fairhurst, Gregg et al. 1992, SCOEL 1994, DFG 1998, ACGIH 2001)

Bron	Jaartal	Wanneer openbaar	Studie	Dier soort	Concentratie (s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	gecteerd in
Kennedy en Sherman	1986	1986	10x 6h/d, inh	rat, n=4	2100 ml/m ³	verkleinde teelballen en verminderde spermatogenese, geen levereffecten	2100 ml/m ³	LOAEC	14d observatie. In Fairhurst et al 1992 ook geciteerd als Dupont 1960.	(Kennedy and Sherman 1986)	(Fairhurst, Gregg et al. 1992, SCOEL 1994, DFG 1998)
Kinney et al.	1993	1993	10x 12h/d, inh	rat	300 ml/m ³	levertox, maar geen effecten op teelbal of neusepitheel	300 ml/m ³	LOAEC	14d observatie, 100 ppm NOAEC volgens registratie	(Kinney, Burgess et al. 1993)	(DFG 1998)
Dupont	1994	1995	18 maanden Muis; 24 maande rat, inh	muis en rat	0, 25, 100, 350 ml/m ³	100: levereffecten; 350 levereffecten, bij ratten ook effecten op nieren en teelballen	25 ml/m ³	NOAEC rat en muis	ook in Malley et al. 1995	Dupont 1994; (Malley, Slone et al. 1995)	(DFG 1998, OECD 2001)
Valentine et al.	1997	1990*	14d, 6h/d, inh	rat, muis (jonge en oudere dieren)	30, 100, 300/310, 480/490 of 700	Muis jong: 310: teelbalatrofie en verhoogd gewicht, niereffecten tubuli; 490klinische effecten, sterfte, lever en nierschade, effect op beenmerg. Muis oud: 480: teelbalgewicht en niereffecten tubuli. Ratten geen effecten	Muis jong: 100 ml/m ³ ; muis oud 300 ml/m ³ en rat 480	NOAEC	14d observatie; onduidelijk of concentraties correct zijn	(Valentine, Hurtt et al. 1997)= Dupont 1989	(DFG 1990) (Dupont 1989), (DFG 1998), (ECHA 2016)

Bron	Jaartal	Wanneer openbaar	Studie	Dier soort	Concentratie (s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	gecteerd in
onbekend	1992	2016*	repeated dose inhalatie 2 weken	muizen	30, 100, 310, 490, or 700 ppm	sterfte, bloed en klinische en andere afwijkingen 490 ppm en hoger, 310 ppm: teelbal afwijkingen	100 ppm	NOAEC	addendum 2010	onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1988	2016*	repeated dose inhalatie 220 dagen	muizen	50, 100, 235 ppm	235 ppm: sterfte en histopathologie lever en nieren	50 ppm	NOAEC	beperkte studie	onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1992	2016*	repeated dose inhalatie 2 weken	rat	50, 150, 300, or 500 ppm	Verlaagd lichaamsgewicht	300 ppm	NOAEC		onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1988	2016*	repeated dose inhalatie 220 dagen	rat	50, 100, 235 ppm	geen effecten	nvt	nvt	beperkte studie met n=2	onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1988	2016*	repeated dose inhalatie 220 dagen	kat	50, 100, 235 ppm	geen effecten	nvt	nvt	beperkte studie n=2	onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1988	2016*	repeated dose inhalatie 220 dagen	cavia	50, 100, 235 ppm	lever histopathologie 235 ppm	100 ppm	NOAEC	beperkte studie n=2	onbekend	(ECHA 2016)

Tabel 13. Openbare beschikbaarheid van gegevens over de effecten na herhaalde dermale blootstelling met DMAC.

Bron	Jaartal	Wanneer openbaar?	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Horn	1961	1961	6 weken, epicutaan	honden	95, 299, 945, 3780 mg/kg lg	299: huidirritatie; 945/3780, ataxia, huidirritatie, vette lever, geelzucht, sterfte	95 mg/kg lg	NOEL	zelfde ref als de inhalatiestudie	(Horn 1961)	(Kennedy 1986, Fairhurst, Gregg et al. 1992, SCOEL 1994, DFG 1998, ACGIH 2001, OECD 2001), (ECHA 2016)
Dupont; Kennedy en Sherman	1960	1986	repeated dose dermaal 4 dagen	konijnen	2000 mg/kg lg/dag	sterfte door acute hepatische necrose	2000 mg/kg lg/dag	LOAEL		Dupont, 1960, (Kennedy and Sherman 1986)	(Fairhurst, Gregg et al. 1992), (ECHA 2016)
Lazarev	1965	2016	30 dagen, dermaal	honden	1-4 mg/kg lg/dag	sterfte en vette degeneratie van de lever	1-4 mg/kg lg/dag	LOAEL	zeer summiere samenvatting	Tox profile BIBRA 1989	(ECHA 2016)
onbekend	1955	2016	repeated dose studie dermaal 3-4 dagen	mannelijke rat	7500 mg/kg lg/dag	sterfte met effecten op lever en beenmerg	7500 mg/kg lg/dag	LOAEL	beperkte studie meer vergelijkbaar met acuut	onbekend	(ECHA 2016)

Bron	Jaartal	Wanneer openbaar ?	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
onbekend	1988	2016	repeated dose dermaal 70 dagen	konijnen	1890 en 2340 mg/kg lg/dag	lokale effecten op de huid	1890 mg/kg lg/dag	LOAEL	zeer summiere samenvatting	onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1973	2016	repeated dose 6 maanden	rat	250, 500 en 1000 mg/kg lg/dag	1000: verlaagd lichaamsgewicht	500 mg/kg lg/dag	NOAEL	onderdeel aan 1-gen studie	onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1955	2016	repeated dose dermaal 10 dagen	konijnen	1000 mg/kg lg/dag	verlaagd lichaamsgewicht	1000 mg/kg lg/dag	LOAEL	bepaalde studie	onbekend	(ECHA 2016)

Tabel 14 Openbare beschikbaarheid van gegevens over de reproductietoxische effecten met DMAC.

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	gecteerd in
Thiersch	1962	1962	eenmalig i.p. op dag 1, 4,7,11 of 14	ratten	1/2 LD50	fetotoxisch, vertraagde ontwikkeling			Reprod. Fertil. 4 219	(Thiersch 1962)	(Kennedy 1986, DFG 1990, Fairhurst, Gregg et al. 1992, ACGIH 2001, ECHA 2016)
Von Kreybig	1969	1969	eenmalig e s.c. injectie op GD 13	ratten	600 mg/kg = 1/5 LD50 tot 1000 mg/kg	teratogene effecten, bij hogere dosering (onduidelijk) ook malformaties en embryoletaliteit		bij dag 15 bij 1000 mg/kg geen effecten	Arzneimittel-Forsch 19, 1073	(Von Kreybig, Preussmann et al. 1969)	(DFG 1990), (ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Maxfield	1975	1975							Vermelding van: "DMAC at lower doses causes increased embryonal mortality and occasional fetal malformations " en refereert aan DMAC Product Information Bulletin. No. A-61772, 1969	(Maxfield, Barnes et al. 1975)	

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Stula en Krauss	1977	1977	dev tox, GD 9-11 of 11 en 12, of 12 en 13, dermaal	ratten, konijnen	600, 1200, 2400, 4800 mg/kg lg	1200: maternale tox, resorptie omhoog, malformaties; 2400: encephalocel e	200 mg/kg lg	NOEL (konijnen)	Slechte kwaliteit studie, wordt als ongeschikt verklaard door OECD 2001, is wel van Dupont (bevat ook data uit Stula 1973), onduidelijk waar gerapporteerd e NOEL op is gebaseerd.	(Stula and Krauss 1977)	(DFG 1990, Fairhurst, Gregg et al. 1992, ECB 1998, ACGIH 2001), (ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Merkle en Zeller	1980	1980	dev tox GD 6-18, oraal gavage	konijnen	94, 282, 470 mg/kg lg	94: maternaal lg omlaag, voedselopname omlaag; 282 foetaal resorptie omhoog, aantal levende dieren per worp omlaag, lg omlaag, gespleten gehemelte omhoog, maternaal als bij 94; 470 100% foetaal resorptie, maternaal 2/2 sterfte.	94 mg/kg lg	NOAEL foetaal	ED10 van 239 (som malformaties)	(Merkle and Zeller 1980); BASF 1976e	(Kennedy 1986, DFG 1990, Fairhurst, Gregg et al. 1992, DFG 1998, ECB 1998, OECD 2001, ECHA 2014), (ECHA 2016)
Miller	1981	1981	fertiliteit SC GD 4	hamster	900, 1100, 1400, 1800, 2200 mg/kg bw	toename dams met voortijdige beëindiging zwangerschap van 1100 mg/kg lg	900 mg/kg lg	NOAEL	geen standaard studie	Proc Soc Exp Biol Med 166: 199-204	(Kennedy 1986, Fairhurst, Gregg et al. 1992), (ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Solomon et al	1984; 1991	1984	dev tox, GD 6-16, inh 6h/d	ratten	30, 100, 300 ml/m ³	300: foetaal en maternaal lg omlaag	100 ml/m ³	NOAEC	Conclusie door Solomon et al. 1984 was niet fetotoxisch	Solomon et al. 1984 (MAK 1990); (Solomon, Ferenz et al. 1991); Haskell lab 1983	(Kennedy 1986, DFG 1990, Fairhurst, Gregg et al. 1992, DFG 1998, ECB 1998, OECD 2001, ECHA 2014), (ECHA 2016)
Ferenz en Kennedy	1986	1986	vruchtbaarheidstudie, 10 weken 6h/d 5 d/w + 7-8 weken 7d/w na paren, inh	ratten	30, 100, 300 ml/m ³	100: parentaal levergewicht omhoog, 300: Foetaal lg omlaag. Parentaal: levergewicht omhoog, geen effect op fertiliteit	100 ml/m ³	NOEAC foetaal (30 parentaal)	teelbal histopathologisch niet onderzocht, gewicht normaal, geen exacte info over duur (oorspronkelijk een Dupont rapport uit 1982; blijkt uit ECB 1998)	Dupont, 1982; (Ferenz and Kennedy 1986)	(DFG 1990, Fairhurst, Gregg et al. 1992, DFG 1998, ECB 1998, OECD 2001, ECHA 2014), (ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	gecteerd in
Monsanto	1973	1986	1-genstudie, epicutaan	ratten	250, 500, 1000 mg/kg	500 en 1000: aantal jongen afgenomen, lg parentaal afgenomen	250 mg/kg	NOAEL foetaal/parentaal		Monsanto 1973	(Kennedy 1986, DFG 1998, ECB 1998), (ECHA 2016)
Monsanto	1973	1986	dev tox GD 6-15, dermaal	ratten	250, 500, 1000 mg/kg lg	1000: foetaal 50% resorptie, ribben samengroei. Maternaal lg afgenomen	500 mg/kg lg	NOAEL beiden		Monsanto 1973	(Kennedy 1986, DFG 1998, ECB 1998), (ECHA 2016)
Monsanto	1973	1986	dev tox GD 6-18, dermaal	konijnen	125, 250, 500 mg/kg lg	500: skeletale abnormaliteit	250 mg/kg lg	NOAEL teratogeniteit		Monsanto 1973	(Kennedy 1986, ECB 1998, OECD 2001) (ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	gecteerd in
Johannsen et al.	1987	1987	dev tox GD 6-19, oraal	ratten	0, 65, 160, 400 mg/kg lg	160: foetaal lg omlaag, maternaal lg omlaag; skeletale variaties; 400: foetaal resorptie omhoog en lg omlaag, hart en vaataandoeningen (malformaties), maternaal lg omlaag	160 mg/kg lg	NOAEL foetaal, maternaal op 65	(ECHA 2014) zet NOAEL dev tox op 65 en maternaal op 160 (andersom dus); ED10 264 (hart en vaatafwijkingen) 400 (som van afwijkingen). Auteur is van Monsanto	(Johannsen, Levinskas et al. 1987). Fairhurst et al. noemt het jaar 1985	(DFG 1990, Fairhurst, Gregg et al. 1992, DFG 1998, ECB 1998, ACGIH 2001, OECD 2001, ECHA 2014), (ECHA 2016)
Wang et al	1989	1989	vruchtbaarheidstudie, 8 weken, inh 6h/d, 5d/w over 69d	ratten	40, 120, 400 ml/m ³	120 en 400: geen effect op foetus en fertiliteit, parentaal levereffecten	40 ml/m ³	NOAEC parentaal		(Wang, Kier et al. 1989)	(Fairhurst, Gregg et al. 1992, SCOEL 1994, DFG 1998, ECB 1998, OECD 2001, ECHA 2014), (ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	gecteerd in
BASF	1976	1990	dev tox 6-15, oraal	muizen	240, 400, 1200 mg/kg lg	400: foetaal lg omlaag, open gehemelte incidentie omhoog, ribben samenvoeging ; 1200: lager aantal levende foetussen; maternale afname lg	240 / 463 (ribben) / 597 (gehemelte) mg/kg lg	NOAEL dev tox / ED10 waarden	twee studies samengevoegd van BASF in hetzelfde jaar	BASF 1976a,b	(ECHA 2014), in (DFG 1990) als Gelbke 1976 persoonlijke communicatie, (ECHA 2016)
BASF	1976	1990	dev tox 6-15, oraal	ratten	106, 323, 960 mg/kg lg	323: maternale toxiciteit, mild teratogeen, en fetotoxiciteit; 960: maternale toxiciteit en volledige embryoletaliteit	106 mg/kg lg	NOAEL matернаal en dev tox	ED10 is niet afgeleid, vanwege slechte modelfit	BASF 1976c,d	(ECHA 2014), in (DFG 1990) als Gelbke 1976 persoonlijke communicatie

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
BG Chemie	1989	1990	dev tox, GD 7-19, inh	konijnen	57, 200, 570 ml/m ³	570: foetaal lg omlaag, hart en vatenstelsel omhoog, variaties omhoog. Maternaal geen effecten	200 ml/m ³	NOAEC	Uitgevoerd door BASF	BG Chemie 1989	(DFG 1990, DFG 1998),
McGregor et al	1980	1992	sperm abnormality test, 7h/d, 5d/w, 6 w	muizen	20, 700 ppm	geen spermaafwijkingen				(Fairhurst, Gregg et al. 1992)	(Fairhurst, Gregg et al. 1992), (OECD 2001), (ECHA 2016)
Dupont	1965	1998	gavage GD 6, 12 of 18	ratten	40, 200, 1000 mg/kg lg/dag	toename resorpties en kleinere nesten	onbekend	onbekend	zeer summiere samenvatting	onbekend	(ECB 1998), (ECHA 2016)
Stula	1973	1998	dev tox, GD 9-11 of 11 en 12, of 12 en 13, dermaal	ratten, konijnen	600, 1200, 2400, 4800 mg/kg lg	1200: maternale tox, resorptie omhoog, malformaties; 2400: encephalocele	200 mg/kg lg	NOEL (konijnen)	Slechte kwaliteit studie, wordt als ongeschikt verklaard door OECD 2001, is wel van Dupont	(Stula and Krauss 1977)	(ECB 1998, OECD 2001), (ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Stula	1979	1998	dev tox 1-2 dagen tijdens GD, dermaal	ratten	600,1200,2400 mg/kg lg	600: foetaal lg omlaag, lichte resorptie, 45-89% (1200) en 100% (2400), geen maternale effecten	600 mg/kg lg	LOAEL foetaal		Stula 1979	(DFG 1998),
Stula	1979	1998	dev tox GD 8-16, dermaal	konijnen	200 mg/kg lg	geen effecten				Stula 1979	(DFG 1998),
IUCLID bestand	1995	1998	dev tox GD 6-18, dermaal	konijnen	125, 250, 500 mg/kg lg	500: resorptie omhoog, foetaal gewicht omlaag, skeletale anomalien omhoog, geen maternale tox.	250 mg/kg lg	NOAEL		Monsanto, 1973	(DFG 1998),

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Dupont	1997	1998	dev tox GD 7-21, oraal	ratten	20, 65, 150, 400 mg/kg lg	150: foetaal en maternaal lg omlaag; 400 foetaal resorptie omhoog en lg omlaag, hart en vaataandoeningen, maternaal lg omlaag. Nieren levergewicht omhoog	65 mg/kg lg	NOAEL foetaal/parentaal	wordt ook gerefereerd als Haskell lab 1997 in (ECHA 2014)	Dupont 1997	(DFG 1998, ECB 1998, OECD 2001), (ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Haskell lab	1997	1998	pilot dev tox GD 7-21, gavage	ratten	0, 62,5, 125, 250, 500 mg/kg lg	62,5: maternaal levergewicht omhoog; 125maternaal lever en nier gewichten omhoog, foetaal gespleten gehemelte; 250: maternaal afname lg, foetaal afname lg, malformaties; 500 embryoletaliteit			pilot studie voor de hoofdstudie	Haskell Lab 1997	(ECB 1998, ECHA 2014)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Haskell lab	1997	1998	main dev tox GD 7-21, gavage	ratten	0, 20, 65, 150, 400 mg/kg lg	150: maternaal en foetaal lg afname, 1 foetus met malformaties; 400: maternaal lever en niergewichten omhoog, embryoletaliteit, resorpties, kleinere nesten, malformaties	65 mg/kg lg	NOAEL maternaal en dev tox	ED10 194 (hart en vaatafwijkingen) en 185 (som malformaties) tezamen met (Johannsen, Levinskas et al. 1987) geanalyseerd.	Haskell Lab 1997 = Dupont 1997	(ECB 1998, ECHA 2014)
Menegola	1999	1999	in vitro whole embryo cultuur	rat	0.85, 1.75, 3.5, 5 mM	histologische effecten vanaf 3.5 mM	nvt	nvt	in vitro studie	Toxicol in Vitro 13: 409-415	(ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
BASF	1989	2000	dev tox GD 7-19, inh 6h/d	konijnen	0, 200, 700, 2000 mg/m ³	geen maternale tox; 700: skeletal variaties omhoog; 2000: foetaalgewicht omlaag, malformaties, gespleten gehemelte, hart en vaatafwijkingen	200 mg/m ³	NOAEC dev tox	ECB refereert hier naar Klimisch, Hellwig et al. 1994 maar zonder complete referentie	BASF 1989; (Klimisch and Hellwig 2000)	(OECD 2001, ECHA 2014)
Klimisch	2000	2000	Dev Tox inhalatie	konijnen	0.2, 0.7, 2 mg/L	geen maternale tox, foetaal afname gewicht en toename malformaties en variaties	matrnaal: 2 mg/L foetaal: 0.3 mg/L	NOAEC	BASF, 1989	(Klimisch and Hellwig 2000)	(ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Okuda et al	2006	2006	dev tox GD 6-19, inh 6h/d	ratten	0, 100, 300, 450, 600 ppm	300: maternale groei afname, levergewicht omhoog, foetaalgewicht omlaag, malformaties hart en vaten; 600 als bij 300, intrauterine sterfte, malformaties	100 ppm	NOAEC	ED10 387 mg/kg lg (ventrical septal defect, ECHA) ED10 413 mg/kg lg hart en vaatafwijkingen	(Okuda, Takeuchi et al. 2006)	(ECHA 2014), (ECHA 2016)
BASF	1975	2014	dev tox single exp GD 6 - 15, oraal	muizen	400, 600, 1200, 3000 mg/kg lg	600: fetotoxiciteit; 1200 teratogeniteit en fetotoxiciteit; 3000: teratogeniteit, fetotoxiciteit en embryoletaliteit.	400 / 596 mg/kg lg	NOAEL dev tox / ED10 malformaties	ed10 gebaseerd op vindingen dag 9.	BASF 1975	(ECHA 2014)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	gecteerd in
BASF	1974	2014	dev tox GD 6-18, gavage	konijnen	94, 282, 846 mg/kg lg	282: geen maternale tox, foetale sterfte, resorpties, malformaties. 846: maternale en foetale sterfte	239 mg/kg lg	ED10	geanalyseerd samen met (Merkle and Zeller 1980) Waarschijnlijk gelijk aan onbekend 1974	BASF 1974	(ECHA 2014)
onbekend	1967	2016	dermaal GD 10+11	ratten	0.3, 0.6, 1.2 ml per rat	toename resorpties en malformaties, afname gewicht	0.3 ml per rat	LOAEL foetaal	zeer summiere samenvatting	Onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1986	2016	Dev Tox Inh	konijnen	0.3, 1.2 mg/L	geen effecten	1.2 mg/L	NOAEC (hoogste dosering)	zeer summiere samenvatting	Onbekend	(ECHA 2016)
Thiersch	1971	2016	Dev Tox dermaal GD 10+11	ratten	onbekend	geen effecten	onbetrouwbaar	onbetrouwbaar	zeer summiere samenvatting	Onbekend	(ECHA 2016), (Kennedy 1986)
onbekend	1966	2016	Dev Tox dermaal GD 9, 10+11, 11+12, 12+13	ratten	640 mg/kg lg/dag	GD 9-12: toename resorpties, GD 10-13: afname foetaal gewicht	640 mg/kg lg/dag	LOAEL	zeer summiere samenvatting	Onbekend	(ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
onbekend	1974	2016	Dev Tox oraal	konijnen	94, 280, 850 mg/kg bw/day	maternaal 850 mg/kg lg/dag: sterfte foetaal: toename post-implantatie verlies en malformaties en variaties, afname lichaamsgewicht	maternaal: 280 mg/kg lg/dag, foetaal: 94 mg/kg lg/dag	NOAEL	Waarschijnlijk BASF, 1974	Onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1983	2016	Dev Tox inhalatie	rat	30, 100, 300 ml/m ³	maternaal 300 ml/m ³ : verlaagde toename lichaamsgewicht, foetaal verlaagd gewicht	maternaal en foetaal: 100 ml/m ³	NOAEC	Waarschijnlijk gelijk aan Solomon, 1991	Onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1966	2016	Dev Tox IP GD 13	rat	1000 mg/kg lg	toename resorpties, afname levende fetussen en gewicht	1000 mg/kg lg	LOAEL	zeer summiere samenvatting	Onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1971	2016	Dev Tox dermaal	konijnen	200 mg/kg lg/dag	geen effecten	200 mg/kg lg/dag	NOAEL	Waarschijnlijk Stula, 1979	Onbekend	(ECHA 2016)

Bron	Jaar	wanneer openbaar	Studie	Populatie / Diersoort	Concentratie(s)	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
onbekend	1973	2016	Dev Tox mating 14-16 weken na 28 dagen blootstelling dermaal	ratten	250, 500, 1000 mg/kg lg/dag	geen effecten	1000 mg/kg bw/dag	NOAEL	geeft snelle uitscheiding aan	Onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1986	2016	Dev Tox inhalatie	rat	0.3, 1.19 mg/L	geen effecten			pilot studie voor de hoofdstudie	Onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1975	2016	Dev Tox oraal GD single dag 6 t/m 15	muis en rat	400, 600, 1200, 3000 mg/kg lg	embryoletale effecten	400 mg/kg lg/dag maternaal en foetaal (GD 9)		afwijkend studie protocol	Onbekend	(ECHA 2016)
onbekend	1980	2016	repeated dose inhalatie 5 dagen	mannelijke muis	70 or 2500 mg/m ³	geen effecten	nvt	nvt	beperkt tot sperma parameters, te kort	Onbekend	(ECHA 2016)

Tabel 15 Humane gegevens over de effecten van DMAC

Bron	Jaartal (allen openbaar)	Studie	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Johnson	1961	case report	werknemers	herhaald aan 20 tot 25 ppm	geelzucht, indicatief voor levereffecten			zeer waarschijnlijk is het effect ook door huidblootstelling ontstaan, rapport van een Medical Director aan ACGIH	Johnson 1961	(ACGIH 2001)
Corsi	1971	2 tot 10jaar blootgesteld	werknemers	onbekend	abnormale lever functioneren				(Corsi 1971)	(Kennedy 1986, ACGIH 2001)
Fischer en Maibach	1975	klinische studie	vrijwilligers	n.b., 4 dagen	geen verhoging in epidermale mitose of huidirritatie			pure stof toegediend.	(Fisher and Maibach 1975)	(Kennedy 1986)
Maxfield et al	1975	huidirritatie studie	vrijwilligers	5 dagen onverdund onder occlusie	milde huidirritatie in 1/4 vrijwilligers				(Maxfield, Barnes et al. 1975)	(Kennedy 2001)

Bron	Jaartal (allen openbaar)	Studie	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Wang	1979	case reports	werknemers	tussen 0 en 2 ppm met pieken tussen 11 en 34 ppm; 0 en 3 ppm	duizeligheid, letargie, zwak voelen				Wang 1979	(ACGIH 2001)
Ochiai	1980	case reports	werknemers	onbekend	Increase Hb, leukocyten en serum transaminase				Ochia, 1980 <i>Yokohama Igaku</i> 31:327	(Kennedy 1986)
Katosava en Pavlenko	1985	epi	werknemers	n.b.	geen effecten op chromosoomaberratie				Katosava en Pavlenko 1985	(DFG 1998),
Mastrangelo et al	1993	epi	werknemers	niveau niet bekend. Werknemers blootgesteld aan DMAC en acrylonitrile voor tenminste 12 maanden	Tumoren, echter niet in verband met blootstelling gebracht			geen verband met tumoren	Mastrangelo et al. 1993	(DFG 1998, OECD 2001)

Bron	Jaartal (allen openbaar)	Studie	Populatie / Diersoort	Blootstelling	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie	geciteerd in
Spies et al	1995	epi - cohort studie 1 jaar	werknemers	1,9 ml/m ³ (12h TWA)	geen effecten op de leverenzymen	korte blootstellingen tot 6,7 ml/m ³	NOEC lever tox	onduidelijk hoe die 6,7 ml/m ³ is verkregen voor korte tijdsduren	(Spies, Rhyne et al. 1995)	(DFG 1998, DFG 2000, OECD 2001, DFG 2009)
Baum en Suruda	1997	case reports	werknemers	onbekend	toxische hepatitis			2 cases, 25 werknemers acryl fiber fabriek	(Baum and Suruda 1997)	(Kennedy 2012)
Lee et al	2006	klinische studie, cohort	werknemers	hoger dan 30 mg/g creatinine	levereffecten aangetoond met bloedparameters ASAT, ALAT, GGT die tenminste een factor 2 verhoogd waren			28 cases van de 440 werknemers. Geen luchtconcentraties bepaald.	(Lee, Jung et al. 2006)	(ACGIH 2001)
Jung et al	2007	klinische studie, cohort	werknemers	mediaan 25,1 mg/g creatinine, niet-aangedane werknemers 11,8 mg/g creatinine	levereffecten aangetoond met bloedparameters ASAT, ALAT, GGT die tenminste een factor 2 verhoogd waren			38 cases gerapporteerd in spandex fabriek tussen 2001-2004	(Jung, Lee et al. 2007)	(Kennedy 2012)

Bron	Jaartal (allen openbaar)	Studie	Populatie / Diersoort	Bloot- stelling	Bevindingen (distributie / effecten)	Drempel- waarde	Type drempel- waarde	Opmer- kingen	Referen- tie	gecteerd in
Kim en Kim, 2010	2010	case reports	werknemers	onbekend	case reports van toxische hepatitis in review paper				(Kim and Kim 2010)	
Gong et al.	2016	Case report	werknemer	onbekend	Zeer ernstige acute toxische hepatitis, terugkerend op korte termijn			Polyimide film fabriek	(Gong, Liu et al. 2016).	

Tabel 16 Overzicht van de gebruikte reviews van DMAC

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie
Kennedy	1986; 2001; 2012	humaan / dierstudies	werknemers, ratten, muizen, konijnen, honden	Alle effecten	Het betreft een openbare review waar toxicologische informatie wordt gepresenteerd.	n.v.t.	n.v.t.	Openbare review welke in <u>alle</u> andere reviews is gebruikt. Geupdate in 2001 en nog eens in 2012. Waar in het origineel nog geconcludeerd wordt dat reprotoxische effecten alleen bij maternale tox plaatsvindt, wordt in 2012 gesteld dat het ook zonder maternale tox kan optreden.	(Kennedy 1986, Kennedy 2001, Kennedy 2012)

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempel-waarde	Type drempel waarde	Opmerkingen	Referentie
DFG	1990	dierstudies	ratten, konijnen, muizen	reproductie en ontwikkelingstoxiciteit	De NOAEC bij konijnen ligt een factor 20 boven de destijds geldende MAK-waarde van 35 mg/m ³ , hierom krijgt DMAC groep C toebedeeld wat zegt dat bij handhaving van de MAK-waarden (of later ook de BAT) geen effecten op de voortplanting of ontwikkeling verwacht worden.	35 mg/m ³ - 10 ppm	MAK-waarde	De relatie tussen de MAK-waarde en zwangenschap werd onderzocht voor een aantal stoffen.	(DFG 1990)
Fairhurst et al.	1992	humaan / dierstudies	werknemers, ratten, muizen, konijnen, honden	alle effecten		10 ppm / 20 pmm	OEL 8uur TGG en 10-min TGG	Wordt ook naar gerefereerd als HSE 1992 of WATCH 2002.	(Fairhurst, Gregg et al. 1992)

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie
SCOEL	1994	humaan/dier soorten	werknemers, ratten, honden	Luchtwegirritatie, effecten op lever en teelballen, reproductie-toxiciteit	DMAC kritische effecten zijn luchtwegirritatie en levertoxiciteit. Reproductie toxiciteit wordt na inhalatie alleen gezien tezamen met maternale toxiciteit. De studie van Horn 1961 werd als uitgangsstudie gebruikt (resp. irritatie in ratten en honden). LOAEL 40ppm met factor 5. Huidnotatie.	10 ppm (36 mg/m ³) / 20 ppm (72 mg/m ³)	8u-TGG / 15-min TGG	Enige reproductietoxische studies die beschouwd zijn, waren van Ferenz en Kennedy; Wang et al.	(SCOEL 1994)

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempel-waarde	Type drempel waarde	Opmerkingen	Referentie
SER	1996	onbekend	onbekend	onbekend	vraag van subcommissie MAC waarden aan het veld om aantal grenswaarden te toetsen (achterbanberaad) . Voor DMAC is er een wijziging van 35 mg/m ³ naar 36 mg/m ³ en een aanvulling van een 15-min TGG van 20 ppm / 72 mg/m ³ . De huidnotatie staat niet ter discussie.	10 ppm (36 mg/m ³) / 20 ppm (72 mg/m ³)	8u-TGG / 15-min TGG		(SER 1996).
SER	1997	onbekend	onbekend	onbekend	Advies van subcommissie MAC waarden aan staatssecretaris SZW voor acceptatie van MAC 36 mg/m ³ en een aanvulling van een 15-min TGG van 20 ppm / 72 mg/m ³ . De huidnotatie stond niet ter discussie.	10 ppm (36 mg/m ³) / 20 ppm (72 mg/m ³)	8u-TGG / 15-min TGG		(SER 1997)

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie
DFG	1998	humaan/dier soorten	werknemers, ratten, konijnen, muizen, honden	Mens (geelzucht, levertox enzyemen, CZS effecten), dieren (lever effecten, nier effecten, teelbal effecten, luchtwegirritatie, repro en dev tox effecten)	De MAK-waarde dekt levertox effecten en luchtwegirritatie. Een wijziging van de piekblootstellingcategorie van II,1 naar II, 2 is geoorloofd vanwege langzame eliminatie van hoofdmetabolieten . De H notatie en zwangerschapscategorie worden gehandhaafd. De stof is niet C, M of S	36 mg/m ³ - 10 ppm, H, zwangescategorie	MAK-waarde	waarde stamt al van 1964, maar verwijst terug naar TLV ACGIH 1996. H notatie stamt van 1969, C gruppe (repr/dev tox) stamt van 1990)	(DFG 1998).
ECB - CLH	1998	dieren	ratten, konijnen, muizen	reproductie en ontwikkelings-toxiciteit	DMAC zou moeten worden geclassificeerd als reproductietoxisch cat 2 of 3, besluit genomen in 1998 om voor cat 2 te gaan op basis van DSD, dus 1B onder CLH nu.			Classificatie cat 2, met SCL van 5%	(ECB 1998)

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie
DFG, MAK BAT	2000	humaan/dier soorten	werknemers, ratten	geen effecten, gaat over relaie externe blootstelling tegen de MAK- waarde naar intern voor metaboliet N- methyl acetamide	studie door Knecht is als uitgangspunt genomen.	30 mg N- methyl acetamide / g creatinine	BAT	sampling na een shift aan het einde van een reeks shifts. Waarden boven de BEI verdienen extra aandacht vanwege mogelijke saturatie effecten van enzymen in de lever. . De BAT is gelijkwaardig, de HSE heeft een BMGV van 65 mg/g creatinine afgeleid.	(DFG 2000)
ACGIH TLV	2001	humaan/dier soorten	werknemers, diersoorten	mens: geelzucht, CZS effecten. dieren: oogirritatie, leverschade, luchtwegirritati e, reproductie toxiciteit, ontwikkelingsto xiciteit	Een TLV van 10 ppm met huid notatie wordt geacht de mogelijke schade aan lever en foetus te reduceren, mits huidcontact aan DMAC wordt vermeden. Een TLV-STEL kan niet worden afgeleid.	10 ppm	TLV-TWA	Deze waarde wordt voorgesteld sinds 1961, sinds 1962 aangevuld met een huid notatie en beiden sinds 1963 gehanteerd. Tussen 1976-1985 was er een STEL van 15 ppm welke in 1986 is verwijderd.	(ACGIH 2001)

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie
OECD SIDS	2001	dieren	ratten, konijnen, muizen	DMAC is niet acuut toxisch, geeft lichte oogirritatie, lever en niereffecten, luchtwegirritatie, effecten of teelballen maar niet op de fertiliteit, geeft dev tox in zowel rat als konijn. De stof is niet genotoxisch, carcinogeen of sensibiliserend.	Gezien de blootstellingen voornamelijk in de werksfeer en vrij uitgebreide tox dataset wordt de stof niet aanbevolen voor verder werk.	N.v.t.	n.v.t.	Onderzoek of er meer informatie nodig is voor de stof, conclusie is dat het niet nodig is.	(OECD 2001)
DFG	2002	humaan/dier soorten	werknemers, ratten	levereffecten, CZS effecten in mens	Kategorie II overschrijdingsfactor 2, is van toepassing op deze stof, vanwege CZS effecten, mogelijke werking van metabolieten en korte halfwaardetijden.	n.v.t.	n.v.t.		(DFG 2002)

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie
SER	2007	onbekend	onbekend	onbekend	Invoering wettelijke grenswaarde	36 mg/m ³ tgg 8u, 72 mg/m ³ tgg 15min, H	Wettelijke (publieke) grenswaarden		Staatscourant 28 december 2006; SER 2007
DFG, MAK BAT	2009	humaan/dier soorten	werknemers, ratten	geen effecten, gaat over relaie externe blootstelling tegen de MAK-waarde naar intern voor metaboliet N-methyl acetamide	studie door Knecht is als uitgangspunt genomen.	30 mg N-methyl acetamide / g creatinine	BAT	sampling na een shift aan het einde van een reeks shifts. Reevaluatie van de BAT 2000, gebaseerd op zelfde studies	(DFG 2009)
ACGIH BEI	2011		werknemers, ratten	geen effecten, gaat over relaie externe blootstelling tegen de BEI naar intern voor metaboliet N-methyl acetamide	Meerdere studies dienen als onderbouwing, waaronder Knecht, Borm, e.a.	30 mg N-methyl acetamide / g creatinine	BEI		(ACGIH 2011)
ECHA AXV SVHC	2011	niet relevant	niet relevant	niet relevant	DMAC wordt gezien als SVHC stof vanwege classificatie als reproductietoxisch	n.v.t.	n.v.t.	In november door het MSC besloten dat DMAC als SVHC moet worden gezien.	(ECHA 2011)

Bron	Jaartal	Data (humaan / dierstudies)	Populatie / Diersoort	Effect	Conclusie	Drempelwaarde	Type drempelwaarde	Opmerkingen	Referentie
INRS	2012	vertrouwelijk	vertrouwelijk	vertrouwelijk		7,2 mg/m ³ - 2 ppm	Franse OEL (uit 2006)	vertrouwelijk	(INRS 2012)
ECHA RAC - CLH	2014	dieren	ratten, konijnen, muizen	reproductie en ontwikkelingstoxiciteit	DMAC was al geclassificeerd als ontwikkelingstoxisch, echter moet er een lagere specifieke concentratie limiet komen die behoort bij medium reproduction toxicants	n.v.t.	n.v.t.	classificatie wijzigingsvoorstel voor SCL van 5% naar 0,3%.	(ECHA 2014)
ECHA web registratie	2016 geraadpleegd	diersoorten	ratten, konijnen, honden, muizen	alle eindpunten zoals vereist onder REACH	De registratiewebsite geeft een overzicht van alle relevante data die vereist zijn onder REACH	23 mg/m ³ / 120 mg/m ³	Long-term DNEL / acute en short-term DNEL	In maart 2011 is het registratiedossier voor het eerst gepubliceerd, in februari 2016 voor het laatst gewijzigd.	http://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/15266/7/1 (ECHA 2016)

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag