



SUNDHEDSSTYRELSEN



Helbredseffekter af PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS

Helbredseffekter af PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS

© Sundhedsstyrelsen, 2023

Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen
Islands Brygge 67
2300 København S

www.sst.dk

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

Sprog: Dansk

Version: 02

Versionsdato: 17. marts 2023

Udgivet af Sundhedsstyrelsen
Marts 2023

Indholdsfortegnelse

Forord	5
Resumé	7
1. Introduktion	8
2. Generelt om PFAS-stoffer	10
2.1. Kemi	10
2.2. Kinetik og eksponering	10
2.3. Serumværdier og halveringstider	11
3. Anvendte metoder	12
4. Helbredseffekter hos voksne	14
4.1 Dødelighed	14
4.2 Kropsvægt, BMI, metabolisk syndrom, diabetes	14
4.3 Luftvejssygdomme	16
4.4 Hjerter-kar-sygdomme	16
4.5 Muskel- og skeletsygdomme	18
4.6 Leverpåvirkning	20
4.7 Nyrepåvirkning	27
4.8 Skjoldbruskkirtlen (thyreoidea)	28
4.9 Immunsystemet	30
4.10 Forplantningssystemet	31
4.11 Kræft	34
5. Helbredseffekter hos gravide, ammende og børn	38
5.1 Graviditetsudløst forhøjet blodtryk/præeklamsi	38
5.1 Svangerskabsdiabetes (Gestationel diabetes (GDM))	39
5.2 Graviditetsudfald	40
5.3 Fødselsudfald	40
5.4 PFAS og varighed af ammeperioden	43
5.5 Hjernens udvikling	44
5.6 Udvikling af forplantningssystemet	46
5.7 Vækst, lipidstatus, diabetes og blodtryk	48
5.8 Luftvejene	54
5.9 Immunsystemet	54
6. Opsummering og konklusion	58
6.1 Samlet konklusion	59
Sundhedsstyrelsens faglige arbejdsgruppe vedrørende PFAS	60

Forord

Sundhedsstyrelsen nedsatte i oktober 2021 en faglig arbejdsgruppe til at understøtte Sundhedsstyrelsen i at klarlægge den nyeste viden om helbredseffekter af forurening med PFAS. Baggrunden for arbejdet var en forureningssag, der udsprang fra en tidligere brandskole i Korsør, hvor der var brugt store mængder brandskum. Det forårsagede, at medlemmer af den lokale kogræsserforening var blevet udsat for store mængder PFOS gennem indtag af kød fra græssende kvæg på tilstødende arealer.

PFAS (perfluoroalkylstoffer) består af en stor gruppe syntetisk fremstillede fluorstoffer, som siden begyndelsen af 1950'erne har været brugt i mange produkter lige fra fødevareemballage og brandslukningsskum til overfladebehandling og imprægnering af tekstiler, tæpper og i maling. Stofferne er stabile, svært nedbrydelige og er vand- og fedtskyende. De er alle til stede meget længe i miljøet på grund af den høje styrke af kulstof-fluorbindingen, og de bioakkumulerer især i fugle og pattedyr, inklusive mennesker. PFAS findes på verdensplan i miljøet, i fødevarer, i humant blod og i modermælk.

I Danmark er der lokaliseret flere miljøforureninger med PFAS. I 2021 blev der lokaliseret 181 tidligere eller eksisterende brandøvelsespladser, der muligvis er forurenede med PFAS. I efteråret 2022 blev der fundet PFAS i havskum, primært PFOA og PFOS, og i slutningen af 2022 blev der fundet PFAS i flere danske søer og åer. Mange danskere er derfor bekymrede for, hvad forurening med PFAS kan betyde for deres helbred.

For at kunne rådgive læger og borgere igangsatte Sundhedsstyrelsen en afdækning af helbredseffekter af PFAS. Gennemgangen af helbredseffekter danner baggrund for Sundhedsstyrelsens anbefalinger til, hvordan sundhedspersonale skal rådgive og behandle borgere, der har været udsat for høje mængder af PFAS samt rådgive borgere, der henvender sig med bekymring om, hvad PFAS betyder for deres helbred.

Denne gennemgang peger på fire helbredseffekter af PFAS. En række usikkerheder gør, at det sandsynligvis er et konservativt billede. Rapporten er baseret på videnskabelige reviews. Det medfører en større sikkerhed for, at konklusionerne er konsistente på tværs af studier, men har også den begrænsning, at nyere studier, som ikke indgår i reviews, ikke kommer med i rapporten. Denne og andre usikkerheder i forbindelse med rapporten beskrives i kapitel 3.

På baggrund af den gennemgåede litteratur og drøftelser med den faglige arbejdsgruppe ønsker Sundhedsstyrelsen at understrege, at PFAS er bekymrende og uønskede i miljøet og i mennesker. Det er derfor vigtigt at undgå yderligere forurening med PFAS-stoffer og at forebygge, at mennesker udsættes for PFAS-forurening. Stofferne er persistente, og der vil være PFAS i vores miljø i mange år frem. Derfor vil der også fremover være behov for, at potentielle kilder til eksponering identificeres, så forebyggelse i forhold til at beskytte mennesker og dyr kan iværksættes.

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

Sundhedsstyrelsen ønsker at takke den faglige arbejdsgruppe for deres store bidrag til arbejdet.

Resume

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

Rapporten er baseret på en gennemgang af den toksikologiske profil for PFAS, som det amerikanske Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) publicerede i maj 2021, EFSA's risikovurdering af PFAS fra 2020 og National Academy of Sciences, Engineering and Medicine's (NASEM) vejledning om eksponering for PFAS, testning og klinisk follow-up publiceret i juli 2022 samt reviews publiceret efter rapporternes udgivelse. Da den nuværende viden om helbredseffekter af de fire PFAS-forbindelser overvejende er baseret på undersøgelser i den generelle befolkning, vises til perspektivering data fra undersøgelser i forbindelse med drikkevandforureningen i Ronneby i Blekinge, hvor en del af indbyggerne har været eksponeret for høje niveauer af PFOA, PFOS og PFHxS. Det giver en mulighed for at vurdere, om resultaterne af undersøgelser af eksponering for høje koncentrationer peger i samme retning som undersøgelser af den lavere eksponering i den generelle befolkning.

Rapporten indeholder en kort beskrivelse af PFAS-forbindelsers kemi, deres optagelse og fordeling i kroppen, danske og svenske undersøgelser af koncentrationer i blodet og halveringstider. Endvidere et afsnit om kilder til eksponering for PFAS, hvor kosten er den største kilde til eksponering i den generelle befolkning.

Helbredseffekterne af de fire PFAS-forbindelser beskrives i to kapitler, henholdsvis helbredseffekter hos voksne og hos gravide, ammende og børn. Begrundelsen for denne opdeling er, at stofferne overføres til fostret under graviditeten og til spædbarnet under amningen, og at fostre og børn er mere sårbare over for eksponering for miljøforureninger. Kapitlet om helbredseffekter hos voksne indledes med et metodeafsnit, der beskriver de anvendte metoder i de tre rapporter fra ATSDR, EFSA og NASEM. Det afsluttende kapitel opsummerer konklusionerne i de tre rapporter, hvor Sundhedsstyrelsens samlet konkluderer:

På nuværende tidspunkt er der ikke påvist årsags-sammenhænge, men baseret på de foreliggende epidemiologiske undersøgelser konkluderes det, at der er en væsentlig mistanke om, at eksponering for de PFAS-forbindelser, der omtales i denne rapport, især PFOA, PFOS og PFNA, øger risikoen for udvikling af følgende helbredseffekter:

- Nedsat antistofrespons i forbindelse med vaccination hos børn og voksne (PFOA, PFOS og PFHxS)
- Forhøjet kolesterol hos børn og voksne (PFOA, PFOS og PFNA)
- Små nedsættelser i fødselsvægt (PFOA, PFOS og PFNA)
- Øget risiko for nyrekræft hos voksne (PFOA)

I forhold til den første version af denne rapport er der ændringer i konklusionen, idet der findes dokumentation for en korrelation med nyrekræft, mens den tidligere fundne korrelation med leverenzymen er mere usikker.

Der foregår meget forskning i helbredseffekter af PFAS, og vores viden vil blive styrket efterhånden, som der publiceres flere undersøgelser og reviews. Ud over de fire ovenstående helbredseffekter er der opmærksomhed på følgende tilstande, hvor der muligvis vil blive påvist korrelationer med PFAS i fremtiden, men hvor der pt. er fundet begrænset dokumentation for, at de er korreleret med PFAS:

- Øget risiko for forhøjet blodtryk i graviditeten/præeklamps
- Ændring i leverenzymen (ikke leversygdom)
- Øget risiko for brystkræft
- Øget risiko for testikelkræft
- Påvirket funktion af skjoldbruskkirtlen
- Øget risiko for kroniskbetændelse i tyktarmen (colitis ulcerosa)

1. Introduktion

Med denne rapport ønsker Sundhedsstyrelsen at skabe et overblik over den aktuelle viden om helbredseffekter af de fire PFAS-forbindelser PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. De fire stoffer er de stoffer, der hyppigst findes i fødevarer og ophobes i kroppen. Det Europæiske Fødevareagentur (EFSA) har i 2020 fastsat en ny værdi for tolerabelt ugentligt indtag af summen af disse fire stoffer.

Den faglige arbejdsgruppe har rådgivet Sundhedsstyrelsen til at basere gennemgangen af den helbredsmæssige betydning på følgende rapporter om helbredseffekter:

- Det amerikanske Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR)s toksikologiske profil for perfluoroalkylstoffer (PFAS) publiceret i maj 2021
- Den Europæiske Fødevareautoritet (EFSA)s opinion om PFAS publiceret i 2020
- National Academy of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM)s vejledning om eksponering for PFAS, testning og klinisk follow-up publiceret i juli 2022
- Reviews publiceret efter rapporternes udgivelse.

Flertallet af undersøgelserne, der indgår i ovenstående reviews, er foretaget i den almindelige befolkning og ikke i højt eksponerede grupper, hvorfor der mangler data om helbredseffekter hos borgere, der har været udsat for store mængder PFAS. Til perspektivering vises derfor resultater af undersøgelser fra den svenske by Ronneby, hvor en del af byens beboere blev udsat for store mængder PFAS gennem indtag af drikkevand fra en forurenede drikkevandsboring. Forskningen fra Ronneby anvendes til at vurdere, om resultaterne herfra peger i samme retning som resultaterne fra undersøgelser i den almindelige befolkning.

Beskrivelse af det anvendte materiale

Den Europæiske Fødevareautoritets opinion om PFAS

I 2018 publicerede Den Europæiske Fødevareautoritet (EFSA) en opinion om PFOS og PFOA og fastsatte tolerable ugentlige indtag for disse to forbindelser baseret på observerede humane effekter. Europakommissionen bad herefter EFSA vurdere

risikoen for humane helbredseffekter i relation til 27 PFAS-forbindelser, der findes i fødevarer. Opinionen blev efter en offentlig høring publiceret i 2020¹. Baseret på den nuværende viden udførte EFSA's Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM Panel) en aktuel risikovurdering for summen af fire PFAS-forbindelser, der hyppigst findes i føden, henholdsvis PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, og fastsatte en tolerabel ugentlig indtagelse af summen af de fire stoffer på 4,4 ng per kg legemsvægt per uge.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry's toksikologiske profil for PFAS

Det amerikanske Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) publicerede i maj 2021 en opdateret udgave af dets toksikologiske profil for perfluoroalkylstoffer (PFAS). Profilen, der er opdateret i marts 2020, indeholder et omfattende kapitel om helbredseffekter af 12 PFAS-forbindelser. Kapitlet indeholder data fra humane studier og fra dyreeksperimentelle studier, hvoraf kun de humane data skal gennemgås her. I de epidemiologiske studier er der undersøgt tre kategorier af populationer, henholdsvis arbejdere på fabrikker, der producerede eller anvendte PFAS i produktionen, hvilket typisk involverede koncentrationer af PFAS, der var højere end baggrundseksponeringen, beboere i lokalsamfundet, der levede tæt på en fabrik, der fremstillede PFOA og med høje koncentrationer af PFOA i drikkevandet samt studier i den generelle befolkning, der var eksponeret for baggrunds niveauer af PFAS. Blandt arbejdere på en fabrik i West Virginia var middelværdien af PFOA i serum i 2001-2004 1.000 ng/ml, og blandt beboere i nærområdet uden arbejdsmæssig eksponering var middelværdien for PFOA i serum 423 ng/ml i 2004-2005. Til sammenligning var middelværdien i den generelle amerikanske befolkning 4,91 ng/ml i 2005-2006. 52 % af de epidemiologiske studier er tværsnitstudier, og koncentrationen af PFAS i serum er anvendt som biomarkør for eksponering i næsten alle undersøgelserne.²

¹ Scientific Opinion: Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food, EFSA 2020.

² Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). 2021. Toxicological profile for Perfluoroalkyls. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service.

National Academy of Sciences, Engineering and Medicine vejledning om eksponering for PFAS, testning og klinisk follow-up

National Academy of Sciences, Engineering and Medicine (NASEM) publicerede i juli 2022 en vejledning om eksponering for PFAS, testning og klinisk follow-up. Vejledningen anbefaler PFAS testning til patienter, som sandsynligvis har haft en høj eksponering. Endvidere bliver der foreslået principper for biologisk testning og klinisk evaluering samt principper for reduktion af eksponering.³

Undersøgelserne i Ronneby

Ronneby er en kommune i Sydsverige, hvor prøver af drikkevandet fra byens ene vandværk i december 2013 viste, at summen af PFAS oversteg 10.000 ng/L, hvorefter vandværket blev lukket. Kilden til forureningen viste sig at være brug af AFFF brandslukningsskum på en militær lufthavn, der lå ca. 2 km fra vandværkets brønde. Efterfølgende er der oprettet en biomarkørkohorte samt en kohorte, der består af alle personer, der nogensinde har boet mindst et år i Ronneby Kommune i perioden 1980-2013. I kohorten indgår mere end 63.000 personer. Endvidere er der etableret en kohorte af alle børn født i Blekinge i perioden 1995-2013, i alt 30.360, samt en kohorte bestående af 2.374 spædbørn født mellem 1999 og 2009 med data om amning og anvendelse af modermælkserstatning fra de lokale børnesundhedscentre. Der foreligger nu en del publicerede studier fra disse kohorter.

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

Eksponeringsbestemmelsen i kohorten baseres på en kobling mellem en persons bopælsadresse og data for vandværkernes forsyningsområder. Herved

kan det bestemmes, hvorvidt en bopælsadresse er blevet forsynet med rent eller forurenede vand for hvert af årene 1980-2013. Der fandtes ingen oplysninger om, hvornår eksponeringen for forurenede drikkevand var begyndt, men 1985 blev tentativt sat som start, da brugen af AFFF på den militære lufthavn først var begyndt i midten af 1980'erne. Bopælsadresserne i den tid, hvor deltagerne har boet i Ronneby, ligger til grund for en klassificering af deres eksponering, henholdsvis en ikke eksponeret periode 1980-1986, en tidlig periode 1985-1994, en mellemperiode 1995-2004 og en sen periode 2005-2013. Da PFAS er meget persistente i miljøet, må det antages, at PFAS-niveauerne i det forurenede vand er øget gennem årene og har været højest under den seneste periode.⁴

Denne gennemgang af helbredseffekter baseres på ovenstående tre rapporter, som suppleres med nyere reviews fra 2020, 2021 og 2022. Da de fleste undersøgelser af helbredseffekter af PFAS er foretaget i den generelle befolkning, er der som følge heraf manglende forståelse af effekterne af PFAS⁵ blandt de meget udsatte, og den foreliggende dokumentation kan derfor undervurdere effekterne af PFAS. I denne rapport vises data fra Ronneby med henblik på, om resultaterne af undersøgelser af henholdsvis lav og høj eksponering for PFAS peger i samme retning.

Indhold i rapporten

Rapporten indledes med et afsnit om kemi, kinetik, eksponering samt serumværdier og halveringstider i relation til PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS (kapitel 2). Derefter følger et afsnit om anvendte metoder i de tre autoritative reviews, som er kernen i rapporten samt bemærkninger om fordele og ulemper ved at basere rapporten på reviews (kapitel 3) og usikkerheder forbundet med forskning i helbredseffekter af PFAS. Herefter følger gennemgangen af helbredseffekter, som er opdelt i hhv. helbredseffekter for voksne (kapitel 4) og helbredseffekter for gravide, ammende og børn (kapitel 5). Gennemgangen afsluttes med en opsummering og konklusion (kapitel 6).

³ Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up, Washington (DC): National Academies Press (US);28Juli 2022.

⁴ Xu Y, Li Y, Scott K, Lindh CH, Jakobsson K, Fletcher T, Ohlsson B, Andersson EM. Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water. Environ Res 2020;181:108923.

⁵ Efter Guidance on PFAS Exposure, Testing, and Clinical Follow-Up, Washington (DC): National Academies Press (US);28Juli 2022.

2. Generelt om PFAS-stoffer

2.1. Kemi

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

Ifølge OECD omfatter betegnelsen langkædede perfluorerede forbindelser:

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

Bindingen mellem kulstof og fluor medfører, at stofferne er stabile, svært nedbrydelige og er vand- og fedtskyende. Perfluorerede kemikalier med en lang kæde findes på verdensplan i miljøet, i fødevarer, i humant blod og i modermælk. De er alle meget persistente i miljøet på grund af den iboende høje styrke af kulstof-fluorbindingen (C-F bindingen), og de bioakkumulerer især i fugle og pattedyr⁶, herunder i mennesker.

2.2. Kinetik og eksponering

For mange af de 27 PFAS-forbindelser, der er vurderet i EFSA's opinion fra 2020, er det vist, at de optages hurtigt i mavetarmkanalen hos pattedyr, herunder mennesker. Efter optagelse fordeles stofferne til plasma og andre dele af kroppen med tendens til at ophobes i leveren. De udskilles både med urin og afføring, og hos kvinder i den frugtbare alder ved blodtab i forbindelse med menstruation og fødsler og ved overførsel til fostret under graviditeten og til spædbarnet under amningen. Hverken perfluorcarboxylsyrer eller perfluoralkylsulfonater nedbrydes i dyr eller mennesker. Hos gnavere vari-

erer halveringstiden i blodet fra timer til flere uger, og hvor de kortkædede forbindelser hos mennesker har en anslået halveringstid i blodet på dage til en måned, kan halveringstiden for PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS være flere år.

Eksponering kan foregå via undtag af fødevarer, drikkevand og støv samt ved indånding af støv og ved hudkontakt.

Fødevarer

For den generelle befolkning er kosten den største kilde til eksponering for PFAS. For voksne har EFSA fundet, at de fire stoffer bidrager med gennemsnitligt ca. 46 % af summen af de 17 PFAS-forbindelser, for hvilke der er beregnet en eksponering. Andre PFAS, der bidrager til summen med mere end 5 %, er stoffer med kort halveringstid. EFSA konkluderede, at eksponeringen for de fire stoffer overskrider det tolerable ugentlige indtag (TWI) på 4,4 ng/kg legemsvægt for dele af den europæiske befolkning, hvilket giver anledning til bekymring.

Fødevarestyrelsen har undersøgt grisekød, kylling, okse, æg, mælk, vildtkød og fisk for fluorstoffer siden 2012 og har kun fundet mængder under de nugældende grænseværdier, bortset fra et tilfælde i økologiske æg i 2022. Her var årsagen brug af en forhøjet andel af fiskemel i hønsefoderet (Kilde: Fødevarestyrelsen www.fvst.dk).

Kommissionens forordning 2022/2388 af 7. december 2022 fastsætter maksimalværdier for hver af de fire stoffer samt for summen af de fire stoffer i mikrogram per kilo våd vægt for visse fødevarer.

For æg må summen således maksimalt udgøre 1,7 mikrogram.

(<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2388&from=EN>)

Drikkevand

På baggrund af EFSA's vurdering har Miljøstyrelsen fastsat et nyt kvalitetskriterium for summen af de fire stoffer, PFOA, PFOS, PFNA og PFHxS i drikkevand. Summen må maksimalt udgøre 2 nanogram per liter.

Vandværkerne har siden juni 2021 kontrolleret drikkevandet ud fra den nye grænseværdi. Af Danske Vandværkers hjemmeside fremgår det, at et udtræk fra JUPITER-databasen per 31. januar 2023

⁶ Survey of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances Part of the LOUS-review Environmental Project No. 1475, Danish EPA 2013

viser, at 1.744 vandværker i Danmark har analyseret vandet for et eller flere af de fire stoffer, hvilket svarer til ca. 88 % procent af samtlige aktive almene vandværker (1.971). Kun på ét ud af de 1.744 vandværker er grænseværdien overskredet svarende til 0,05 procent alle aktive almene vandværker. Der er fundet værdier under grænseværdien i 98 tilfælde, svarende til 5 % af alle vandværker (Kilde: Danske Vandværker <https://danskevv.dk/>).

Indeklima

I indeklimaet er indånding af støv, der f.eks. er forurenet med fibre fra tæpper og tøj eller med partikler fra jord, en kilde til eksponering, men der savnes viden om omfanget i Danmark. En amerikansk artikel præsenterede i 2022 data for estimeret indtag hos voksne af henholdsvis PFOA og PFOS i husstøv til 3,9 og 5,2 % af det samlede indtag. Hos spædbørn var de tilsvarende værdier 12 og 9,7 %.¹

Huden

For hudabsorption anfører ATSDR, at de tilgængelige in vitro undersøgelser af absorption over rotte-, mus-, kanin- og human hud tyder på, at absorption af PFOA og PFOS gennem huden er begrænset og af minimal betydning som eksponeringsvej.

Der findes flere udenlandske undersøgelser, der estimerer eksponering for PFAS via kost, drikkevand, støv og hånd til mund kontakt, men der findes kun begrænset viden om eksponering via huden. En norsk undersøgelse har estimeret eksponering via huden hos voksne til 0,3 %.¹

PFAS-forbindelserne passerer moderkagen og udskilles i modermælken. Enkelte undersøgelser fra udlandet har estimeret eksponering for PFOA og PFOS hos spædbørn. En norsk undersøgelse har estimeret indtag af PFOS og PFOA via modermælk og støv samt via indånding af støv. For PFOA udgjorde de henholdsvis 98, 1,4 og 0,02 % af det totale indtag og for PFOS henholdsvis 99, 1,2 og 0,004 %.¹ Der er ikke fundet danske undersøgelser.

På arbejdspladser, der fremstiller, bearbejder eller anvender produkter, der indeholder PFAS, er risikoen for at blive eksponeret for PFAS højere. Her vil eksponering kunne ske gennem indånding af inde-luften, indånding af støv og optag gennem huden.

¹ Ghassabian A, Vandenberg L, Kannan K, Trasande L. Endocrine-disrupting chemicals and child health *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2022, 62: 573-594. (data for PFAS-indtag baseret på data fra Wu and Kannan, 2019)

2.3. Serumværdier og halveringstider

I en undersøgelse, publiceret i 2014, af 200 serumprøver fra gravide deltagere i Odense Børnekohorte var PFOS det dominerende enkeltstof. Koncentrationerne aftog i følgende rækkefølge PFOS > PFOA > PFNA > PFHxS. Mediankoncentrationerne⁷ for PFOS og PFOA var henholdsvis 8,4 og 1,8 ng/ml, hvilket er lavere end i undersøgelser af serumprøver fra 1990'erne, hvor mediankoncentrationerne var 35,3 og 5,6 ng/ml for henholdsvis PFOS og PFOA⁸. Mediankoncentrationerne for PFNA og PFHxS var henholdsvis 0,61 ng/ml og 0,22 ng/ml i undersøgelsen fra Odense Børnekohorte⁹. I en dansk undersøgelse af coronapositive personer i alderen 30-70 år fandtes i 2020 en mediankoncentration for total-PFOS på 5,7 ng/ml hos mænd og 3,3 ng/ml hos kvinder¹⁰.

En undersøgelse fra Ronneby blandt 106 deltagere fra biomarkørkohorten, der i perioden juni 2014 til september 2015 havde fået taget op til 7 blodprøver til bestemmelser af PFOA, PFOS og PFHxS i serum, viste ved baseline mediane serumkoncentrationer på 18 ng/ml, 345 ng/ml og 277 ng/ml for henholdsvis PFOA, PFOS og PFHxS. Koncentrationerne faldt med 26 %, 20 % og 13 % per år for henholdsvis PFOA, PFOS og PFHxS. Den gennemsnitlige halveringstid blev estimeret til 2,7, 3,4 og 5,3 år for henholdsvis PFOA, PFOS og PFHxS¹¹.

⁷ Mediankoncentration: medianen: angiver den midterste værdi i en talrække, der er sorteret efter størrelse.

¹ Poothong, E, Papadopoulou, J.A, Padilla-Sánchez, C, Thomsen, L.S, Haug. Multiple pathways of human exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs): from external exposure to human blood. *Environ. Int.* 2020; 134:105244.

¹ Haug LS, Huber S, Becher G, Thomsen C. Characterisation of human exposure pathways to perfluorinated compounds — comparing exposure estimates with biomarkers of exposure. *Environ Int* 2011; 37:687-693.

⁸ Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2007 Nov;115(11):1677-82.

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

¹⁰ Grandjean P, Timmermann CAG, Kruse M, Nielsen F, Vinholt PJ, Boding L, Heilmann C, Mølbak K. Severity of COVID-19 at elevated exposure to perfluorinated alkylates. *PLOS ONE*, December 31, 2020.

¹¹ Li Y, Fletcher T, Mucs D, Scott K, Lindh CH, Tallving P, Jakobsson K. Half-lives of PFOS, PFHxS and PFOA after end of exposure to contaminated drinking water. *Occup Environ Med* 2018 Jan;75(1):46-51.

3. Anvendte metoder

Denne rapport er ikke et review af eksisterende viden om fire PFAS-forbindelser, PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, men er en gennemgang af tre nyere autoritative reviews: EFSA 2020, ATSDR 2021 og NASEM 2022. Der er benyttet forskellige metoder og datagrundlag i de tre reviews, som kort beskrives nedenfor. Det følges af en kort gennemgang af styrker og begrænsninger ved at basere rapporten på reviews og metaanalyser samt hvilke forskningsmæssige udfordringer, der er ved at dokumentere helbredseffekter af PFAS, som formodentlig har betydning for niveauet af dokumentation, der er på området.

Anvendte metoder i de tre autoritative reviews

EFSA 2020

EFSA's vurdering vedrører PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og er baseret på dataindsamling indtil 2013 indenfor *in vitro* toksikokinetik¹², faredata i forsøgsdyr og humane epidemiologiske data. Dataindsamling blev opdateret med ny fagfællebedømt dokumentation indtil august 2019. Der blev lavet søgninger i databaserne PubMed og Web of Science. Reviews, relevante videnskabelige evalueringer og vurderinger fra nationale og internationale myndigheder blev også inkluderet. Den indsamlede dokumentation blev evalueret af en ekspertarbejdsgruppe. Rapporten var i offentlig høring før publicering.

ATSDR 2021

ATSDR's vurdering vedrører 10 PFASer: PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoDA, PFBS, PFHxS, PFSO og FOSA.

Der blev udført en litteratursøgning og screening for at identificere data vedrørende bl.a. helbredseffekter, toksikokinetik, virkemåde, følsomme befolkningsgrupper, biomarkører og kemiske interaktioner. Der blev søgt i PubMed, National Library of Medicine's TOXLINE og Scientific and Technical Information Network's TOXCENTER. Vurderingen fokuserede på fagfælle bedømte publikationer uden restrikti-

oner i forhold til dato for publicering. Ikkefagfælle bedømte publikationer blev også inkluderet og vurderet af tre eksperter. Der blev endvidere søgt på data i relevante databaser. Review artikler blev brugt som baggrund og relevant grå litteratur blev inkluderet. Rapporten har været i offentlig høring.

NASEM 2022

Alle PFASer, som indgår i Centers for Disease Control and Prevention's (CDC's) National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals (FOSAA, PFHxS, PFOA, PFDA, PFUnA, PFOS, PFNA), er inkluderet i vurderingen og relateret til hver enkelt helbredseffekt. Alle autoritative reviews blev identificeret. Dernæst blev nye systematiske reviews af høj kvalitet identificeret og inkluderet. Litteratursøgningen blev foretaget 28. juni 2021. Slutteligt blev artikler, publiceret efter 2018, der beskriver eksponering for PFAS og en helbredseffekt, som beskrevet i et autoritativt review, også vurderet af eksperter. Litteratursøgningen foregik 30.-31. marts 2021.

Følgende autoritative reviews blev analyseret: C-8 Science Panel Reports, European Food Safety Authority (EFSA), International Agency for Research on Cancer (IARC), Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), National Toxicology Program (NTP), Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) og U.S. Environmental Protection Agency (EPA).

Dokumentationen blev inddelt i fire kategorier:

- Tilstrækkelig dokumentation for en korrelation, hvilket betyder, at baseret på en stærk dokumentation, er der høj tillid til, at der er en korrelation mellem eksponering for PFAS og et givent helbredsudfald. Det er usandsynligt, at korrelationen skyldes en tilfældighed eller bias.
- Begrænset eller indikerende dokumentation for en korrelation, hvilket betyder, at baseret på begrænset dokumentation, er der moderat tillid til, at der er en korrelation mellem eksponering for PFAS og et givent helbredsudfald. Det er muligt, at korrelationen skyldes en tilfældighed eller bias.

¹² *In vitro* toksikokinetik: Vurdering af et stofs giftighed ved *in vitro* undersøgelse (reagensglasundersøgelse) af, hvordan stoffet trænger igennem væv.

- Utilstrækkelig kvalitet eller omfang af data til at bestemme en korrelation, hvilket betyder, at baseret på inkonsistent dokumentation, mangel på dokumentation eller dokumentation af utilstrækkelig kvalitet for en korrelation mellem eksponering for PFAS og et givent helbredsudfald kan der ikke drages en konklusion om en mulig korrelation.
- Begrænset eller indikerende dokumentation for at en korrelation ikke eksisterer, hvilket betyder, at baseret på i det mindste begrænset dokumentation er der i det mindste moderat tillid til, at der ingen korrelation er mellem PFAS og helbredsudfaldet

Den faglige arbejdsgruppe har rådgivet Sundhedsstyrelsen til at basere gennemgangen af den helbredsmaessige betydning på ovenstående reviews. Fordelen ved den metode er, at andre har foretaget en samlet systematisk vurdering af resultaterne og det grundlag, der konkluderes på. Der er derfor en større sikkerhed for, at konklusionerne er konsistente på tværs af studier. Ulemperne ved denne metode er, at der vil være studier, der endnu ikke er med i reviews og altså ikke indgår i arbejdet.

De undersøgelser, der indgår i de anvendte reviews og metaanalyser, er dyreforsøg eller epidemiologiske undersøgelser. I dyreforsøg kan forskerne skabe en reguleret eksponering og måle på forventede helbredseffekter. I hvilket omfang resultater fra dyreforsøg kan overføres til mennesker er usikkert. Epidemiologiske undersøgelser beskæftiger sig med statistiske korrelationer, som beskriver forholdet mellem to eller flere variable. En positiv korrelation betyder, at en stigning i en variabel følges af en stigning i den anden variabel. En invers korrelation betyder, at en stigning i en variabel følges af et fald i den anden variabel. En invers korrelation er undertiden anført som en negativ korrelation, der beskriver den samme type forhold mellem variable. En årsagssammenhæng (kausalitet) betyder, at den ene variable forårsager den anden variable. Det

er imidlertid sjældent, at en enkelt epidemiologisk undersøgelse vil kunne påvise en årsagssammenhæng. Det forudsætter sædvanligvis, at studier i forskellige befolkningsgrupper og med forskelligt design finder den samme korrelation, og at årsagen er tilstede før effekten indtræder. Fund af en stigende risiko ved stigende eksponering (dosis-respons-korrelation) og en biologisk plausibel forklaring øger sandsynligheden for, at det drejer sig om en årsagssammenhæng.

De fleste undersøgelser, som indgår i de reviews, som rapporten bygger på, er imidlertid foretaget i den generelle befolkning, der er eksponeret for den lavere baggrundseksponering, og der er usikkerhed forbundet med at overføre resultater fra forskning i en population med et lavere eksponeringsniveau til en gruppe med et givent højere eksponeringsniveau. Dette udgør en usikkerhed i rådgivningen af personer, der har været udsat for høje eksponeringer.

Det kan forskningsmæssigt være vanskeligt at etablere en korrelation mellem en eksponering for PFAS og helbredseffekter senere i livet – en given tilstand kan være påvirket af flere andre forhold, og det er derfor vanskeligt at konkludere, at der eksisterer en kausal korrelation mellem en eksponering for PFAS og en given helbredstilstand. Når mennesker har været eksponeret for PFAS i længere tid, kan det desuden være vanskeligt at klarlægge, hvor stor eksponeringen har været, fordi PFAS-niveauet i kroppen reduceres over tid. Desuden forholder de fleste studier sig til enkeltstoffer, hvilket giver en usikkerhed, da stofferne forventeligt interagerer, og det derfor muligvis er en eksponering for kombinationer af stoffer, der skaber nogle af de negative helbredseffekter.

Det betyder, at de fire helbredseffekter af PFAS, som denne gennemgang peger på, muligvis giver et konservativt billede. Der er en sandsynlighed for, at forskningen i de kommende år vil påvise flere helbredseffekter.

4. Helbredseffekter hos voksne

4.1 Dødelighed

ATSDRs vurdering:

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

I en kohorteundersøgelse af arbejdere på DuPonts PFOA-fabrik i West Virginia fandt man en stigning i dødsfald som følge af kronisk nyresygdom sammenlignet med DuPont-arbejdere på andre regionale fabrikker. Endvidere fandt man en øget risiko for diabetesdødsfald sammenlignet med DuPont-arbejdere på andre regionale fabrikker, men ikke sammenlignet med den amerikanske befolkning. Men når arbejderne blev kategoriseret efter estimerede kumulative eksponeringsniveauer, var eksponerings-respons-tendensen ikke statistisk signifikant¹³. To undersøgelser af arbejdere på en 3M APFO (et stof, der hurtigt omdannes til PFOA i blodet) fabrik i Cottage Grove, Minnesota fandt ikke stigninger i dødsfald som følge af kronisk nyresygdom¹⁴ eller nyrebetændelse¹⁵ sammenlignet med dødeligheden i staten Minnesota. I den ene undersøgelse fandt man en stigning i dødsfald som følge af diabetes hos arbejdere udsat for APFO sammenlignet med dødsrater¹⁶ i Minnesota. Stigningen blev kun fundet hos arbejdere med sandsynlig eksponering for APFO, og der blev ikke observeret dødsfald som følge af diabetes hos arbejdere med sikker eksponering for APFO¹⁷. I den anden undersøgelse fandt man ikke en stigning i diabetesdødsfald på Cottage Grove fabrikken¹⁸. I ingen af de tre undersøgelser blev der fundet en øget risiko for død af kræft i bugspytkirtel, lever eller lunger.

¹³ Steenland K, Woskie S. Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol* 2012 Nov 15;176(10):909-17. 8.

¹⁴ Raleigh KK, Alexander BH, Olsen GW, Ramachandran G, Morey SZ, Church TR, Logan PW, Scott LLF, Allen EM. Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med* 2014 Jul;71(7):500-6.

¹⁵ Lundin JL, Alexander BH, Olsen GW, Church TR. Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology* 2009 Nov;20(6):921-8.

¹⁶ Dødsrate: antallet af døde individer i en population per tidsenhed.

¹⁷ Som ref. 15 Lundin

¹⁸ Som ref. 14 Raleigh

4.2 Kropsvægt, BMI, metabolisk syndrom, diabetes

ATSDRs vurdering:

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

I en befolkningsundersøgelse af 20-årige kvinder fandt man korrelationer mellem mors PFOA-niveauer og BMI, taljemål og øget risiko for at være overvægtig og have et højt taljemål¹⁹; disse korrelationer blev ikke observeret hos mænd. Der blev ikke vist en stigning i risikoen for at blive overvægtig eller stærkt overvægtig hos 20-40-årige mandlige eller kvindelige deltagere i C8 Health Study, der undersøgte helbredseffekter af eksponering for PFOA i drikkevandet, når der som mål for eksponering blev anvendt en estimeret eksponering for PFOA tidligt i livet²⁰. I et 2-årigt klinisk væggtabsprogram var der ingen korrelation mellem et gennemsnitligt væggtab på 6,4 kg i de første 6 mdr. og niveauer af PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. I de sidste 18 mdr. af undersøgelsen tog deltagerne i gennemsnit 2,7 kg på, og for alle fire PFAS fandtes korrelationer med en større vægtøgning, primært hos kvinder²¹.

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

¹⁹ Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, Henriksen TB, Olsen SF. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012 May;120(5):668-73.

²⁰ Barry V, Darrow LA, Klein M, Winquist A, Steenland K. Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. *Environ Res* 2014 Jul;132: 62-9.

²¹ Liu G, Dhana K, Furtado JD, Rood J, Zong G, Liang L, Qi L, Bray GA, DeJonge L, Coull B, Grandjean P, Sun Q. Perfluoroalkyl substances and changes in body weight and resting metabolic rate in response to weight-loss diets: A prospective study. *Randomized Controlled Trial PLoS Med* 2018 Feb 13;15(2):e1002502.

EFSAs vurdering:

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

NASEMs vurdering:

De autoritative reviews fandt ikke en korrelation mellem PFAS og forhøjet BMI eller fedme. Komiteen identificerede adskillige undersøgelser, der evaluerede effekten af eksponering for PFAS på fedme, hvoraf fire blev vurderet til at have en absolut lav risiko for bias^{22,23,24,25}.

Komiteen konkluderede, at dokumentationen for en korrelation mellem eksponering for PFAS og forhøjet BMI eller fedme er utilstrækkelig, både for voksne og børn, selvom det er et område, der er værd at undersøge i fremtidige studier.

De autoritative reviews identificerede ikke en korrelation mellem PFAS og metabolisk syndrom, som er en gruppe risikofaktorer, der kan medvirke til udvikling af en række sygdomme.

Diagnosen forudsætter, at en person har en stor livvidde (mænd: >94 cm, kvinder: >80 cm); samt to af følgende fire værdier: høje triglyceridniveauer (≥1,7 mmol/L); lavt HDL-kolesterol (mænd <1,03 mmol/L, kvinder <1,29 mmol/L); højt blodtryk (≥130 over ≥85 mm Hg) og høje fastende glukoseniveauer (≥5,6 mmol/L)²⁶.

²² Braun JM, Eliot M, Papandonatos GD, Buckley JP, Cecil KM, Kalkwarf HJ, Chen, A, Eaton CB, Kelsey K, Lanphear BP, Yoltson K. Gestational perfluoroalkyl substance exposure and body mass index trajectories over the first 12 years of life. *Int J Obes* 2021; 45(1):25–35.

²³ Chen Q, Zhang X, Zhao Y, Lu W, Wu J, Zhao S, Zhang J, Huang L. Prenatal exposure to perfluorobutanesulfonic acid and childhood adiposity: A prospective birth cohort study in Shanghai, China. *Chemosphere* 2019;226:17–23.

²⁴ Mitro SD, Sagiv SK, Fleisch AF, Jaacks LM, Williams PL, Rifas-Shiman SL, Calafat AM, Hivert M-F, Oken E, James-Todd TM. Pregnancy per- and polyfluoroalkyl substance concentrations and postpartum health in Project Viva: A prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2020a;105(9):e3415–e3426.

Mitro S D, Sagiv SK, Rifas-Shiman SL, Calafat AM, Fleisch AF, Jaacks LM, Williams PL, Oken E, James-Todd TM. Per- and polyfluoroalkyl substance exposure, gestational weight gain, and postpartum weight changes in Project Viva. *Obesity* 2020b;28(1):1984–1992.

²⁵ Shoaff J, Papandonatos GD, Calafat AM, Chen A, Lanphear BP, Ehrlich S, Kelsey KT, Braun JM. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: Infant birth weight and early life growth. *Environ Epidemiol* 2018; 2(2):e101.

²⁶ Beck-Nielsen H. Det metaboliske syndrom i daglig klinik, *Ugeskr Laeger* 2010;172/23:1746–51.

Komiteen identificerede ikke nye epidemiologiske undersøgelser af korrelationer mellem eksponering for PFAS og diagnosen metabolisk syndrom og konkluderede, at dokumentationen ikke er tilstrækkelig til at fastslå en sådan, selvom en korrelation er plausibel i betragtning af korrelationen mellem PFAS og dyslipidæmi (samlebetegnelse for en række forstyrrelser i blodets indhold af fedtstoffer (lipider)).

For diabetes konkluderede komiteen, at hvor et prospektivt kohortestudie^{27,28} tydede på en korrelation mellem PFOA og PFOS og øget risiko for diabetes, gav de epidemiologiske undersøgelser samlet set ikke støtte til en korrelation mellem serum-PFAS-niveauer og øget risiko for diabetes eller relaterede udfald (f.eks. stigninger i blodsukker, glukosetolerance).

Review fra 2021 om PFAS og metabolisk syndrom

Forfatterne lokaliserede 12 tværsnitsstudier ved søgninger i databaserne PubMed, Scopus og Web of Science, heraf 10 studier i den generelle befolkning og 2 studier fra arbejdsmiljøet, der undersøgte korrelationer mellem eksponering for PFAS og metabolisk syndrom. De samlede data fra 7 studier, der omhandlede PFOA og PFOS, og fra 5 studier, der omhandlede PFHxS og PFNA. I metaanalysen fandtes ikke statistisk signifikante korrelationer mellem PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og risiko for metabolisk syndrom. Forfatterne anfører, at på grund af det begrænsede antal studier og en betydelig uensartethed kan der ikke drages en endelig konklusion²⁹.

²⁷ Prospektivt kohortestudie: en fremadrettet epidemiologisk undersøgelse af sygdomsforekomst i en gruppe individer over en given tidsperiode

²⁸ Sun Q, Zong G, Valvi D, Nielsen F, Coull B, Grandjean P. Plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and risk of type 2 diabetes: A prospective investigation among U.S. women. *Environ Health Perspect* 2018;126(3):037001.

²⁹ Jeddi MZ, Soltanmohammadi R, Barbieri G, Fabricio ASC, Pitter G, Zuanna TD, Canova C. To which extent are per- and polyfluorinated substances associated to metabolic syndrome? From the journal *Reviews on Environmental Health* Published online by De Gruyter May 24, 2021.

Review fra 2021 om diabetes, forhøjet blodsukker og insulinresistens

Forfatterne lokaliserede 39 publikationer ved søgninger i databaserne PubMed og Scopus, hvoraf 11 studier rapporterede resultater om korrelation mellem svangerskabsdiabetes og serum PFAS, se under afsnittet om gravide.

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

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

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

Forfatterne konkluderer samlet, at blandt disse studier er der varierende dokumentation for positive korrelationer mellem PFAS og diabetes, insulinresistens og glukosetolerance³⁰.

³⁰ Margolis R, Sant KE. Associations between Exposures to Perfluoroalkyl Substances and Diabetes, Hyperglycemia, or Insulin Resistance: A Scoping Review. *J Xenobiot* 2021 Sep 14;11(3):115-129;

4.3 Luftvejssygdomme

ATSDRs vurdering:

Der findes kun få epidemiologiske undersøgelser af effekter på luftvejene og kun om eksponering for PFOA. En undersøgelse i en kohorte af arbejdere fra DuPonts Fabrik i West Virginia fandt ikke korrelation mellem PFOA og risiko for kronisk bronkitis³¹. I modsætning hertil fandtes der blandt naboer til fabrikken en øget risiko for kronisk bronkitis og kortåndethed³². Det skal bemærkes, at resultaterne var baseret på et survey, og at flere af deltagerne arbejdede på fabrikken.

NASEMs vurdering:

Komiteen anfører, at de autoritative reviews, herunder ATSDR, EFSA og EPA, endnu ikke har draget konklusioner om eksponering for PFAS og effekter på luftvejene.

4.4 Hjerte-kar-sygdomme

ATSDRs vurdering:

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

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

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

³¹ Steenland K, Zhao L, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA) *Occup Environ Med* 2015 May;72(5):373-80.

³² Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Takhar H, Gray D, Dahlgren J. Self-reported health effects among community residents exposed to perfluorooctanoate. *New Solut* 2008;18(2):129-43

Der er vist en korrelation mellem serum PFOS og en øget risiko for forhøjet blodtryk hos voksne, men kun hos kvinder. Der fandtes også korrelationer mellem PFOS og PFNA, men ikke med PFHxS, og systolisk og diastolisk blodtryk, når man kombinerede mandlige og kvindelige deltagere og blandt kvinder alene³³.

EFSAs vurdering:

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

NASEMs vurdering:

Komiteen identificerede ikke nyere undersøgelser, der vurderede korrelationer mellem PFAS og hjerte-kar-sygdomme, en gruppe af lidelser, der involverer hjerte og blodkar, og omfatter iskæmisk hjertesygdom, slagtilfælde, sygdom i de perifere arterier, reumatisk hjertesygdom, medfødt hjertesygdom, blodprop i de dybe vener og i lungerne. Konklusionen blev, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for korrelationer mellem eksponering for PFAS og de nævnte sygdomme, hvilket er i overensstemmelse med de autoritative reviews, der fandt begrænset dokumentation for korrelationer mellem eksponering for PFAS og hjerte-kar-sygdomme.

Forhøjet blodtryk

Komiteen anfører, at de autoritative reviews ikke finder en korrelation mellem eksponering for PFAS og forhøjet blodtryk og identificerer tre nyere undersøgelser, der vurderes til at have sandsynligvis lav eller absolut lav risiko for bias^{34, 35, 36}. Disse tre studier undersøgte effekten af eksponering for PFAS på henholdsvis forhøjet blodtryk, systolisk blodtryk og diastolisk blodtryk. Populationer og designs varierede meget på tværs af disse undersøgelser, og komiteen konkluderer, at i betragtning af de inkonsistente resultater finder den, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og forhøjet blodtryk.

Metaanalyse fra 2021 om hjerte-kar-sygdomme og PFAS

Forfatterne lokaliserede 29 studier med henblik på at analysere korrelationer mellem PFAS og hjerte-kar-sygdomme og deres risikofaktorer (forhøjet blodtryk, svangerskabsdiabetes, kolesterol, åreforkalkning). Metaanalysen viste korrelationer mellem eksponering for PFOA og PFOS og hjerte-kar-sygdomme og deres risikofaktorer. Forfatterne konkluderer, at selvom der fandtes korrelationer mellem PFOS og PFOA og øget risiko for hjerte-kar-sygdomme og deres risikofaktorer er der behov for flere undersøgelser for at identificere langtidseffekter som for tidlig udvikling af hjerte-kar-sygdomme³⁷.

³³ Bao WW, Qian ZM, Geiger SD, Liu E, Liu Y, Wang S-Q, Lawrence WR, Yang B-Y, Hu L-W, Zeng X-W, Dong G-H. Gender-specific associations between serum isomers of perfluoroalkyl substances and blood pressure among Chinese: Isomers of C8 Health Project in China. *Sci Total Environ* 2017 Dec 31;607-608:1304-1312.

³⁴ Donat-Vargas C, Bergdahl IA, Tornevi A, Wennberg M, Sommar J, Koponen J, Kiviranta H, Akesson A. Associations between repeated measure of plasma perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk factors. *Environ Int* 2012b124:58-65.

³⁵ Lin P-ID, Cardenas A, Hauser R, Gold DR, Kleinman KP, Hivert M-F, Calafat AM, Webster TF, Horton ES, Oken E. Per- and polyfluoroalkyl substances and blood pressure in pre-diabetic adults-cross-sectional and longitudinal analyses of the diabetes prevention program outcomes study. *Environ Int* 2020b137:105573.

³⁶ Mitro SD, Sagiv SK, Fleisch AF, Jaacks LM, Williams PL, Rifas-Shiman SL, Calafat AM, Hivert M-F, Oken E, James-Todd TM. Pregnancy per- and polyfluoroalkyl substance concentrations and postpartum health in Project Viva: A prospective cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2020a;105(9):e3415-e3426.

³⁷ Siti Suhana Abdullah Soheimi, Amirah Abdul Rahman, Norma-la Abd Latip, Effendi Ibrahim, Siti Hamimah Sheikh Abdul Kadir. Understanding the Impact of Perfluorinated Compounds on Cardiovascular Diseases and Their Risk Factors: A Meta-Analysis Study. *Int J Environ Res Public Health* 2021 Aug 6;18(16): 8345.

4.5 Muskel- og skeletsygdomme

ATSDRs vurdering

Flere epidemiologiske undersøgelser har vurderet mulige korrelationer mellem PFAS og knogletæthed, risiko for knoglebrud og risiko for slidgigt.

I en erhvervsmæssig undersøgelse (80 % mænd) fandtes ingen korrelationer mellem estimerede serum PFOA-niveauer og risiko for slidgigt³⁸. I en undersøgelse af voksne deltagere i C8 Health Project var sandsynligheden for at rapportere slidgigt højere hos deltagere med serum-PFOA-niveauer i 2., 3. og 4. kvartil sammenlignet med deltagere i 1. kvartil, hvor de stærkeste korrelationer mellem serum-PFOA-niveauer og slidgigt blev fundet hos personer under 55 år og hos ikke-overvægtige (BMI <30) personer. I den samme undersøgelse fandtes en korrelation mellem serum PFOS-niveauer i 2., 4. og 4 kvartil og nedsat risiko for slidgigt³⁹.

Øget risiko for slidgigt var korreleret med serum PFOA og serum PFOS hos kvindelige deltagere i NHANES⁴⁰ i alderen 20-49 år⁴¹, men ikke hos mænd. En korrelation mellem øget risiko for osteoporose og serumniveauer af PFOA, PFHxS og PFNA, men ikke af PFOS, fandtes i en anden undersøgelse af kvindelige NHANES-deltagere⁴². For serum-PFOS fandt undersøgerne en invers korrelation mellem serum PFOS og knogletætheden i halsdelen af lårbensknoglen, men ikke med knogletætheden i hele lårbensknoglen eller i lændehvirvelsøjlen. For serum PFHxS og serum PFNA fandtes en invers korrelation med knogletætheden i hele lårbensknoglen.

To undersøgelser af voksne NHANES-deltagere fandt ingen korrelationer mellem serum PFOA og

knogletæthed af hele lårbensknoglen⁴³, hoften⁴⁴ eller lændehvirvelsøjlen^{45,46}. Derudover blev der ikke fundet korrelationer mellem serum PFOA-niveauer og risiko for knoglebrud hos kvinder før og efter overgangsalderen eller hos mænd⁴⁷.

Konklusion: Data antyder en sammenhæng mellem eksponering for PFAS og slidgigt, men vurdering heraf vanskeliggøres af manglen på mekanistiske data til støtte for en korrelation. Endvidere er der andre faktorer, der bidrager til øget risiko for slidgigt, og nogle af disse påvirkes af PFAS, f.eks. urinsyre-niveau. Viden om PFAS og knogletæthed er begrænset med et studie af kvinder, der undersøgte PFOA, PFOS, PFHxS og PFNA, hvilket er for få studier til at kunne vurdere mulige korrelationer.

EFSAs vurdering

Epidemiologiske undersøgelser giver utilstrækkeligt bevis for korrelationer mellem eksponering for PFAS og nedsat knogletæthed eller osteoporose. NASEMs vurdering:

De autoritative reviews identificerer flere undersøgelser, der vurderer mulige korrelationer mellem eksponering for PFAS og øget risiko for slidgigt, osteoporose og nedsat knogletæthed. Komiteen identificerede to nyere undersøgelser, der vurderer korrelation mellem eksponering for PFAS og knoglesundhed. Et case-kontrolstudie med høj risiko for bias viste, at serum-PFAS-koncentrationer øgede sandsynligheden for at diagnosticere osteoporose blandt voksne i Saudi-Arabien⁴⁸. I en undersøgelse med sandsynligvis lav risiko for bias undersøgte man knogletæthed inden for et vægttabsforsøg med amerikanske voksne i alderen 30-70 år og fandt korrelationer mellem højere plasma

³⁸ Steenland K, Zhao L, Winquist AA cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med* 2015;72(5):373-380.

³⁹ Innes KE, Ducatman AM, Luster MI, et al. Association of osteoarthritis with serum levels of the environmental contaminants perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in a large Appalachian population. *Am J Epidemiol* 2011;174(4):440-450.

⁴⁰ NHANES: Der amerikanske National Health and Nutrition Examination Survey.

⁴¹ Uhl SA, James-Todd T, Bell ML Association of osteoarthritis with perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in NHANES 2003-2008. *Environ Health Perspect* 2013;121(4):447-452.

⁴² Khalil N, Chen A, Lee M, et al. Association of perfluoroalkyl substances, bone mineral density, and osteoporosis in the U.S. Population in NHANES 2009-2010. *Environ Health Perspect* 2016;124(1):81-87.

⁴³ Khalil N, Chen A, Lee M, et al. Association of perfluoroalkyl substances, bone mineral density, and osteoporosis in the U.S. Population in NHANES 2009-2010. *Environ Health Perspect* 2016;124(1):81-87. 10.1289/ehp.1307909.

⁴⁴ Lin LY, Wen LL, Su TC, et al. Negative association between serum perfluorooctane sulfate concentration and bone mineral density in US premenopausal women: NHANES, 2005-2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(6):2173-2180. 10.1210/jc.2013-3409

⁴⁵ Som ref. 43 Khalil.

⁴⁶ Som ref. 44 Lin

⁴⁷ Som ref. 44 Lin

⁴⁸ Banjabi AA, Li AJ, Kumosani TA, Yousef JM, Kannan K. Serum concentrations of perfluoroalkyl substances and their association with osteoporosis in a population in Jeddah, Saudi Arabia. *Environ Res* 2020;187:109676.

PFAS-koncentrationer og lavere knogletæthed ved baseline, såvel som et hurtigere fald i knogletæthed⁴⁹. Undersøgelsen blev imidlertid designet til at måle væggtab, og dens konklusioner kan muligvis ikke generaliseres til den generelle befolkning.

Komiteen konkluderer, at dokumentationen er ikke er tilstrækkelig til at fastslå en korrelation mellem PFAS og knoglesundhed. Alligevel giver den tilgængelige dokumentation anledning til bekymring for potentielle negative effekter på knoglesundheden.

Data fra Ronneby

I et studie i Ronnebykohorten (n = 61,504) var formålet at vurdere risikoen for osteoporotiske knoglebrud⁵⁰ i en gruppe med lang tids høj eksponering for PFAS, overvejende PFHxS og PFOS.

Baseret på kilden til drikkevandsforsyningen på adressen blev deltagerne inddelt i to kategorier: 'nogensinde', når deltagerne havde været forsynet med stærkt forurenet drikkevand fra vandværk Brantafors; og 'aldrig-høj', når deltagerne havde været forsynet med drikkevand fra det mindre forurenede vandværk Kärragården. Vand fra private brønde (n = 4474) blev også klassificeret som 'aldrig høj' baseret på måleresultater fra et betydeligt antal brønde i det forurenede område. Det blev antaget, at PFAS-niveauerne i det forurenede vand akkumulerede over tid. For at afspejle dette blev kategorien 'nogensinde' yderligere opdelt i 'tidlig-høj' og 'sen-høj', afhængigt af om deltagerne flyttede ind i området med stærkt forurenet vandforsyning før eller efter 2005. Året 2005 blev valgt vilkårligt, men et biomonitoreringsstudie 2014 har vist, at personer i kategorien 'sen-høj' i gennemsnit havde højere serum-PFAS-niveauer end personer i 'tidlig-høj' kategorien. (f.eks. median PFHxS = 226 ng/mL i 'sen-høj' vs. 48 ng/mL i 'tidlig-høj'-kategorien) De gennemsnitlige akkumulerede bopælsår i området med stærkt forurenet drikkevandsforsyning var 16 år for kategorien 'nogensinde' og 18 år og 15 år for henholdsvis 'tidlig-høj' og 'sen-høj'. Data for forekomst af knoglebrud blev indhentet fra det Svenske Nationale Patientregister og oplysninger om dødsårsag fra det Nationale Dødsårsagsregister.

I undersøgelsen indgik to primære udfald, henholdsvis større osteoporotiske knoglebrud og hoftebrud, hvor større brud blev defineret som ethvert brud i hofte, ryghvirvler, øverste del af overarmen og nederste del af underarmen, da 51 % af den samlede forekomst af osteoporotiske knoglebrud kan tilskrives disse fire brudsteder. Hoftebrud blev også betragtet som et primært udfald, da det er den alvorligste komplikation til osteoporose og ofte vurderes som en proxy⁵¹ for osteoporose. Størstedelen af brud opstod efter 50 årsalderen. For eksempel skete 73 % af større knoglebrud og 97 % af hoftebrud efter 50 år. Kvinderne var i gennemsnit ældre end mænd, når de fik deres første brud. Generelt havde kvinder højere forekomst end mænd for alle typer af større knoglebrud, men kønsforskellen var mindre tydelig efter 50 årsalderen.

Når man sammenlignede nogensinde eksponering med 'aldrig-høj' eksponering, fandt man øget risiko (HR) for større knoglebrud (HR 1,11, 95 % CI 1,03-1,19) og hoftebrud (1,12, 1,00-1,24). For "sen-høj" eksponering fandtes endnu højere HR, henholdsvis (HR:1,29, 1,16-1,44; og HR: 1,22, 1,01-1,47) for større knoglebrud og hoftebrud, og personer over 50 år viste endnu højere HR-estimer. Justeringer for højest opnåede uddannelse svækkede estimerne en smule. Forfatterne konkluderer, at undersøgelsen konsekvent viste positive korrelationer mellem eksponering for PFAS og øget risiko for osteoporotiske knoglebrud, især i en alder af 50 år og derover. Den øgede risiko for knoglebrud er et nyt fund, der er af interesse for folkesundheden og kræver en bedre forståelse af dosis-respons-sammenhænge som grundlag for risikovurdering⁵².

⁴⁹ Hu Y, Liu G, Rood J, Liang L, Bray GA, de Jonge L, Coul BL, Furtado JD, Qi L, Grandjean P, Sun Q. Perfluoroalkyl substances and changes in bone mineral density: A prospective analysis in the POUNDS-LOST study. *Environ Res* 2019;179(P):108775.

⁵⁰ Osteoporotiske knoglebrud- knoglebrud, der skyldes knogleskørhed (osteoporose)

⁵¹ Proxy: stedfortræder

⁵² Xu Y, Hansson E, Andersson EM, Jakobsson K, Li H. High exposure to perfluoroalkyl substances in drinking water is associated with increased risk of osteoporotic fractures - A cohort study from Ronneby, Sweden. *Environ Res* 2022 Nov;12:217: 114796.

4.6 Leverpåvirkning

ATSDRs vurdering

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

Leversygdom

Tre undersøgelser af højt eksponerede grupper har undersøgt mulige korrelationer mellem PFOA og øget risiko for leversygdom. I en undersøgelse i arbejdsmiljøet blev der ikke observeret en korrelation mellem estimerede kumulative serum-PFOA-niveauer og risiko for ikke-hepatitis⁵³ leversygdom⁵⁴. Tilsvarende rapporterede to undersøgelser af beboere, der boede i nærheden af Washington Works PFOA-fabrik, ingen stigninger i leversygdomme. I en undersøgelse⁵⁵ blev der ikke fundet nogen signifikant stigning i selvrapporterede leverproblemer hos beboere, der primært betjenes af Lubeck Public Water Service District eller Little Hocking Water District; undersøgelsen målte ikke serum-PFOA-niveauer. I en undersøgelse i C8 Health Project, der omfattede arbejdere på Washington Works fabrikken, var de estimerede kumulative serum-PFOA-niveauer ikke korreleret med leversygdomme eller forstørret lever, fedtlever eller skrumpelever⁵⁶.

Flere undersøgelser har undersøgt mulige korrelationer mellem PFOS-eksponering og leversygdomme. Der blev ikke fundet øget forekomst af dødsfald som følge af skrumpelever hos arbejdere på 3M-fabrikken i Decatur, Alabama⁵⁷. En anden undersøgelse af arbejdere på denne fabrik fandt ingen signifikante ændringer i forekomst af behandlinger af leversygdomme eller galdevejslidelser⁵⁸.

Blandt arbejdere med mindst 10 års høj potentiel eksponering for PFOS var der dog signifikante stigninger i forekomst af behandlinger for galdestenstiltfælde eller akut galdeblærebetændelse og af alle galdevejslidelser. En tredje undersøgelse af arbejdere på en PFOS-fabrik i Decatur, Alabama fandt ikke stigninger i tilfælde med galdesten, galdeblærebetændelse eller leversygdomme, inklusive skrumpelever og leverbetændelse⁵⁹.

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

Ændringer i leverenzymmer og bilirubin

Den mulige korrelation mellem PFOA-eksponering og stigning i leverenzymmer er blevet undersøgt i syv undersøgelser af erhvervsmæssig eksponering, der har vist inkonsistente resultater.

De mulige korrelationer mellem serum PFOA og leverenzym- og bilirubinniveauer er undersøgt i to langtidsstudier i arbejdsmiljøet. I en undersøgelse af 454 arbejdere, som havde to eller flere målinger af serum PFOA, var den gennemsnitlige varighed af beskæftigelse 11 år, og der gik i gennemsnit 10,8 år mellem den første og sidste måling af serum PFOA. Middelværdierne af PFOA-målingerne var henholdsvis 1.040 og 1.160 ng/mL. Efter justering for mulige confoundere⁶⁰ var serum-PFOA korreleret med aspartataminotransferase (ASAT), men ikke med alaninaminotransferase (ALAT), gamma-glutamyltransferase (GGT) eller totalbilirubin⁶¹. Den anden undersøgelse omfattede 179 arbejdere, der var involveret i nedrivningen af 3M perfluoralkylfabrik og blev undersøgt over en gennemsnitlig periode på 164 dage. Hos arbejdere med tidligere eksponering for OA (Okadainsyre⁶²), som havde et fald i serum-PFOA-niveauer i løbet af undersøgelsesperi-

⁵³ Hepatitis: leverbetændelse

⁵⁴ Steenland K, Zhao L, Winquist AA cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med* 2015;72(5):373-380

⁵⁵ Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Takhar H, et al. Self-reported health effects among community residents exposed to perfluorooctanoate. *New Solut* 2008;18(2):129-143.

⁵⁶ Darrow LA, Groth AC, Winquist A, et al. Modeled perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and liver function in a mid-Ohio Valley community. *Environ Health Perspect* 2016;124(8):1227-1233.

⁵⁷ Alexander BH, Olsen GW, Burris JM et al. Mortality of employees of a perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing facility.

⁵⁸ Olsen GW, Burlew MM, Marshall JC, et al. Analysis of episodes of care in a perfluorooctanesulfonyl fluoride production facility. *J Occup Environ Hyg* 2004a;46(8):837-846. *Occup Environ Med* 2003; 60:722-729.

⁵⁹ Grice MM, Alexander BH, Hoffbeck R, et al. Self-reported medical conditions in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 2007; 49(7):722-729.

⁶⁰ En confounder er en med determinanten forbundet risikofaktor, der helt eller delvist kan forklare den fundne korrelation mellem determinant og udfald

⁶¹ Sakr CJ, Leonard RC, Kreckmann KH, et al. Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J Occup Environ Med* 2007a; 49:872-879.

⁶² Okadainsyre (OA) er en marin toksin, der let akkumuleres i skaldyr og fisk og ved indtagelse medfører diarre.

oden, var der en signifikant stigning i ALAT-niveauer. En stigning i serum-PFOA-niveauer ændrede ikke signifikant ASAT- eller totalbilirubin-niveauer⁶³.

Undersøgelser i lokalsamfund og i den generelle befolkning har også set på mulige korrelationer mellem serum-PFOA-niveauer og ændringer i serumleverenzym- og bilirubinniveauer. Som med undersøgelser af erhvervsmæssig eksponering har flere undersøgelser af befolkninger, der bor i nærheden af PFOA-fabrikker, vist inkonsistente resultater. En undersøgelse blandt deltagere i C8 Health Project viste inverse korrelationer med ALAT og bilirubin og ingen korrelation med GGT⁶⁴. I modsætning hertil fandt en anden undersøgelse blandt C8 Health Project-deltagere signifikante korrelationer mellem serum-PFOA-niveauer og ALAT og GGT. Der blev ikke fundet en korrelation med bilirubin⁶⁵. En tidligere undersøgelse af beboere i samme område, såvel som en undersøgelse af beboere i nærheden af en fabrik i Kina, fandt ikke sammenhænge mellem serum PFOA og ALAT, AST eller GGT^{66, 67}.

Mere konsistente resultater blev fundet i tre undersøgelser af den generelle befolkning. To undersøgelser^{68, 69}, der anvendte data fra NHANES, rapporterede korrelationer mellem serum-PFOA-niveauer og ALAT, ASAT og GGT; totalbilirubin var også korreleret med serum PFOA i ref.68, men ikke i ref. 69. En un-

dersøgelse i Japan fandt også korrelationer mellem serum-PFOA-niveauer og ASAT, ALAT og GGT⁷⁰.

En række undersøgelser udført af den samme forskergruppe evaluerede leverfunktionen (vurderet ved serumleverenzym) hos arbejdere på flere 3M fabrikker, der var involveret i produktion af PFOS. Ved anvendelse af data fra 1995 og 1987 fandtes ikke korrelationer mellem serum PFOS og serum ALAT, ASAT eller GGT ved PFOS-niveauer <6.000 ng/ml, men der blev fundet en positiv korrelation med totale bilirubinniveauer. Der blev ikke draget konklusioner for de få arbejdere med serum-PFOS ≥6.000 ng/ml på grund af det lave deltagerantal på 12 personer⁷¹. På samme måde blev der ikke observeret korrelationer mellem ALAT, ASAT eller GGT og serum PFOA-niveauer i grupper af arbejdere undersøgt i 1993, 1995 og/eller 1997⁷². En efterfølgende evaluering af arbejdere fra de samme fabrikker, men som inkluderede kvinder og en langtidsanalyse af arbejderne, rapporterede, at der efter justering for mulige confundere ikke var væsentlige ændringer i leverparametre. GGT-niveauer hos kvinder og ALAT-niveauer hos mænd med PFOS-niveauer i 4. kvartil var signifikant forhøjede sammenlignet med 1. kvartil; dog var der ingen statistiske justeringer for potentielle confundere⁷³. En helbredsundersøgelse af arbejdere på en amerikansk polymerproduktionsfabrik, der anvender PFNA, fandt ikke ændringer i ALAT-, ASAT-, GGT- eller bilirubinniveauer relateret til stigninger i eksponeringsintensitet i en langtidsanalyse⁷⁴.

⁶³ Olsen GW, Ehresman DJ, Buehrer BD, et al. Longitudinal assessment of lipid and hepatic clinical parameters in workers involved with the demolition of perfluoroalkyl manufacturing facilities. *J Occup Environ Med* 2012;54(8):974-983.

⁶⁴ Darrow LA, Groth AC, Winkquist A, et al. Modeled perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and liver function in a mid-Ohio Valley community. *Environ Health Perspect* 2016;124(8):1227-1233.

⁶⁵ Gallo V, Leonardi G, Genser B, et al. Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Environ Health Perspect* 2012;120(5):655-660.

⁶⁶ Emmett EA, Zhang H, Shofer FS, et al. Community exposure to perfluorooctanoate: Relationships between serum levels and certain health parameters. *J Occup Environ Med* 2006;48(8):771-779

⁶⁷ Wang J, Zhang Y, Zhang W, et al. Association of perfluorooctanoic acid with HDL cholesterol and circulating miR-26b and miR-199-3p in workers of a fluorocarbon plant and nearby residents. *Environ Sci Technol* 2012;46(17):9274-9281

⁶⁸ Gleason JA, Post GB, Fagliano JA. Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007-2010. *Environ Res* 2015; 136:8-14.

⁶⁹ Lin CY, Lin LY, Chiang CK, et al. Investigation of the associations between low-dose serum perfluorinated chemicals and liver enzymes in US adults. *Am J Gastroenterol* 2010;105(6):1354-1363.

⁷⁰ Yamaguchi M, Arisawa K, Uemura H, et al. Consumption of seafood, serum liver enzymes, and blood levels of PFOS and PFOA in the Japanese population. *J Occup Health* 2013;55(3):2013:184-194.

⁷¹ Olsen GW, Burris JM, Mandel JH, et al. Serum perfluorooctane sulfonate and hepatic and lipid clinical chemistry tests in fluorocarbon production employees. *J Occup Environ Med* 1999;41(9):799-806

⁷² Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Drug Chem Toxicol* 2000;23(4):603-620

⁷³ Olsen GW, Burris JM, Burlew MM et al. Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J Occup Environ Med* 2003;45(3):260-270.

⁷⁴ Mundt DJ, Mundt KA, Luippold RS, et al. Clinical epidemiological study of employees exposed to surfactant blend containing perfluorooctanoic acid. *Occup Environ Med* 2007;64:589-594.

I modsætning til disse fund hos arbejdere er der for serum PFOA og serum PFOS rapporteret signifikante stigninger i risikoen for forhøjede ALAT-, GGT- og bilirubinniveauer i en undersøgelse af C8-deltagere⁷⁵. Der er fundet modstridende resultater i undersøgelser af den generelle befolkning. Undersøgelser med NHANES-data fandt ikke korrelationer mellem serum-PFOS og ALAT, ASAT, GGT eller totale bilirubinniveauer^{76,77}. I ref. 76 fandt man korrelationer mellem serum PFNA og ALAT- og GGT- niveauer, men ikke i ref. 77, hvor man heller ikke fandt korrelationer med PFHxS-niveauer. I en undersøgelse fra Japan⁷⁸ blev der fundet signifikante korrelationer mellem serum PFOS og ALAT-, ASAT- og GGT-niveauer.

Konklusion: Stigning i leverenzymmer og fald i serumbilirubin tyder på påvirkning af leveren. Stigninger i leverenzymniveauer, især ALAT, er korreleret med stigende niveauer af PFOA, PFOS og PFNA, men det skal bemærkes, at der er betydelig variation på tværs af undersøgelserne, og at ikke alle undersøgelser er justeret for potentielle confoundere.

Review og metanalyse fra 2022 om leverskade

Formålet med denne undersøgelse var at udføre en systematisk gennemgang af litteraturen og en metaanalyse, der vurderede eksponering for PFAS og leverskade, både i humane epidemiologiske undersøgelser og i dyreeksperimentelle studier i gnavere.

Litteratursøgningen blev udført i databaserne PubMed og Embase, hvor der blev identificeret undersøgelser i perioden fra det tidligste tilgængelige indekseringsår til 1. december 2021. I studiet indgik undersøgelser af mennesker og gnavere, der vurderede følgende indikatorer for leverskade: se-

rumalaninaminotransferase (ALAT), ikke-alkoholisk fedtleversygdom, (NAFLD), steatohepatitis (NASH)⁷⁹ eller steatose⁸⁰. For humane undersøgelser blev der anvendt mindst tre studier pr. PFAS-forbindelse til at udføre en metaanalyse for at bestemme retning og betydning af korrelationer. Metaanalyserne blev udført mellem eksponering for hver af forbindelserne PFOA, PFOS, PFHxS og PFNA og serumkoncentrationer af hver af de tre leverenzymmer ALAT, AST og GGT, som var rapporteret i mindst tre studier med samme design, f.eks. tværsnitstudier eller langtidsstudier. For undersøgelser i gnavere betød væsentlige forskelle i undersøgelsesdesign, at metaanalyser ikke kunne gennemføres. I stedet blev der foretaget en sammenstilling af data, der blev vist grafisk. I alt indgik 85 undersøgelser i gnavere og 24 humane undersøgelser, overvejende fra USA. Metaanalyserne viste, at eksponering for PFOA, PFOS og PFNA var korreleret med højere serumniveauer af ALAT, ASAT og GGT. Hos gnavere resulterede eksponering for PFAS konsekvent i højere ALAT-niveauer og steatose.

Forfatterne konkluderer, at data fra humane undersøgelser konsekvent viser en korrelation mellem PFOA, PFOS og PFNA og markører for leverskade: ALAT, AST og GGT. Supplerende eksperimentelle undersøgelser i gnavere giver biologisk plausibilitet for, at denne korrelation kan være kausal. Der findes utilstrækkelig dokumentation til at konkludere, at PFHxS og andre PFAS har levertoksiske effekter, muligvis på grund af det lave antal tilgængelige undersøgelser. At der er positive korrelationer mellem PFAS- og ALAT-niveauer hos mennesker tyder på, at eksponering for PFAS kan bidrage til den voksende NAFLD-epidemi. Fremtidig forskning bør evaluere hele spektret af NAFLD (inklusive inflammation⁸¹, levercelleskade, steatose og fibrose) samt overveje yderligere undersøgelser af mindre undersøgte PFAS og PFAS-blandinger for at belyse muligt samspil mellem flere PFAS-forbindelser⁸³.

⁷⁵ Gallo V, Leonardi G, Genser B, et al. Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Environ Health Perspect* 2012; 120(5):655-660.

⁷⁶ Gleason JA, Post GB, Fagliano JA. 2015. Associations of perfluorinated chemical serum concentrations and biomarkers of liver function and uric acid in the US population (NHANES), 2007-2010. *Environ Res* 2015; 136:8-14.

⁷⁷ Lin CY, Lin LY, Chiang CK, et al. Investigation of the associations between low-dose serum perfluorinated chemicals and liver enzymes in US adults. *Am J Gastroenterol* 2010;105(6):1354-1363.

⁷⁸ Yamaguchi M, Arisawa K, Uemura H, et al. Consumption of seafood, serum liver enzymes, and blood levels of PFOS and PFOA in the Japanese population. *J Occup Health* 2013;55(3):2013:184-194.

⁷⁹ non alkoholisk steatohepatitis (NASH), er den alvorligste form af NAFLD med øget risiko for udvikling af leversygdom med dannelse af arvæv, skrumpelever, leverkræft samt hjerte-kar-sygdom.

⁸⁰ Steatose er aflejring af fedt i celler, især i leverceller.

⁸¹ Inflammation: den biologiske reaktion på en skadelig påvirkning.

⁸² Fibrose: Arvæv, der opstår pga. skade på vævet, f.eks. i leveren (skrumpelever).

⁸³ Costello E, Rock S, Stratakis N, et al. Exposure to per- and Polyfluoroalkyl Substances and Markers of Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 2022 Apr;130(4):46001.

Serumlipider og PFOA

En række epidemiologiske undersøgelser har rapporteret korrelationer mellem serum-PFOA-niveauer og serumlipidniveauer, hvor den mest konsekvent fundne ændring er øget totalcholesterol. Korrelationer er observeret i undersøgelser i arbejdsmiljøet^{84,85,86,87} i populationer eksponeret for forureninger^{88,89,90,91} og i den generelle befolkning^{92,93,94,95}. Andre forskere har ikke fundet korrelationer i undersøgelser i arbejdsmiljøet^{96,97,98,99,100} i populationer udsat for forureninger^{101,102} eller i den generelle befolkning^{103,104,105}. Langtidsundersøgelser udført i arbejdsmiljøet^{106,107} og i stærkt eksponerede beboere¹⁰⁸ styrker dokumentationen for en korrelation mellem serum PFOA og serumcholesterol.

Konklusion: Der er fundet korrelationer mellem serum-PFOA-niveauer og totalcholesterol, men flere undersøgelser har ikke fundet korrelationer. Positive korrelationer er også observeret for low density lipoprotein (LDL), selvom der ikke konsekvent er fundet korrelationer. Generelt blev der ikke fundet konsistente korrelationer mellem serum PFOA og high density lipoprotein (HDL) eller triglycerider.

⁸⁴ Costa G. 2004 Report on the meeting held on Friday 20th and Saturday 21st 2004 at the Inn at Montchanin Village (Wilmington, USA) with 3M and DuPont delegations. DuPont. Submitted to the U.S. Environmental Protection Agency. AR226-1866.

⁸⁵ Costa G, Sartori S, Consonni D. Thirty years of medical surveillance in perfluorooctanoic acid production workers. *J Occup Environ Med* 2009; 51(3):364-372

⁸⁶ Sakr CJ, Leonard RC, Kreckmann KH, et al. Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J Occup Environ Med* 2007a; 49:872-879.

⁸⁷ Sakr CJ, Kreckmann KH, Green JW, et al. 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. *J Occup Environ Med* 2007b; 49:1086-1096.

⁸⁸ Fitz-Simon N, Fletcher T, Luster MI, et al. Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Epidemiology* 2013;24(4):569-576.

⁸⁹ Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, et al. Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: Results from the C8 Health Project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(9):860-869.

⁹⁰ Steenland K, Tinker S, Frisbee S, et al. Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 2009b;170(10):1268-1278.

⁹¹ Winquist A, Steenland K. Modeled PFOA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts. *Environ Health Perspect* 2014a;122(12):1299-1305.

⁹² Eriksen KT, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin JK, et al. Association between plasma PFOA and PFOS levels and total cholesterol in a middle-aged Danish population. *PLoS ONE* 2013; 8(2):e5696.g.

⁹³ Fu Y, Wang T, Fu Q, et al. Associations between serum concentrations of perfluoroalkyl acids and serum lipid levels in a Chinese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2014a; 106:246-252.

⁹⁴ Geiger SD, Xiao J, Ducatman A, et al. The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 2014b; 98:78-83.

⁹⁵ Skuladottir M, Ramel A, Rytter D, et al. Examining confounding by diet in the association between perfluoroalkyl acids and serum cholesterol in pregnancy. *Environ Res* 2015;143(Pt A):33-38.

⁹⁶ Gilliland FD, Mandel JS. Serum perfluorooctanoic acid and hepatic enzymes, lipoproteins, and cholesterol: A study of occupationally exposed men. *Am J Ind Med* 1996;29(5):560-568.

⁹⁷ Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Plasma cholecystokinin and hepatic enzymes, cholesterol and lipoproteins in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Drug Chem Toxicol* 2000;23(4):603-620.

⁹⁸ Olsen GW, Zobel LR. Assessment of lipid, hepatic, and thyroid parameters with serum perfluorooctanoate (PFOA) concentrations in fluorochemical production workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 81:231-246.

⁹⁹ Steenland K, Zhao L, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med* 2015;72(5):373-380.

¹⁰⁰ Wang J, Zhang Y, Zhang W, et al. 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* 2012; 46(17):9274-9281.

¹⁰¹ Emmett EA, Zhang H, Shofer FS, et al. Community exposure to perfluorooctanoate: Relationships between serum levels and certain health parameters. *J Occup Environ Med* 2006b;48(8):771-779.

¹⁰² Som ref. 100 Wang.

¹⁰³ Fisher M, Arbuckle TE, Wade M, et al. Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids? Analysis of the 2007-2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environ Res* 2013; 121:95-103.

¹⁰⁴ Nelson JW, Hatch EE, Webster TF. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 2010;118(2):197-202.

¹⁰⁵ Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, et al. Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int* 2014a; 62:104-112.

¹⁰⁶ Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J Occup Environ Med* 2003a;45(3):260-270.

¹⁰⁷ Som ref. 86, Sakr CJ, Leonard RC, Kreckmann KH, et al. Longitudinal study of serum lipids and liver enzymes in workers with occupational exposure to ammonium perfluorooctanoate. *J Occup Environ Med* 2007a;49:872-879.

¹⁰⁸ Som ref. 88, Fitz-Simon N, Fletcher T, Luster MI, et al. 2013. Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Epidemiology* 2013;24(4):569-576.

Serumlipider og PFOS

En række studier i arbejdsmiljøet, i populationer eksponeret for forurening og i den generelle befolkning har undersøgt korrelationer mellem serum PFOS og serumlipider. To undersøgelser i arbejdsmiljøet har fundet signifikant højere serum total-kolesterol hos arbejdere ved niveauer på mellem 3.000 og 6.000 ng/ml, men forskellige resultater for korrelationer med andre serumlipider. I den ene undersøgelse var PFOS korreleret med LDL¹⁰⁹ og i den anden undersøgelse korreleret med triglycerider¹¹⁰.

To store undersøgelser af deltagere i C8 Science Panel-undersøgelserne fandt korrelationer mellem serum-PFOS-niveauer og serumlipidniveauer. I en undersøgelse af over 12.000 børn og unge blev der fundet korrelationer mellem serum-PFOS-niveauer og total-kolesterol, LDL og HDL; de gennemsnitlige PFOS-niveauer i serum var 20,7 ng/ml hos børn (1,0-11,9 år) og 19,3 ng/mL hos unge (12,0-17,9 år)¹¹¹.

Lignende resultater blev rapporteret i en undersøgelse af voksne med en gennemsnitsværdi i serum på 19,6 ng/ml; undersøgelsen udelukkede deltagere, der rapporterede at tage kolesterolsænkende medicin¹¹². I ref.112, hvor forskerne også undersøgte mere end 10.000 deltagere, der tog kolesterolsænkende medicin, fandt man også en korrelation mellem serum PFOS og total-kolesterol; der var ingen forskel på PFOS-niveauet i de to grupper.

Undersøgelser i den generelle befolkning har fundet forskellige resultater for korrelationer mellem serum PFOS og serumlipider. Nogle studier har fundet korrelationer mellem serum PFOS og total-kolesterol^{113,114,115} og HDL¹¹⁶. Andre studier har fundet inverse korrelationer mellem serum PFOS og HDL¹¹⁷ og triglycerider¹¹⁸. Andre studier af voksne har ikke fundet korrelationer med total-kolesterol^{119,120,121,122,123} og flere studier har ikke fundet korrelationer med LDL og HDL^{124,125,126} eller med triglycerider^{127,128,129,130}.

¹⁰⁹ Olsen GW, Burris JM, Mandel JH, et al. Serum perfluorooctane sulfonate and hepatic and lipid clinical chemistry tests in fluorochemical production employees. *J Occup Environ Med* 1999; 41(9):799-806

¹¹⁰ Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, et al. Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J Occup Environ Med* 2003a;45(3):260-270.

¹¹¹ Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, et al. Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: Results from the C8 Health Project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010;164(9):860-869.

¹¹² Steenland K, Tinker S, Frisbee S, et al. Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 2009b;170(10):1268-1278.

¹¹³ Nelson JW, Hatch EE, Webster TF. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 2010;118(2):197-202

¹¹⁴ Skuladottir M, Ramel A, Rytter D, et al. Examining confounding by diet in the association between perfluoroalkyl acids and serum cholesterol in pregnancy. *Environ Res* 2015;143(Pt A):33-38

¹¹⁵ Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, et al. Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int* 2014a; 62:104-112.

¹¹⁶ Château-Dégat ML, Pereg D, Dallaire R, et al. Effects of perfluorooctanesulfonate exposure on plasma lipid levels in the Inuit population of Nunavik (Northern Quebec). *Environ Res* 2012; 110(7):710-717.

¹¹⁷ Som ref. 115 Starling

¹¹⁸ Som ref. 116. Château-Dégat

¹¹⁹ Som ref. 116. Château-Dégat

¹²⁰ Eriksen KT, Raaschou-Nielsen O, McLaughlin JK, et al. Association between plasma PFOA and PFOS levels and total cholesterol in a middle-aged Danish population. *PLoS ONE* 2013; 8(2):e56969.

¹²¹ Fisher M, Arbuckle TE, Wade M, et al. Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids? Analysis of the 2007-2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environ Res* 2013; 121:95-103.

¹²² Fu Y, Wang T, Fu Q, et al. Associations between serum concentrations of perfluoroalkyl acids and serum lipid levels in a Chinese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2014a; 106:246-252

¹²³ Liu HS, Wen LL, Chu PL, et al. Association among total serum isomers of perfluorinated chemicals, glucose homeostasis, lipid profiles, serum protein and metabolic syndrome in adults: NHANES, 2013-2014. *Environ Pollut* 2018b; 232:73-79.

¹²⁴ Som ref. 121. Fisher

¹²⁵ Som ref. 122. Fu.

¹²⁶ Som ref. 123 Liu.

¹²⁷ Som ref. 122. Fu

¹²⁸ Som ref. 115. Starling

¹²⁹ Som ref. 123. Liu.

¹³⁰ Yang Q, Guo X, Sun P, et al. Association of serum levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) with the metabolic syndrome (MetS) in Chinese male adults: A cross-sectional study. *Sci Total Environ* 2018; 621:1542-1549.

PFHxS og serumlipider

Fire undersøgelser har set på korrelationer mellem serum-PFHxS-niveauer og serumlipider i den generelle voksne befolkning. En undersøgelse, der anvendte NHANES-datasættet for voksne, rapporterede en korrelation mellem serum-PFHxS og non-HDL (=totalcholesterol – HDL), men ingen korrelationer med totalcholesterol, LDL eller HDL¹³¹. I en undersøgelse af canadiske voksne med et geometrisk gennemsnitligt serum-PFHxS-niveau på 2,16 ng/mL fandt man korrelationer med totalcholesterol, LDL og ikke-HDL¹³². I en undersøgelse af kinesiske mænd blev der fundet korrelationer mellem serum-PFHxS-niveauer og HDL- og triglyceridniveauer¹³³, og hos gravide kvinder i Norge med median serum-PFHxS-niveau på 0,60 ng/mL var serum-PFHxS-niveauer korreleret med HDL, men ikke med totalcholesterol, LDL eller triglycerider¹³⁴.

PFNA og serumlipider

En langtidsanalyse af serumlipidniveauer i arbejdsmiljøet¹³⁵ fandt ikke signifikante forskelle i totalcholesterol eller triglycerider over tid. I generelle befolkningsundersøgelser er der observeret korrelationer mellem serum PFNA-niveauer og totalcholesterolniveauer hos voksne^{136,137}. Der blev ikke fundet korrelationer med totalcholesterol i en undersøgelse af gravide kvinder¹³⁸.

I enkelte undersøgelser hos voksne har man fundet korrelationer med LDL¹³⁹ eller non-HDL¹⁴⁰ men i andre fandt man ikke korrelationer med LDL^{141,142}. I de fleste undersøgelser observerede man ikke en korrelation mellem serum PFNA og HDL eller triglycerider. Undtagelser er den norske undersøgelse af gravide kvinder¹⁴³, hvor der fandtes en positiv korrelation med HDL, og en undersøgelse af kinesiske mænd¹⁴⁴, hvor der blev observeret korrelationer med HDL og triglycerider. I en anden kinesisk undersøgelse¹⁴⁵ fandt man ikke øget risiko for forhøjet kolesterol, LDL eller triglycerider eller nedsat HDL hos voksne.

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

EFSAs vurdering

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

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

Epidemiologiske studier giver evidens for en korrelation mellem eksponering for PFAS og risiko for øget niveau af leverenzymer alaninaminotransferase (ALAT). Der er imidlertid tale om beskedne stigninger i risiko, omkring 3 %. Der fandtes ikke en korrelation med øget risiko for leversygdom.

¹³¹ Som ref. 113.Nelson

¹³² Fisher M, Arbuckle TE, Wade M, et al. Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids? Analysis of the 2007-2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environ Res* 2013; 121:95-103.

¹³³ Yang Q, Guo X, Sun P, et al. Association of serum levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) with the metabolic syndrome (MetS) in Chinese male adults: A cross-sectional study. *Sci Total Environ* 2018; 621:1542-1549

¹³⁴ Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, et al. Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int* 2014a;62: 104-112

¹³⁵ Mundt DJ, Mundt KA, Luippold RS, et al. Clinical epidemiological study of employees exposed to surfactant blend containing perfluorononanoic acid. *Occup Environ Med* 2007; 64:589-594

¹³⁶ Fu Y, Wang T, Fu Q, et al. Associations between serum concentrations of perfluoroalkyl acids and serum lipid levels in a Chinese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 2014a;106: 246-252

¹³⁷ Nelson JW, Hatch EE, Webster TF. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect* 2010;118(2):197-202

¹³⁸ Som ref. 134. Starling

¹³⁹ Som ref. 136 Fu

¹⁴⁰ Som ref. 137.Nelson

¹⁴¹ Som ref. 137.Nelson

¹⁴² Som ref. 134. Starling

¹⁴³ Som ref. 134. Starling

¹⁴⁴ Som ref. 133 Yang

¹⁴⁵ Som ref. 136 Fu

NASEMs vurdering:

Autoritative reviews fra ATSDR, EFSA og EPA har konsekvent fundet korrelationer mellem PFAS og leverpåvirkning. ATSDR bemærkede således, at der var set et fald i serumbilirubin i undersøgelser af PFOA, PFOS og PFHxS, hvilket tyder på leverpåvirkning. Komiteen identificerede fire nyere undersøgelser af PFAS, heraf tre undersøgelser hos børn, med sandsynlig eller absolut lav risiko for bias, der alle observerede nogen korrelation mellem eksponering for PFAS og leverpåvirkning, men de observerede effekter var en anelse heterogene^{146,147,148,149}. Samlet konkluderer komiteen, at de foreliggende undersøgelser giver begrænset dokumentation for en korrelation mellem PFAS-eksponering og leverenzymniveauer.

De undersøgelser, der blev identificeret af komiteen, og som undersøgte dyslipidæmi¹⁵⁰, anvendte forskellige typer for design og omfattede både

voksne og børn. Nogle af de største udfordringer ved fortolkningen af deres resultater var brugen af forskellige udfald på tværs af undersøgelserne (totaltriglycerid, totalkolesterol, LDL og HDL), nogle gange målt i forskellige enheder. Derudover var de populationer, der indgik i undersøgelserne, meget brede med hensyn til aldersgruppe, køn og race- eller etnicitet, hvilket gør det vanskeligt at fortolke og generalisere resultaterne på tværs af undersøgelserne. Endelig var tidspunktet for eksponering for PFAS ofte uklart.

Trods disse metodologiske problemer konkluderede komiteen, at der er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem PFAS og dyslipidæmi, hvor den seneste epidemiologiske litteratur medfører yderligere tillid til konklusionerne i de autoritative reviews.

Data fra Ronneby

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

I undersøgelsen deltog 1.945 personer i alderen 20-60 år fra biomarkørkohorten, som fik taget blodprøver i 2014-2016 samt 130 personer fra Karlshamn som kontrolgruppe. Der fandtes en korrelation mellem PFAS-indhold og totalkolesterol og LDL (det usunde kolesterol). I Ronnebygruppen var niveauerne af totalkolesterol og LDL i gennemsnit 7-9 % højere end i kontrolgruppen. Der blev udført separate analyser for PFOS, PFHxS og PFOA samt for summen af alle tre. Det var imidlertid ikke muligt at bestemme effekten af den enkelte forbindelse, da der var stærke korrelationer mellem hver PFAS-forbindelse. Forfatterne konkluderer, at undersøgelsen giver yderligere bevis for en kausal korrelation mellem PFAS og serumlipider, især for PFHxS¹⁵¹.

¹⁴⁶ Jin R, McConnell R, Catherine C, Xu S, D. Walker I, Stratakis N, Jones DP, Miller GW, Peng C, Conti DV, Vos MB, L. Chatzi L. Perfluoroalkyl substances and severity of nonalcoholic fatty liver in children: An untargeted metabolomics approach. *Environ Int* 2020; 134:105220.

¹⁴⁷ Mora A M, Fleisch AF, Rifas-Shiman SL, Woo Baidal JA, Pardo L, Webster TF, Calafat AM, Ye X, Oke E, Sagiv SK. Early life exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and mid-childhood lipid and alanine aminotransferase levels. *Environ Int* 2018; 111:1-13.

¹⁴⁸ Salihovic S, Stubleski J, Karrman A, Larsson A, Fall T, Lind L, Lind PM. Changes in markers of liver function in relation to changes in perfluoroalkyl substances—A longitudinal study. *Environ Int* 2018; 117:196-203.

¹⁴⁹ Stratakis N., Jin VCDR, Margetaki K et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances associated with increased susceptibility to liver injury in children. *Hepatology* 2020; 72(5):1758-1770.

¹⁵⁰ Dyslipidæmi er en samlebetegnelse for alle typer lipidforstyrrelser i plasma.

¹⁵¹ Li Y, Barregard L, Xu Y, et al. Associations between perfluoroalkyl substances and serum lipids in a Swedish adult population with contaminated drinking water. *Environ Health* 2020;19(1):33.

4.7 Nyrepåvirkning

ATSDRs vurdering

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

En arbejdsmiljøundersøgelse¹⁵² og en undersøgelse i C8 Health Study¹⁵³ fandt ingen korrelation mellem eksponering for PFOA og risiko for kronisk nyresygdom. En undersøgelse af beboere nær DuPonts PFOA-fabrik i West Virginia¹⁵⁴ fandt en højere forekomst af selvrapporteret nyresygdom sammenlignet med forekomsten i NHANES.

Flere undersøgelser af den generelle befolkning og blandt særligt eksponerede beboere i lokalsamfundet har rapporteret en korrelation mellem serum PFOA eller serum PFOS og nedsat glomerulær filtrationsrate (et mål for nyrefunktionen) og stigning i serumurinsyre. Muligvis kan disse ændringer skyldes omvendt kausalitet (dvs. stigninger i serum PFOS/PFOA kan skyldes et fald i glomerulær filtration snarere end en direkte virkning), men der er ikke enighed herom i de foreliggende undersøgelser.

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

EFSAs vurdering:

Epidemiologiske studier giver utilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og ændringer i nyrefunktion eller i urinsyreniveau i serum.

NASEMs vurdering:

ATSDR vurderede betydningen af eksponering for PFAS på nyresygdom og biomarkører for nyrefunktionen, men drog ingen konklusion om korrelationer. Komiteen identificerede tre nyere undersøgelser, der så på effekten af eksponering for PFAS på den glomerulære filtrationshastighed^{155,156,157}. Samlet konkluderer komiteen, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation til at drage en konklusion om en korrelation mellem eksponering for PFAS og nyrefunktion. Ikke desto mindre giver den tilgængelige dokumentation anledning til bekymring for mulige negative effekter på nyrefunktionen, der berettiger til yderligere undersøgelser.

¹⁵² Steenland K, Zhao L, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med* 2015 May;72(5):373-80.

¹⁵³ Dhingra R, Lally C, Darrow LA, Klein M, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid and chronic kidney disease: Longitudinal analysis of a Mid-Ohio Valley community. *Environ Res* 2016 Feb; 145:85-92.

¹⁵⁴ Anderson-Mahoney P, Kotlerman J, Takhar H, Gray D, Dahlgren J. Self-reported health effects among community residents exposed to perfluorooctanoate. *New Solut* 2008;18(2):129-43.

¹⁵⁵ Blake BE, Pinney SM, Hines EP, Fenton SE, Ferguson KK. Associations between longitudinal serum perfluoroalkyl substance (PFAS) levels and measures of thyroid hormone, kidney function, and body mass index in the Fernald Community Cohort. *Environmental Pollution* 2018; 242(P):894-904.

¹⁵⁶ Lin P-I D, Cardenas A, Hauser R, Gold DR, Kleinman KP, Hivert M-F, Calafat AM, Webster TF, Horton ES, Oken E. Per- and polyfluoroalkyl substances and kidney function: Follow-up results from the Diabetes Prevention Program trial. *Environ Int* 2021; 148:106375.

¹⁵⁷ Cardenas A, Hivert M-F, Gold DR, Hauser R, Kleinman KP, Lin P-I D, Fleisch AF, Calafat AM, Ye X, Webster TF, Horton ES, Oken E. Associations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances with incident diabetes and microvascular disease. *Diabetes Care* 2019; 42(9):1824-1832.

4.8 Skjoldbruskkirtlen (thyreoidea)

ATSDRs vurdering

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

EFSAs vurdering:

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

NASEMs vurdering:

De autoritative reviews (C-8 Science Panel, ATSDR, EPA og OECD) fandt korrelationer mellem eksponering for PFAS og skjoldbruskkirtelhormoner og sygdomme i skjoldbruskkirtlen. Blandt de nyere kohortestudier med sandsynligvis lav eller lav risiko for bias observerer flertallet svage til ingen korrelationer med niveauer af skjoldbruskkirtelhormoner

eller nedsat stofskifte (hypothyroidisme) hos børn og voksne^{158,159,160,161,162,163,164,165,166}. Tidspunkt for eksponering for PFAS, tidspunkt i livet og kostfaktorer vil sandsynligvis ændre forholdet mellem PFAS og skjoldbruskkirtelhormoner, hvilket kunne forklare de svage observationer, der er set i nyere undersøgelser. Komiteen konkluderer, at der er begrænset dokumentation for korrelationer mellem PFAS og skjoldbruskkirtelhormoner og skjoldbruskkirtelsygdom.

Review fra 2020 om PFAA¹⁶⁷ og skjoldbruskkirtlens hormoner

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

Set under et støttede de fleste undersøgelser en positiv korrelation mellem mors eksponering for PFAS og TSH-niveau og en mulig negativ korrelation med T₄- og T₃-niveauer. Eksponering for PFAS har større indflydelse på niveauet af skjoldbruskkirtelhormoner hos moderen end hos spædbarnet. Evidensen tyder på en stigning i mors TSH og fald i T₄ og T₃. Studierne i dette review rapporterede nogen korrelation mellem PFAA-niveau og TSH-niveauer hos spædbørn, men disse data er mindre konklusive.

¹⁵⁸ Blake BE, SM Pinney SM, Hines EP, Fenton SE, Ferguson KK. Associations between longitudinal serum perfluoroalkyl substance (PFAS) levels and measures of thyroid hormone, kidney function, and body mass index in the Fernald Community Cohort. *Environmental Pollution* (Barking, Essex 1987) 2018; 242(P):894–904.

¹⁵⁹ Itoh S, Araki A, Miyashita C, Yamazaki K, Goudarzi H, Minatoya M, Ait Bamai Y, Kobayashi S, Okada E, Kashino I, Yuasa M, Baba T, Kishi R. Association between perfluoroalkyl substance exposure and thyroid hormone/thyroid antibody levels in maternal and cord blood: The Hokkaido Study. *Environ Int* 2019;133(P):105139.

¹⁶⁰ Jansen A, Berg JP, Klungsoyr O, Muller MHB, Lyche J, Aaseth JO. The influence of persistent organic pollutants on thyroidal, reproductive and adrenal hormones after bariatric surgery. *Obesity Surgery* 2020; 30(4):1368–1378.

¹⁶¹ Kim YR, White N, Braunig J, Vijayarathay S, Mueller JF, Knox CL, Harden FA, Pacella R, Toms L-ML. Per- and poly-fluoroalkyl substances (PFASs) in follicular fluid from women experiencing infertility in Australia. *Enviro Res* 2020; 190:109963.

¹⁶² Lebeaux RM, Doherty BT, Gallagher LG et al. Maternal serum perfluoroalkyl substance mixtures and thyroid hormone concentrations in maternal and cord sera: The HOME Study. *Environ Res* 2020; 185:109395

¹⁶³ Liang H, Wang Z, Miao M, Tian Y, Zhou Y, Wen S, Chen Y, Sun X, Yuan W. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and thyroid hormone concentrations in cord plasma in a Chinese birth cohort. *Environ Health: A Global Access Science Source* 2020;19(1):127.

¹⁶⁴ Preston EV, Webster TF, Claus Henn B et al. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and maternal and neonatal thyroid function in the Project Viva Cohort: A mixtures approach. *Environ Int* 2020b; 139:105728.

¹⁶⁵ Reardon AJF, Khodayari Moez E, Dinu I, Goruk S, Field CJ, Kinniburgh DW, MacDonald, AM, Martin JW, Study AP. Longitudinal analysis reveals early-pregnancy associations between perfluoroalkyl sulfonates and thyroid hormone status in a Canadian prospective birth cohort. *Environ Int* 2019; 129:389–399.

¹⁶⁶ Xiao C, Grandjean P, Valvi D, Nielsen F, Jensen TK, Weihe P, Oulhote Y. Associations of exposure to perfluoroalkyl substances with thyroid hormone concentrations and birth size. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):735–745.

¹⁶⁷ PFAA= Perfluoroalkylsyre. Udtrykker det samme som PFAS=Perfluorerede alkylsyreforbindelser

Forfatterne konkluderer, at resultaterne indikerer en hovedsagelig positiv korrelation mellem mors PFAS-koncentrationer og TSH-niveauer og antydning af en invers korrelation med T4- og/eller T3-niveauer. Korrelationer mellem spædbørns TSH og koncentration af PFAA var mindre konsistente¹⁶⁸.

Review fra 2021 om hormonforstyrrende effekt på skjoldbruskkirtlen

Forfatterne konkluderer, baseret på 97 referencer, at den tilgængelige viden fra in vitro undersøgelser og dyremodeller tyder på en hormonforstyrrende ef-

fekt på skjoldbruskkirtlen, både ved eksponering for den gamle og den nye generation af PFAS. Studier på mennesker har imidlertid givet modstridende resultater, hvilket viser et behov for flere langtidsstudier, specielt designet til at undersøge de biologiske konsekvenser af kronisk eksponering for PFAS. Et yderligere aspekt, der skal behandles, vil være at vurdere, om eksponering for en kombination af flere PFAS kan have stærkere virkninger sammenlignet med eksponering for en enkelt PFAS¹⁶⁹.

Data fra Ronneby

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

Konklusionen blev, at den aktuelle undersøgelse ikke støtter korrelationer mellem PFAS og skjoldbruskkirtelhormoner, men at der er behov for mere forskning for at vurdere betydningen af eksposering for PFAS i fostertilstanden og hos spædbørn for udviklingen af skjoldbruskkirtlen, specielt når det tages i betragtning, at skjoldbruskkirtelhormoner er vigtige for fosterets og spædbarnets udvikling¹⁷⁰.

¹⁶⁸ Boesen SAH, Long M, Wielsøe M, Mustieles V, Fernandez MF, Bonefeld-Jørgensen EC. Exposure to Perfluoroalkyl acids and foetal and maternal thyroid status: a review. *Environ Health* 2020 Oct 13;19(1):107.

¹⁶⁹ Coperchini F, Croce L, Ricci G, Magri F, Rotondi M, Imbriani M, Chiovato L. Thyroid Disrupting Effects of Old and New Generation PFAS. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021 Jan;11: 612320.

¹⁷⁰ Xu Y, Fletcher T, Scott K, Nielsen C, Pineda D, Lindh CH, Olsson DS, Andersson EM, Jakobsson K. Associations between perfluoroalkyl substances and thyroid hormones after high exposure through drinking water. *Environ Res* 2021; 194:110647.

4.9 Immunsystemet

ATSDRs vurdering:

Epidemiologiske studier har undersøgt tre former for ændret immunrespons relateret til eksponering for PFAS: immunsuppression (ændret antistofrespons og ændret resistens over for smitsomme sygdomme), overfølsomhed (astma, hvæsende vejrtrækning, eksem, atopisk dermatitis¹⁷¹, allergier) og autoimmunitet¹⁷².

I en undersøgelse af voksne var der korrelation mellem et fald i antistofrespons mod influenza A H3N2 vaccine 21 dage efter vaccination og stigende niveauer af serum PFOA, men ingen korrelationer med antistofrespons mod vaccine mod to andre stammer af influenzavirus (influenza A H1N1 og influenza B). I undersøgelsen fandt man ingen korrelationer mellem PFOS-niveauer og antistofrespons for de tre typer af influenzavaccine¹⁷³. En anden undersøgelse af voksne fandt heller ikke en ændret immunrespons på influenza A H1N1 vaccine¹⁷⁴. En mindre undersøgelse af 12 voksne fandt ikke korrelationer mellem signifikante ændringer i respons på revaccination mod difteri- eller stivkrampe og serum PFOA-niveauer, men fandt en invers korrelation mellem PFOS-niveauer og antistofrespons mod difteri 30 dage efter revaccination, men ikke mod stivkrampe¹⁷⁵. Der fandtes ikke en korrelation mellem PFHxS-niveauer og antistofrespons på influenzavaccine¹⁷⁶.

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

Der er en begrænset mængde data, der kan bruges til at vurdere en mulig korrelation mellem eksponering for PFOA og risiko for autoimmune sygdomme¹⁷⁷. Der blev observeret en signifikant øget risiko for colitis ulcerosa (tarmsygdom) i en arbejdsmiljøundersøgelse¹⁷⁸ og i C8 Health Study¹⁷⁹. I førstnævnte observeredes ligeledes en korrelation mellem eksponering for PFOA og leddegigt. I C8 Health Study observerede man ikke en korrelation med leddegigt eller andre autoimmune sygdomme som Crohns sygdom (tarmsygdom), type I diabetes, lupus (bindevævssygdom) og sklerose¹⁸⁰.

EFSAs vurdering

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

NASEMs vurdering

Komiteen fandt tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og nedsat antistofrespons på vaccination eller infektion og begrænset dokumentation for en korrelation med colitis ulcerosa. Der var utilstrækkelig dokumentation for andre udfald, herunder infektionssygdomme og allergiske lidelser.

¹⁷¹ Atopisk dermatitis: Også kaldet astmaeksem eller børneeksem er en tilstand med tør kløende hud

¹⁷² Autoimmunitet: tilstand, hvor kroppen danner antistoffer mod proteiner i egne væv.

¹⁷³ Looker C, Luster MI, Calafat AM, Johnson VJ, Burleson GR, Burleson FG, Fletcher T. Influenza vaccine response in adults exposed to perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate. *Toxicol Sci* 2014 Mar;138(1):76-88.

¹⁷⁴ Stein AR, Ge Y, Wolff MS, Ye X, Calafat AM, Kraus T, Moran TM. Perfluoroalkyl substance serum concentrations and immune response to FluMist vaccination among healthy adults. *Environ Res* 2016 Aug;149:171-178.

¹⁷⁵ Kielsen K, Shamim Z, Ryder LP, Nielsen F, Grandjean P, Budtz-Jørgensen E, Heilmann C. Antibody response to booster vaccination with tetanus and diphtheria in adults exposed to perfluorinated alkylates. *Clinical Trial J Immunotoxicol* 2016;13(2):270-3.

¹⁷⁶ Som ref. 174 Stein.

¹⁷⁷ Autoimmune sygdomme opstår, når immunsystemet angriber kroppens eget væv.

¹⁷⁸ Steenland K, Zhao I, Winquist A. A cohort incidence study of workers exposed to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Occup Environ Med* 2015 May;72(5):373-80

¹⁷⁹ Steenland K, Zhao I, Winquist A, Parks C. Ulcerative colitis and perfluorooctanoic acid (PFOA) in a highly exposed population of community residents and workers in the mid-Ohio valley. *Environ Health Perspect* 2013 Aug;121(8):900-5.

¹⁸⁰ Sklerose er sygdom, hvor kroppens egne antistoffer angriber de celler, der isolerer nervetrådene i hjerne og rygmarv, hvorved der opstår forstyrrelser i nervesignalerne. På længere sigt kan nervecellerne gå til grunde.

Data fra Ronneby

I en amerikansk kohorte med 32.000 deltagere er der fundet en korrelation mellem tarmsygdommen colitis ulcerosa og serumkoncentrationen af PFOA. I Ronnebykohorten på over 63.000 deltagere blev det undersøgt, om eksponering for drikkevand, der var forurenet med PFAS, har ført til en øget forekomst af inflammatoriske tarmsygdomme som colitis ulcerosa, Crohns sygdom og uspecifik colitis. For at undersøge om der var en korrelation mellem eksponering for PFAS og inflammation¹⁸¹ i tarmslimhinden så man desuden på forekomsten af to biomarkører i afføringen fra 189 personer. Der fandtes ingen forøget risiko for de nævnte sygdomme ved sammenligning af personer, der havde været eksponeret for PFAS forurenet drikkevand med særligt høje koncentrationer af PFOS og PFHxS, med personer, der ikke havde været eksponeret for forurenet drikkevand. Der fandtes heller ikke en positiv korrelation mellem serum PFAS-niveauer og to biomarkører for inflammation i tarmslimhinden. Den samlede vurdering blev, at der ikke fandtes en korrelation mellem eksponering for PFAS i drikkevand og risiko for inflammatorisk tarmsygdom¹⁸².

4.10 Forplantningssystemet

ATSDRs vurdering

En række epidemiologiske undersøgelser har undersøgt negative effekter af PFAS på forplantningssystemet. Disse undersøgelser har set på ændringer i kønshormoner og effekter på sædceller, overgangsalder, længden af menstruationscyklus, endometriose¹⁸³, varighed af amning samt effekter på fertilitet. Selvom nogle undersøgelser, der undersøger hormonniveauer, har fundet korrelationer med PFAS, herunder PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, er resultaterne ikke konsistente på tværs af undersøgelserne, eller der er for få undersøgelser til at resultaterne kan tolkes. Der er fundet nogle korrelationer mellem serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og sædparametre, men ofte er kun en parameter ændret, hvilket gør vurdering vanskelig. Undersøgelser tyder på korrelationer mellem serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og en øget risiko for tidligt ophør med menstruationerne. Der er nogen dokumentation for korrelationer mellem PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og nedsat frugtbarhed (længere tid til indtræden af graviditet og ufrugtbarhed), men resultaterne er ikke konsistente på tværs af studierne eller er baseret på en enkelt undersøgelse.

EFSAs vurdering:

Mandlig frugtbarhed

Sammenfattende giver de foreliggende undersøgelser utilstrækkelig dokumentation for at eksponering for PFAS før eller efter fødslen er korreleret med effekter på pubertetsudvikling eller mandlig frugtbarhed.

Kvindelig frugtbarhed

Gennemgangen af de foreliggende studier i forbindelse med opinionen fra 2018 gav ikke tilstrækkeligt dokumentation for at eksponering for PFOS eller PFOA er relateret til længden af menstruationscyklus, overgangsalder eller pubertetsudvikling. De foreliggende undersøgelser, der er gennemgået i forbindelse med opinionen fra 2020 finder heller ikke konsistente korrelationer mellem eksponering for PFAS før eller efter fødslen og kvindelig forplantningsevne eller pubertet.

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

Der er ikke tilstrækkelig dokumentation for, at PFOS og PFOA eller andre undersøgte PFAS påvirker den biologiske forplantningsevne negativt.

¹⁸¹ Inflammation: Biologisk reaktion på en skadelig påvirkning.

¹⁸² Xu Y, Li Y, Scott K, et al. Inflammatory bowel disease and biomarkers of gut inflammation and permeability in a community with high exposure to perfluoroalkyl substances through drinking water. *Environ Res* 2020;181: 108923.

¹⁸³ Endometriose: væv af samme type som slimhinden i livmoderen (endometrium) findes uden for livmoderen.

NASEMs vurdering:

Mandlig forplantning

ATSDR så på studier, der undersøgte forholdet mellem PFAS og sædkvalitet og konkluderede, at mens der sås nogle korrelationer med PFAS for nogle markører for sædkvalitet, så var de målte markører ikke konsistente på tværs af undersøgelserne. Komiteen identificerede kun en ny undersøgelse, der så på PFAS og mandlig forplantning¹⁸⁴. Denne undersøgelse fandt ingen signifikant korrelation mellem PFAS og sædcellebevægelighed, men fandt dog korrelationer mellem nogle PFAS og nedsat sædkoncentration. Komiteen konkluderer, at i betragtning af at denne undersøgelse har et vist potentiale for bias er dokumentationen ikke tilstrækkelig til at fastslå en korrelation.

Kvindelig forplantning

ATSDR konkluderer, at der er nogen dokumentation for en korrelation mellem serum-PFAS-niveauer og en øget risiko for tidlig overgangsalder; dog kan dette fund skyldes omvendt årsagssammenhæng, da en tidligere indtræden af overgangsalderen ville resultere i et fald i fjernelse af PFAS i menstruationsblod. Komiteen identificerede tre nyere studier,

hvor en kohorteundersøgelse¹⁸⁵ med lav risiko for bias fandt en korrelation mellem PFAS og tidligere indtræden af overgangsalderen. En undersøgelse af alder ved menarchens¹⁸⁶ indtræden¹⁸⁷, og en undersøgelse af uregelmæssig cyklus¹⁸⁸, vurderet til henholdsvis sandsynligvis lav og lav risiko for bias, viste forskellige resultater. Komiteen konkluderede, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og kvindelig forplantning.

Kønshormoner

Komiteen anfører, at konklusionen på ATSDRs gennemgang er, at mens nogle undersøgelser af niveauer af kønshormoner har observeret korrelationer med PFAS, så er resultaterne inkonsistente på tværs af studierne, og der er for få studier til at muliggøre en fortolkning af resultaterne.

Komiteen fandt flere nyere studier, hvor man undersøgte korrelationer mellem PFAS og niveauer af kønshormoner, men disse undersøgelser varierede bl.a. med hensyn til de populationer, der indgik, og de hormoner, der blev målt, hvilket gør det vanskeligt at vurdere dokumentationen. For eksempel var

¹⁸⁴ Ma X, Cui L, Chen L, Zhang J, Zhang X, Kang Q, Jin F, Ye Y. Parental plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and in vitro fertilization outcomes. *Environmental Pollution (Barking, Essex 1987)* 2021;269:116159.

¹⁸⁵ Ding N, Harlow SD, Randolph JF, Calafat AM, Mukherjee B, Batterman S, Gold EB, Park SK. Associations of perfluoroalkyl substances with incident natural menopause: The Study of Women's Health Across the Nation. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(9):e3169–e3182.

¹⁸⁶ Menarche: tidspunktet for kvindens første menstruation. ...

¹⁸⁷ Ernst A, Brix N, Lauridsen LLB, Olsen J, Parner ET, Liew Z, Olsen LH, Ramlau-Hansen CH. Exposure to perfluoroalkyl substances during fetal life and pubertal development in boys and girls from the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2019;127(1):17004.

¹⁸⁸ Singer AB, Whitworth KW, Haug LS, Sabaredzovic A, Impinen A, Papadopoulou E, Longnecker MP. Menstrual cycle characteristics as determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances (PFASs) in the Norwegian mother and child cohort (MoBa study). *Environ Res* 2018; 166:78–85.

de undersøgelser, der målte testosteron forskellige. To var analyser af data fra fødselskohorter^{189,190}. To var undersøgelser af gravide kvinder^{191,192} og to var undersøgelser i kinesiske voksne^{193,194}. Komiteen konkluderede, at resultaterne er for heterogene til at man kan drage konklusioner, og derfor er der utilstrækkelig dokumentation til at bestemme en korrelation.

Frugtbarhed og biologisk forplantningsevne

Komiteen identificerede et par nyere undersøgelser^{195,196} med henblik på opdatering af ATSDRs vurdering og konkluderede, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og frugtbarhed og biologisk forplantningsevne.

Data fra Ronneby

Formålet med undersøgelsen var at undersøge mulige korrelationer mellem eksponering for PFAS og udvikling af godartede gynækologiske sygdomme som polycystisk ovariesyndrom (PCOS)¹⁹⁷, leiomyomer¹⁹⁸ og endometriose¹⁹⁹. I undersøgelsen indgik 29.106 kvinder i alle aldre, som nogensinde havde boet i Ronneby Kommune i perioden fra 1985 -2013. 27 % af kvinderne havde nogensinde boet på en adresse, der var blevet forsynet med forurenat drikkevand. I undersøgelsen var der i alt 161 tilfælde af PCOS, 1.122 tilfælde af fibromer i livmoderen og 373 tilfælde af endometriose. Blandt kvinder i alderen 20-50 år fandtes en korrelation mellem eksponering for højt niveau af PFAS, domineret af PFOS og PFHxS, og en øget risiko for PCOS samt indikation på en muligt øget risiko for fibrom²⁰⁰ i livmoderen, men ikke for endometriose²⁰¹. Forfatterne konkluderede, at eksponering for høje niveauer af PFAS i drikkevand var korreleret med en øget risiko for PCOS og muligvis for leiomyom i livmoderen, men ikke med endometriose.

¹⁸⁹ Jensen RC, Glinborg D, Timmermann CAG, Nielsen F, Kyhl HB, Frederiksen H, Andersson A-M, Juul A, Sidelmann JJ, Andersen HR, Grandjean P, Andersen MS, Jensen TK. Prenatal exposure to perfluorodecanoic acid is associated with lower circulating concentration of adrenal steroid metabolites during mini puberty in human female infants: The Odense Child Cohort. *Environ Res* 2020b;182:10910.

¹⁹⁰ Nian M, Luo K, Luo F, Aimuzi R, Huo X, Chen Q, Tian Y, Zhang J. Association between prenatal exposure to PFAS and fetal sex hormones: Are the short-chain PFAS safer? *Environ Sci Technol* 2020; 54(1):8291-8299.

¹⁹¹ Anand-Ivell R, Cohen A, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BAG, Bonde JP, Hougaard DM, Lindh CH, Toft G, Lindhard MS, Ivell R. Amniotic fluid INSL3 measured during the critical time window in human pregnancy relates to cryptorchidism, hypospadias, and phthalate load: A large case-control study. *Frontiers in Physiology* 2018; 9:406.

¹⁹² Yao Q, Shi R, Wang C, Han W, Gao Y, Zhang Y, Zhou Y, Ding G, Tian Y. Cord blood per- and polyfluoroalkyl substances, placental steroidogenic enzyme, and cord blood reproductive hormone. *Environ Int* 2019; 129:573-582.

¹⁹³ Ma X, Cui L, Chen L, Zhang J, Zhang X, Kang Q, Jin F, Ye Y. Parental plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and in vitro fertilization outcomes. *Environmental Pollution (Barking, Essex 1987)* 2021;269:116159.

¹⁹⁴ Zhang S, Tan R, Pan R, Xiong J, Tian Y, Wu J, Chen L. Association of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances with premature ovarian insufficiency in Chinese Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(7):2543-2551.

¹⁹⁵ Zhang S, Tan R, Pan R, Xiong J, Tian Y, Wu J, Chen L. Association of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances with premature ovarian insufficiency in Chinese Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(7):2543-2551.

¹⁹⁶ Ma X, Cui L, Chen L, Zhang J, Zhang X, Kang Q, Jin F, Ye Y. Parental plasma concentrations of perfluoroalkyl substances and in vitro fertilization outcomes. *Environmental Pollution (Barking, Essex 1987)* 2021;269:116159.

¹⁹⁷ PCOS er en tilstand med mange ægblærer i æggestokkene (cyster), der ikke når til en størrelse, der giver ægløsning. Tilstanden ledsages af hormonforstyrrelser, der ofte medfører menstruationsforstyrrelser og problemer med at opnå graviditet.

¹⁹⁸ Leiomyoma = muskelknuder er godartede svulster, som udgår fra den glatte muskulatur i livmoderen.

¹⁹⁹ Endometriose: væv af samme type som slimhinden i livmoderen findes også uden for livmoderen.

²⁰⁰ Fibrom: muskelknude

²⁰¹ Hammarstrand S, Jakobsson K, Andersson E, Xu Y, Li Y, Olovsson M, Andersson EM. Perfluoroalkyl substances (PFAS) in drinking water and risk for polycystic ovarian syndrome, uterine leiomyoma, and endometriosis: A Swedish cohort study. *Environ Int* 2021;157:106819.

4.11 Kræft

ATSDRs vurdering:

Der foreligger flere studier af mulige korrelationer mellem eksponering for PFOA og øget risiko for kræft i arbejdsmiljøet, blandt særligt eksponerede beboere i lokalsamfundet og i den generelle befolkning. Undersøgelser fra arbejdsmiljøet har konsekvent ikke fundet øget risiko for kræft i bugspytkirtel, lever eller luftveje eller dødsfald forårsaget af disse kræftformer^{202,203,204,205,206}. I et studie blandt arbejderne på DuPonts fabrik i West Virginia blev der ved den højeste eksponering for PFOA observeret en stigning i antal dødsfald forårsaget af nyrekræft²⁰⁷, og i befolkningsgruppen nær fabrikken fandt to studier korrelationer mellem eksponering for PFOA og en øget risiko for nyre- og testikelkræft^{208,209}. Der er ikke konsistent dokumentation for korrelationer mellem PFOA og andre kræftformer i disse to grupper. For PFOS har en undersøgelse med erhvervsmæssig eksponering rapporteret en stigning i blærekræft²¹⁰, der ikke blev understøttet af efterfølgende erhvervsstudier.

I en dansk kohorteundersøgelse med deltagere fra den generelle befolkning fandt man ingen korrelationer mellem henholdsvis serum PFOA og serum PFOS og pancreas-, lever- og blærekræft og ingen korrelation mellem serum PFOS og prostatakraft²¹¹. To case-control-studier i den generelle befolkning fandt ikke korrelationer mellem serum PFOA og risiko for brystkræft^{212,213}. En tredje case-control undersøgelse fandt en korrelation mellem serum-PFOA og brystkræft²¹⁴. I ref. 212, et lille studie med 31 deltagere i Grønland, fandt man en korrelation mellem serum PFOS og en let øget risiko for brystkræft, men ikke for PFOS i ref. 213, et større studie blandt danske kvinder med 250 deltagere, men derimod fandt man en signifikant korrelation mellem eksponering for det PFOS relaterede PFOSA og præmenopausal brystkræft 10-15 år efter eksponering. I ref. 214, et studie blandt 77 deltagere i Grønland, blev der fundet korrelationer mellem serum-PFOS og brystkræft hos deltagere med serum-PFOS-niveauer i anden tertiel og højere. Det carcinogene potentiale af PFNA er undersøgt i ref. 213 og ref. 214, hvor der ikke fandtes korrelationer

²⁰² Leonard RC. Ammonium perfluorooctanoate: Phase II. Retrospective cohort mortality analyses related to a serum biomarker of exposure in a polymer production plant. Wilmington, DE: E.I. du pont de Nemours and Company. 2006.

²⁰³ Leonard RC, Kreckmann KH, Sakr CJ, et al. Retrospective cohort mortality study of workers in a polymer production plant including a reference population of regional workers. *Ann Epidemiol* 2008; 18:15-22.

²⁰⁴ Lundin JI, Alexander BH, Olsen GW, et al. Ammonium perfluorooctanoate production and occupational mortality. *Epidemiology* 2009;20(6):921-928.

²⁰⁵ Raleigh KK, Alexander BH, Olsen GW, et al. Mortality and cancer incidence in ammonium perfluorooctanoate production workers. *Occup Environ Med* 2014; 71(7):500-506.

²⁰⁶ Steenland K, Woskie S. Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol* 2012;176(10):909-917.

²⁰⁷ Steenland K, Woskie S. Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol* 2012;176(10):909-917.

²⁰⁸ Barry V, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2013 Nov-Dec;121(11-12):1313-8.

²⁰⁹ Vieira VM, Hoffman K, Shin H-M, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis *Environ Health Perspect* 2013 Mar;121(3):318-23.

²¹⁰ Alexander BH, Olsen GW. Bladder cancer in perfluorooctanesulfonate manufacturing workers. *Ann Epidemiol* 17(6):471-478.

²¹¹ Eriksen KT, Sørensen M, McLaughlin JK, Lipworth L, Tjønneland A, Overvad K, Raaschou-Nielsen O. Perfluorooctanoate and perfluorooctanesulfonate plasma levels and risk of cancer in the general Danish population. *J Natl Cancer Inst* 2009 Apr 15;101(8):605-9.

²¹² Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Krüger T, Ghisari M, Mulvad G, Kern P, Nzulumiki P, Dewailly PE. Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study. *Environ Health* 2011; Oct 6; 10:88

²¹³ Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Fredslund SO, Bossi R, Olsen J. Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control study nested in the Danish National Birth Cohort. *Cancer Causes Control* 2014; Nov;25(11):1439-48.

²¹⁴ Wielsøe M, Kern P, Bonefeld-Jørgensen EC. Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study. *Environ Health* 2017 Jun 13;16(1):56.

mellem serum-PFNA-niveauer og brystkræft. I ref. 213 blev der fundet en invers korrelation mellem PFHxS-niveauer og risiko for brystkræft, hvor der i ref. 214 fandtes en positiv korrelation mellem serum PFHxS-niveauer og risiko for brystkræft.

Der er ikke fundet korrelationer mellem PFOA, PFOS eller PFNA og risiko for prostatakræft. Dog blev der blandt mænd med en førstegrads slægtning med prostatakræft fundet korrelationer med en øget risiko for prostatakræft for PFOA, PFOS og PFHxS, men ikke for PFNA²¹⁵.

EFSAs vurdering:

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

NASEMs vurdering:

Nyrekræft

Komiteen konkluderer, at der er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og nyrekræft. Konklusionen bygger på flere autoritative reviews (C-8 Science Panel, EPA, ATSDR), som konkluderer, at dokumentationen for en korrelation mellem PFAS og kræft hos mennesker er begrænset og tager hensyn til nyere robuste resultater.

Komiteens vurdering bygger i høj grad på en undersøgelse med lav risiko for bias²¹⁶, der udførte en nested case-control-undersøgelse i en screeningsundersøgelse for kræft i prostata, lunger, tyk- og endetarm og æggestokke med et stort deltagerantal, passende antal kontroller og validerede udfald (nyrekræftdiagnose). De statistiske analyser var robuste og justeret for relevante confoundere, og der blev udført en sensitivitetsanalyse for at vurdere, om der fortsat blev observeret effekter uanset nyrefunktionen. Undersøgelsen viste klart, at ORs²¹⁷

var signifikant forhøjede blandt individer med den højeste eksponering for PFOA og med en stærk eksponering-respons-tendens. Denne undersøgelse og tidligere undersøgelser^{218,219} viser konsistens i retning og størrelse af effekten blandt deltagere med den højeste eksponering, og komiteen vurderer, at der med disse undersøgelser er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation. Serum PFOA i den højeste kvartil >7,3 µg/L,

Testikelkræft

Komiteen konkluderer, at givet manglen på nye undersøgelser finder den, at den eksisterende dokumentation understøtter, at der er begrænset dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og testikelkræft, hvilket er i overensstemmelse med konklusionerne fra de autoritative reviews.

Brystkræft

ATSDR drog ikke en klar konklusion med hensyn til PFAS og brystkræft, men fandt, at de studier, der indgik i gennemgangen, viste inkonsistente resultater, og IARC og EPA fandt ikke, at der var tale om en korrelation. Komiteen anfører, at nylige undersøgelser observerer flere korrelationer, der tyder på en korrelation mellem PFAS og brystkræft. En nested case-control-undersøgelse med lav risiko for bias rapporterede en korrelation mellem østrogenreceptor-positiv brystkræft²²⁰ og PFOS²²¹. En anden undersøgelse med sandsynligvis lav risiko for bias fandt ingen tegn på korrelationer mellem PFAS og brystkræft²²². Yderligere to nyere undersøgelser

²¹⁵ Hardell E, Kärman A, van Bavel B, Bao J, Carlberg M, Hardell L. Case-control study on perfluorinated alkyl acids (PFAAs) and the risk of prostate cancer. *Environ Int* 2014 Feb; 63:35-9

²¹⁶ Shearer JJ, Callahan CL, Calafat AM, Huang W-Y, Jones RR, Sabbisetti VS, Freedman ND, Sampson JN, Silverman DT, Purdue MP, Hofmann JN. Serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and risk of renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2021;113(5):580-587.

²¹⁷ OR-odds ratio: forholdet mellem sandsynligheden for at en begivenhed, f.eks en sygdom, sker for en gruppe individer, og sandsynligheden for at den samme hændelse sker for en anden gruppe individer.

²¹⁸ Barry V, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic acid (PFOA) exposures and incident cancers among adults living near a chemical plant. *Environ Health Perspect* 2013 Nov-Dec;121(11-12):1313-8.

²¹⁹ Vieira VM, Hoffman K, Shin H-M, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis *Environ Health Perspect* 2013 Mar;121(3):318-23.

²²⁰ Østrogenreceptor-positiv brystkræft betyder, at kræftkuden vokser under påvirkning af det kvindelige kønshormon østrogen

²²¹ Mancini FR, Cano-Sancho G, Gambaretti J, Marchand P, Boutron-Ruault M-C, Severi G, Arveux P, Antignac J-P, Kvaskoff M. Perfluorinated alkylated substances serum concentration and breast cancer risk: Evidence from a nested case-control study in the French E3N cohort. *Int J Cancer* 2020;146(4):917-928.

²²² Cohn BA, La Merrill MA, Krigbaum NY, Wang M, Park J-S, Petreas M, Yeh G, Hovey RC, Zimmermann L, Cirillo PM. In utero exposure to poly- and perfluoroalkyl substances (PFASs) and subsequent breast cancer. *Reprod Toxicol* 2020;92: 112-119.

havde en høj risiko for bias, fordi eksponeringen blev målt efter at kræftdiagnosen var blevet stillet^{223,224}. I ref. 223 fandtes ingen tegn på en korrelation mellem eksponering for PFAS og brystkræft, hvorimod der i ref. 224 fandtes tegn herpå blandt kvinder i alderen ≤50 år. Korrelationerne var stærkere blandt kvinder med østrogenreceptor-positive knuder. Komiteen konkluderede, at resultaterne af disse undersøgelser udgør en begrænset dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og brystkræft.

Review fra 2021 om PFAS og kræft

Forfatterne lokaliserede 16 kohortestudier, 10 case-control-studier, et tværsnitsstudie og et korrelationsstudie som grundlag for deres gennemgang. De konkluderede, at selvom der ikke er fundet korrelationer, der både er markante og konsistente på tværs af undersøgelserne, er der nogen dokumentation for en korrelation mellem PFOA og testikelkræft. Der findes også nogen dokumentation for en korrelation mellem nyrekræft og PFOA, men ikke med andre PFAS-forbindelser. Nogle få undersøgelser tyder på en korrelation med prostatakræft, men resultaterne er inkonsistente. Samlet er dokumentationen stærkest for testikel- og nyrekræft, men den forbliver begrænset²²⁵.

Data fra Ronneby

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

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

I undersøgelsen blev der identificeret 5.702 tilfælde af kræft. Der var ingen øget forekomst af kræft af alle årsager med en standardiseret incidensrate (SIR)²²⁶ på 1,04 for mænd og 0,89 for kvinder. Undersøgelsen viste også klart, at der ikke var en øget risiko for brystkræft eller prostatakræft. Samlet konkluderede forfatterne, at en kombination af resultaterne fra dette studie med tidligere studier styrker den overordnede evidens for en beskedent øget korrelation mellem PFAS-eksponering og nyrekræft, og muligvis også skjoldbruskkirtel- og testikelkræft efter høj eksponering for PFAS. Andre fund, der tyder på øgede risici, såsom for blære-, knogle- og bruskkræft og melanomer, fortjener yderligere undersøgelser. Disse resultater var dog uventede og bør ses med forsigtighed i betragtning af det store antal analyser²²⁷.

²²³ Hurley S, Goldberg D, Wang M, Park J-S, Petreas M, Bernstein L, Anton-Culver H, Nelson DO, Reynolds P. Breast cancer risk and serum levels of per- and poly-fluoroalkyl substances: A case-control study nested in the California Teachers Study. *Environ Health: A Global Access Science Source* 2018;17(1):83.

²²⁴ Tsai M-S, Chang S-H, Kuo W-H, Kuo C-H, Li S-Y, Wang M-Y, Chang D-Y, Lu Y-S, Huang C-S, Cheng A-L, Lin C-H, Chen P-C. A case-control study of perfluoroalkyl substances and the risk of breast cancer in Taiwanese women. *Environ Int* 2020; 142:105850.

²²⁵ Steenland K, Winquist A. PFAS and cancer. A scoping review of the epidemiologic evidence. *Environ Res* 2021;194:110690.

²²⁶ Incidensrate: antal nye sygdomstilfælde per tidsenhed

²²⁷ Li H, Hammarstrand S, Midberg B, Xu Y, Li Y, Olsson DS, Fletcher T, Jakobsson K, Andersson EM. Cancer incidence in a Swedish cohort with high exposure to perfluoroalkyl substances in drinking water. *Environ Res.* 2022 Mar;204(Pt C):112217.

5. Helbredseffekter hos gravide, ammende og børn

5.1 Graviditetsudløst forhøjet blodtryk/præeklampsi

ATSDRs vurdering:

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

Selvom der blev fundet forskellige resultater i fire undersøgelser af meget eksponerede beboere i lokalsamfundet nær DuPonts PFOA-fabrik i West Virginia, fandt den metodologisk stærkeste undersøgelse²²⁸ signifikante stigninger i odds ratio (OR) for selvrapporteret graviditetsudløst forhøjet blodtryk hos kvinder med højere PFOA-niveauer ($\geq 6,9$ ng/ml). To af de fire undersøgelser fandt en korrelation mellem øget risiko for selvrapporteret graviditetsudløst forhøjet blodtryk²²⁹ eller selvrapporteret præeklampsi²³⁰ og serum PFOS-niveauer. En undersøgelse i den generelle befolkning fandt ikke korrelationer mellem serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og øget risiko for præeklampsi²³¹.

EFSAs vurdering:

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

NASEMs vurdering:

Komiteen identificerede fem nylige undersøgelser med sandsynligvis lav risiko for bias, der alle undersøgte for PFAS og præeklampsi. De fire kohortestudier^{232, 233, 234, 235} understøttede konklusionerne fra de autoritative reviews (C-8 Science Panel, ATSDR, EPA og OECD), at der er en begrænset dokumentation for tilstande med forhøjet blodtryk under graviditeten. Et case-control-studie af præeklampsi og PFAS målt i mors serum inddeler PFAS i kvartiler; kvinderne i de højeste kvartiler havde ingen signifikant øget risiko for at udvikle præeklampsi sammenlignet med kvinderne i den laveste kvartil i justerede analyser²³⁶. Komiteen konkluderer, at i betragtning af at undersøgelserne viste en tendens til en korrelation mellem PFAS og tilstande med forhøjet blodtryk under graviditeten finder den, at der er begrænset dokumentation for en korrelation.

²²⁸ Darrow LA, Stein CR, Steenland K. Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect* 2013;121(10):1207-13.

²²⁹ Darrow LA, Stein CR, Steenland K. Serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate concentrations in relation to birth outcomes in the Mid-Ohio Valley, 2005-2010. *Environ Health Perspect* 2013;121(10):1207-13.

²³⁰ Stein CR, Savitz, DA, Dougan M. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 2009 Oct 1;170(7):837-46.

²³¹ Starling AP, Engel SM, Richardson DB et al. Perfluoroalkyl substances during pregnancy and validated preeclampsia among nulliparous women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2014 Apr 1;179(7):824-33.

²³² Birukov A, Andersen LB, Andersen MS, Nielsen JH, F. Nielsen F, Kyhl HB, Jorgensen JS, Grandjean P, Dechend PR, Jensen TK. 2021. Exposure to perfluoroalkyl substances and blood pressure in pregnancy among 1436 women from the Odense Child Cohort. *Environ Int* 2021; 151:106442.

²³³ Borghese MM, Walker M, Helewa ME, Fraser WD, Arbuckle TE. Association of perfluoroalkyl substances with gestational hypertension and preeclampsia in the MIREC study. *Environ Int* 2020; 141:105789.

²³⁴ Huang R, Chen Q, Zhang L, Luo K, Chen L, Zhao S, L. Feng L, Zhang J. Prenatal exposure to perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and the risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Environ Health: A Global Access Science Source* 2019; 18(1):5.

²³⁵ Wikstrom S, Lindh CH, Shu H, Bornehag C-G. Early pregnancy serum levels of perfluoroalkyl substances and risk of preeclampsia in Swedish women. *Scientific Reports* 2019;9(1):9179.

²³⁶ Rylander L, Lindh CH, Hansson SR, Broberg K, Källén K. Per- and polyfluoroalkyl substances in early pregnancy and risk for preeclampsia: A case-control study in southern Sweden. *Toxics* 2020;8(2):43.

Review fra 2021 om graviditetsudløst forhøjet blodtryk og præeklamsi

Forfatterne gennemgår 9 studier, der har undersøgt korrelationer mellem eksponering for 10 forskellige PFAS og udvikling af forhøjet blodtryk under graviditeten og præeklamsi. De konkluderer, at selvom der ikke er konsistente fund på tværs af alle studier er der nogen evidens, der peger på korrelationer med seks PFAS-forbindelser, herunder PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. PFOS var signifikant korreleret med risiko for udvikling af disse tilstande i tre ud af otte studier. For PFHxS var det tilfældet i to ud af syv studier og for PFNA i to ud af seks studier²³⁷.

5.2 Svangerskabsdiabetes (Gestational diabetes (GDM))

ATSDRs vurdering:

I et prospektivt studie fandt man en korrelation mellem serum PFOA målt inden graviditeten og øget risiko for GDM²³⁸, mens to andre studier ikke fandt korrelationer mellem serum PFOA og øget risiko for diabetes eller nedsat glukosetolerance^{239, 240}. Hertil kom, at en anden undersøgelse observerede en invers korrelation mellem blodsukker og serum PFOA hos gravide kvinder²⁴¹. I en undersøgelse fra

Odense Børnekoorte fandt man ikke korrelationer mellem serum PFOA og fastebloodsukker, fasteinsulin, HOMA-IR²⁴² eller blodsukkerniveauer i glukosetolerancetests hos gravide kvinder^{243, 1}.

Der blev ikke observeret ændringer i risiko for GDM ved eksponering for PFOS i tre undersøgelser i den generelle befolkning²⁴⁴, og der blev ikke fundet korrelationer mellem PFOS og blodsukkerniveauer og glukosetolerance eller andre relaterede parametre hos gravide kvinder²⁴⁵.

Andre undersøgelser i den generelle befolkning har ikke fundet en korrelation mellem serum PFHxS og risiko for GDM²⁴⁶, og et studie har fundet inverse korrelationer mellem henholdsvis serum PFHx og serum PFNA og blodsukkerniveauer hos gravide kvinder²⁴⁷.

EFSAs vurdering:

Undersøgelser af PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS tyder ikke på korrelationer med svangerskabsdiabetes.

²³⁷ Erinc A, Davis MB, Padmanabhan V, Langen E, Goodrich JM. Considering environmental exposures to per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) as risk factors for hypertensive disorders of pregnancy. *Environ Res* 2021; 197:111113.

²³⁸ Zhang C, Sundaram R, Maisog J, Calafat AM, Barr DB, Louis GMB. A prospective study of prepregnancy serum concentrations of perfluorochemicals and the risk of gestational diabetes. *Fertil Steril* 2015 Jan;103(1): 184-92.

²³⁹ Shapiro GD, Dodds L, Arbuckle TE et al. Exposure to organophosphorus and organochlorine pesticides, perfluoroalkyl substances, and polychlorinated biphenyls in pregnancy and the association with impaired glucose tolerance and gestational diabetes mellitus: The MIREC Study. *Environ Res* 2016 May;147:71-81

²⁴⁰ Wang H, Yang J, Du H, Xu L, Liu S, Yi J, Qian X, Chen Y, Jiang Q, He G. Perfluoroalkyl substances, glucose homeostasis, and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: A repeat measurement-based prospective study. *Environ Int* 2018; 114:12-20.

²⁴¹ Starling AP, Adgate JL, Hamman RF, Kechris K, Calafat AM, Ye X, Dabelea D. Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study *Environ Health Perspect* 2017 Jun 26;125(6):067016.

²⁴² HOMA-indekset er et mål, der tjener til at vurdere insulinresistens (HOMA-IR) og aktiviteten i bugspytkirtlen (HOMA-BETA). HOMA-indekset bestemmes ved hjælp af matematiske formler, der er relateret til blodsukkerniveauet og insuliniveauet.

²⁴³ Jensen RC, Glintborg D, Timmermann CAG, Nielsen F, Kyhl HB, Andersen HR, Grandjean P, Jensen TK, Andersen M. Perfluoroalkyl substances and glycemic status in pregnant Danish women: The Odense Child Cohort. *Environ Int* 2018; 116:101-107.

¹ Hos gravide med høj risiko for GDM var en 2 gange øgning i PFHxS koncentrationen signifikant korreleret med øget fastebloodsukker, fasteinsulin og HOMA-IR.

²⁴⁴ Som ref. 238-240 Zang, Shapiro, Wang

²⁴⁵ Som ref. 239-241 Shapiro, Wnng, Starling

²⁴⁶ Som ref. 239. Shapiro.

²⁴⁷ Som ref. 241 Starling

NASEMs vurdering:

ATSDR gennemgik dokumentationen for en korrelation mellem PFAS og svangerskabsdiabetes og konkluderede, at gennemgangen ikke tydede på en korrelation. Komiteen identificerede fire nyere undersøgelser, der så på betydningen af PFAS for svangerskabsdiabetes. Disse undersøgelser havde forskellige designs, herunder case-control-, kohorte- og nested case-control-studier^{248, 249, 250, 251} og viste inkonsistente resultater. Komiteen konkluderede, at i betragtning af de inkonsistente effekter, der er rapporteret, er dokumentationen ikke tilstrækkelig til at fastslå en korrelation.

Review fra 2021 om diabetes, forhøjet blodsukker og insulinresistens

Forfatterne lokaliserede 39 publikationer, hvoraf 11 studier rapporterede resultater om korrelationer mellem svangerskabsdiabetes og serum PFAS. I 10 af disse undersøgelser fandt man korrelationer mellem PFAS og GDM eller glukosetolerance under graviditeten, og forfatterne konkluderer samlet, at blandt disse studier er der nogen dokumentation for en positiv korrelation mellem PFAS og svangerskabsdiabetes²⁵².

5.3 Graviditetsudfald

ATSDRs vurdering:

Graviditetsudfald omfatter spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsel og gestationsalder (et fosters aktuelle alder). Generelt finder de epidemiologiske undersøgelser ikke korrelationer mellem negative graviditetsudfald og eksponering for PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS. En dansk undersøgelse fandt en korrelation mellem mors serum PFNA-niveau og øget risiko for spontan abort²⁵³.

5.4 Fødselsudfald

ATSDRs vurdering:

Fødselsudfald omfatter fødselsvægt, længde, hoved-, bryst- og abdominalomfang, lav fødselsvægt (<2.500g), "small for gestational age", misdannelser og kønsratio. Nogle epidemiologiske undersøgelser har fundet korrelationer mellem mors eksponering for PFOA og PFOS og nedsat fødselsvægt. Meta-analyser af disse data har vist korrelationer mellem 1 ng/ml stigning i mors PFOA- og PFOS-værdier i serum og henholdsvis 11²⁵⁴ og 19 g²⁵⁵ og 1²⁵⁶ og 5 g²⁵⁷ nedsættelse af fødselsvægten.

²⁴⁸ Preston EV, Rifas-Shiman SL, Hivert M-F, Zota AR, Sagiv SK, Calafa AMT, Oken E, James-Todd T. Associations of per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) with glucose tolerance during pregnancy in Project Viva. *J Clin Endocrinol Metab* 2020a; 105(8):e2864–e2876.

²⁴⁹ Rahman ML, Zhang C, Smarr MM, Lee S, Honda M, Kannan K, Tekola-Ayele F, Buck Louis M. Persistent organic pollutants and gestational diabetes: A multi-center prospective cohort study of healthy US women. *Environ Int* 2019; 124:249–258.

²⁵⁰ Wang H, Yang J, Du H, Xu L, Liu S, Yi J, Qian X, Chen Y, Jiang Q, He G. Perfluoroalkyl substances, glucose homeostasis, and gestational diabetes mellitus in Chinese pregnant women: A repeat measurement-based prospective study. *Environ Int* 2018; 114:12–20.

²⁵¹ Xu H, Zhou Q, Zhang J, Chen X, Zhao H, Lu H, Ma B, Wang Z, Wu C, Ying C, Xiong Y, Zhou Z, Li X. Exposure to elevated per- and polyfluoroalkyl substances in early pregnancy is related to increased risk of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study in Shanghai, China. *Environ Int* 2020a; 143:105952.

²⁵² Margolis R, Sant KE. Associations between Exposures to Perfluoroalkyl Substances and Diabetes, Hyperglycemia, or Insulin Resistance: A Scoping Review. *J Xenobiot* 2021; 11(3), 115–129.

²⁵³ Jensen TK, Andersen LB, Kyhl HB, Nielsen F, Christesen HT, Grandjean P. Association between perfluorinated compound exposure and miscarriage in Danish pregnant women. *PLoS One* 2015;10(4):e0123496.

²⁵⁴ Steenland K, Barry V, Savitz D. Serum Perfluorooctanoic Acid and Birthweight: An Updated Meta-analysis With Bias Analysis. *Meta-Analysis Epidemiology* 2018;29(6):765–776.

²⁵⁵ Johnson PI, Sutton P, Atchley DS, Koustaas E, Lam J, Sen S, Robinson KA, Axelrad DA, Woodruff TJ. The Navigation Guide - evidence-based medicine meets environmental health: systematic review of human evidence for PFOA effects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1028–39.

²⁵⁶ Negri E, Metruccio F, Guercio V, Tosti L, Benfenati E, Bonzi R, La Vecchia C, Moretto A. Exposure to PFOA and PFOS and fetal growth: a critical merging of toxicological and epidemiological data. *Crit Rev Toxicol* 2017;47(6):482–508

²⁵⁷ Verner M-A, Loccisano AE, Morken N-H et al. Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK). *Environ Health Perspect* 2015;123(12):1317–24.

De fleste studier har ikke fundet korrelationer mellem mors serum PFOA eller PFOS og risiko for lav fødselsvægt hos børn, typisk defineret som <2500 g. Tilsvarende har de fleste studier ikke fundet øget risiko for "small for gestational age" børn. Ved brug af samlede data fra europæiske fødselskohorter fandtes ikke en korrelation mellem PFOA i navlestrengsblod og risiko for "small for gestational age"²⁵⁸ børn. For PFOS fandtes en invers korrelation²⁵⁹.

Seks studier i den generelle befolkning har fundet inverse korrelationer mellem mors serum PFOA og fødselslængde, abdominalomfang og ponderalindex (forholdet mellem fødselsvægt og fødselslængde), men langt de fleste studier har ikke fundet disse korrelationer. To studier rapporterede inverse korrelationer mellem ponderalindex og PFOS i navlestrengsblod²⁶⁰ eller i serum fra mor²⁶¹, mens flere andre studier ikke fandt denne effekt. To studier har rapporteret en korrelation mellem små nedsættelser i hovedomfang og henholdsvis mors serum PFOS²⁶² og PFOS i navlestrengsblod²⁶³, hvor flere andre studier ikke har rapporteret en korrelation. Mange studier har ikke vist korrelationer mellem mors serum PFOS og fødselslængde. To studier, der har undersøgt leptin²⁶⁴ og adiponektin²⁶⁵

hos nyfødte^{266,267} og et studie, der har undersøgt overvægt²⁶⁸, har ikke fundet korrelationer med mors serum PFOA-niveauer. For PFOS fandtes ingen korrelation mellem mors serumværdier og ændringer i leptinniveauer²⁶⁹ eller forekomst af overvægt hos nyfødte²⁷⁰. For adiponektinniveauer viste de to studier forskellige resultater, med ingen ændring i ref. 266²⁷¹ og en korrelation i ref. 267²⁷².

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

Et mindre antal studier har undersøgt mulige korrelationer mellem mors eksponering for PFOA og risiko for medfødte misdannelser. I en undersøgelse af deltagere i C8 Health Study fandtes ingen øget risiko for misdannelser af hjerne, mavetarmkanal, nyrer, øjne, arme og ben, kønsorganer eller hjerte²⁷³. Et enkelt studie fandt en korrelation mellem mors serum PFOS og en øget risiko for medfødt cerebral parese²⁷⁴ hos piger, men ikke hos drenge. Der fandtes ikke korrelationer mellem mors serum PFHxS eller serum PFNA og risiko for medfødt cerebral parese²⁷⁵.

²⁵⁸ small for gestational age= lille barn i forhold til svangerskabets længde

²⁵⁹ Govarts E, Iszatt N, Trnovec T et al. Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals and risk of being born small for gestational age: Pooled analysis of seven European birth cohorts. *Environ Int* 2018 Jun;115:267-278.

²⁶⁰ Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LI, Goldman LR. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007;115(11):1670-6.

²⁶¹ Alkhalawi E, Kasper-Sonnenberg M, Wilhelm M, Völkel W, Wittsiepe J. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) and anthropometric measures in the first year of life: Results from the Duisburg Birth Cohort. *J Toxicol Environ Health A* 2016; 79(22-23):1041-1049.

²⁶² Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LI, Goldman LR. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007;115(11):1670-6

²⁶³ Chen M-H, Ha E-H, Wen T-W, Su Y-N, Lien G-W, CChen C-Y, Chen P-C, Hsieh W-S. Perfluorinated compounds in umbilical cord blood and adverse birth outcomes. *PLoS One* 2012;7(8):e42474.

²⁶⁴ Leptin: Hormon, der produceres i fedtvæv.

²⁶⁵ Adiponektin; Hormon, der produceres i fedtvæv.

²⁶⁶ Ashley-Martin J, Dodds L, Arbuckle TE et al. Maternal Concentrations of Perfluoroalkyl Substances and Fetal Markers of Metabolic Function and Birth Weight. *Am J Epidemiol* 2017 Feb 1;185(3):185-193.

²⁶⁷ Minatoya M, Itoh S, Miyashita C, Araki A, Sasaki S, Miura R, Goudarzi H, Iwasaki Y, Kishi R. Association of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances with cord blood adipokines and birth size: The Hokkaido Study on environment and children's health. *Environ Res* 2017Jul; 156:175-182.

²⁶⁸ Starling AP, Adgate JI, Hamman RF, Kechris K, Calafat AM, Ye X, Dabelea D. Perfluoroalkyl Substances during Pregnancy and Offspring Weight and Adiposity at Birth: Examining Mediation by Maternal Fasting Glucose in the Healthy Start Study. *Environ Health Perspect* 2017 ;125(6):067016.

²⁶⁹ Som ref. 266-267 Ashley-Martin og Minatoya

²⁷⁰ Som ref. 268. Starling.

²⁷¹ Som ref. 266 Ashley-Martin ..

²⁷² Som ref. 267. Minatoya

²⁷³ Stein CH, Savitz D, Elston B, Thorpe PG, Gilboa SM. Perfluorooctanoate exposure and major birth defects. *Reprod Toxicol* 2014 Aug;47:15-20.

²⁷⁴ Cerebral parese= handicap forårsaget af en hjerneskade hos fosteret eller i den tidlige barndom

²⁷⁵ Liew Z, Ritz B, Bonefeld-Jørgensen EC, Henriksen TB, Nohr EA, Bech BH, Fei C, Bossi R, von Ehrenstein OS, Streja E, Uldall P, Olsen J. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and the risk of congenital cerebral palsy in children. *Am J Epidemiol* 2014;180(6):574-81.

EFSAs vurdering:

Epidemiologiske undersøgelser giver utilstrækkelig dokumentation for korrelationer mellem eksponering for PFOA, PFOS eller andre undersøgte PFAS og spontan abort. Set under et blev der ikke observeret konsistente korrelationer i de epidemiologiske undersøgelser mellem for tidlig fødsel og eksponering for PFOS og PFOA eller for andre PFAS-forbindelser.

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

NASEMs vurdering:

Komiteen identificerede adskillige undersøgelser med lav eller sandsynligvis lav risiko for bias, der undersøgte forholdet mellem eksponering for PFAS og fødselsvægt^{276,277,278,279, 280,281,282}. Det anføres, at størrelsen og præcisionen af estimaterne af effekter af eksponering for PFAS på fødselsvægten varierede på tværs af og inden for undersøgelserne, men at retningen af effekten var konsistent. Samlet set styrkede disse undersøgelser komiteens vurdering af, at der er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og en lille reduktion i fødselsvægt.

Review og metaanalyse fra 2021 om graviditets- og fødselsudfald

Forfatterne lokaliserede 29 studier, der var publiceret mellem 2007 og 2020 og omfattede 19 kohortestudier og 10 case-control-studier. Det anføres, at analysen indikerer, at der er en korrelation mellem eksponering for PFOS under graviditeten og en lineær stigning i risikoen for for tidlig fødsel, og at der måske er korrelationer mellem eksponering for PFNA og PFOA og en ikke-lineær stigning i risiko for for tidlig fødsel.

Endvidere, at der muligvis er korrelationer mellem eksponering for PFAS under graviditeten og spontan abort og præeklamsi, men stort set fandtes der ikke signifikante korrelationer mellem eksponering for PFAS under graviditeten og negative fødselsudfald som svangerskabsdiabetes, graviditetsudløst forhøjet blodtryk, lav fødselsvægt og "small/large for gestational age". Individuelle studier har vist korrelation mellem eksponering for PFDA og "small for gestational age" og mellem PFOS og PFOA og væksthæmning i livmoderen. Forfatterne konkluderer ud fra den foreliggende viden, at en vurdering af betydningen af de fleste PFAS for folkesundheden forudsætter yderligere undersøgelser, og at der kræves større studier fra flere områder for at opnå mere definitive resultater vedrørende effekter af eksponering for PFAS på sygdomsrisiko hos mor og barn²⁸³.

²⁷⁶ Buck Louis GM, Zhai S, Smarr MM, Grewal J, Zhang C, Grantz KL, Hinkle SN, Sundaram R, Lee S, Honda M, J. Oh, Kannan K. Endocrine disruptors and neonatal anthropometry. NICHD Fetal Growth Studies—Singletons. *Environ Int* 2018 119:515–526.

²⁷⁷ Chu C, Zhou Y, Li Q-Q, Bloom, MS Lin S, Yu Y-J, Chen D, Yu H-Y, Hu L-W, Yang B-Y, Zeng X-W, Dong G-H. Are perfluorooctane sulfonate alternatives safer? New insights from a birth cohort study. *Environ Int* 2020; 135:105365

²⁷⁸ Gao K, Zhuang T, Liu X, Fu J, Zhang J, Fu J, Wang L, Zhang A, Liang Y, Song M, Jiang G. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs) and association between the placental transfer efficiencies and dissociation constant of serum proteins-PFAS complexes. *Environ Sci Technol* 2019;53(1):6529–6538.

²⁷⁹ Kashino I, Sasaki S, Okada E, Matsuura H, Goudarzi H, Miyashita C, Okada E, Ito YM, Araki A, Kishi. R. Prenatal exposure to 11 perfluoroalkyl substances and fetal growth: A large-scale, prospective birth cohort study. *Environ Int* 2020; 136:105355.

²⁸⁰ Marks KJ, Cutler AJ, Jeddy Z, Northstone K, Kato K, and Hartman TJ. Maternal serum concentrations of perfluoroalkyl substances and birth size in British boys. *Int J Hyg Environ Health* 2019;222(5):889–895.

²⁸¹ Wikstrom S, Lin P-I, Lindh CH, Shu H, Bornehag C-G. Maternal serum levels of perfluoroalkyl substances in early pregnancy and offspring birth weight. *Pediatr Res* 2020;87(6):1093–1099.

²⁸² Workman CE, Becker AB, Azad MB, Moraes TJ, Mandhane PJ, Turvey SE, Subbarao P, Brook JR, Sears MR, Wong CS. Associations between concentrations of perfluoroalkyl substances in human plasma and maternal, infant, and home characteristics in Winnipeg, Canada. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)* 2019; 249:758–766.

²⁸³ Gao X, Ni W, Zhu S, Wu Y, Cui Y, Ma J, Liu Y, Qiao J, Ye Y, Yang P, Liu C, Zeng F. Per- and polyfluoroalkyl substances exposure during pregnancy and adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res* 2021 Oct; 201:111632.

Data fra Ronneby

I et studie af spædbørn (n=30.360) født i Blekinge i årene 1995-2013 var formålet at undersøge, om der var en korrelation mellem eksponering for PFAS under graviditeten og fødselsvægt. For deltagere fra Ronneby blev eksponeringen for PFAS bestemt som mors eksponering gennem en 5-årig periode inden barnets fødsel. Spædbørnene blev kategoriseret som højt eksponerede for PFAS, hvis mor havde været eksponeret for forurennet drikkevand i mindst et år af de fem år inden barnets fødsel, og som lavt eksponerede, hvis mor havde boet i Ronneby, men uden at være eksponeret for forurennet drikkevand. Referencegruppen bestod af deltagere fra Blekinge Amt, der ikke var eksponeret for forurennet drikkevand.

Data for fødselsvægt fra det Svenske Medicinske Fødselsregister blev sammenlignet i de tre grupper, hvor der kun sås statistisk signifikante forskelle i fødselsvægt mellem børn i referencegruppen og børn fra Ronneby, der var født efter år 2005. Drengene fra gruppen af højt eksponerede børn fra Ronneby, født efter 2005, havde en lavere gennemsnitlig fødselsvægt end børn fra referencegruppen (-54 g, 95 % CI -97;-11). Blandt piger født efter 2005 havde højt eksponerede børn fra Ronneby en højere gennemsnitlig fødselsvægt end børn fra referencegruppen (47 g, 95 % CI 4; 90), der sås ingen forskelle mellem lavt eksponerede børn fra Ronneby og børn fra referencegruppen.

Forfatterne konkluderer, at studiet viser, at høj eksponering for PFAS kan påvirke fødselsvægten på kønsspecifik vis. De store forskelle i eksponering taget i betragtning er der tale om relativt små effekter sammenlignet med andre undersøgelser af fødselsvægt. Det indebærer, at høj eksponering for PFAS kan have mindre indflydelse på fødselsvægten²⁸⁴.

5.5 PFAS og varighed af ammeperioden

ATSDRs vurdering:

Tre studier undersøgte en mulig korrelation mellem mors PFOA-niveauer og varigheden af ammeperioden. I to undersøgelser^{285,286} fandt man en korrelation mellem øget risiko for amning ≤ 3 eller 6 måneder og mors PFOA-niveauer, mens en tredje undersøgelse viste en invers korrelation mellem mors PFOA-niveauer og varigheden af amning og

længden af tid, hvor kvinderne udelukkende ammede²⁸⁷. Ref. 285²⁸⁸ rapporterede, at korrelationerne kun fandtes blandt flergangsfødende, mens ref. 287²⁸⁹ ikke fandt forskelle mellem førstegangs- og flergangsfødende. Generelt overvejede undersøgelserne ikke, om andre faktorer kan have påvirket de observerede korrelationer, herunder nedsat mælkeproduktion, utilstrækkelig støtte fra sundhedspersonale efter fødslen, brug af medicin, der ikke er foreneligt med amning, manglende ægtefælle/familiestøtte og individuelle valg.

²⁸⁴ Engström K, Axmon A, Nielsen C, Rignell-Hydbom A. High in Utero Exposure to Perfluoroalkyl Substances from Drinking Water and Birth Weight: A Cohort Study among Infants in Ronneby, Sweden. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(4): 2385;

²⁸⁵ Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Maternal concentrations of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and duration of breastfeeding. *Scand J Work Environ Health* 2010;36(5):413-21

²⁸⁶ Romano ME, Xu Y, Calafat AM, Yolton K, Chen A, Webster GM, Eliot MN, Howard VB, Lanphear BP, Braun JM. Maternal serum perfluoroalkyl substances during pregnancy and duration of breastfeeding. *Environ Res* 2016;149:239-246.

²⁸⁷ Timmermann CAG, Budtz-Jørgensen E, Skaalum Petersen MS, Weihe P, Steuerwald U, Nielsen F, Jensen TK, Grandjean P. Shorter duration of breastfeeding at elevated exposures to perfluoroalkyl substances. *Reprod Toxicol* 2017;68:164-170.

²⁸⁸ Som ref. 285. Fei.

²⁸⁹ Som ref. 287. Timmermann

NASEMS vurdering:

ATSDR anfører ikke konklusioner om effekten af eksponering for PFAS på ammeperiodens længde. Komiteen identificerede en nyere undersøgelse med sandsynligvis lav risiko for bias, der for det meste observerede nul-associationer, men også en

nedsat risiko for ophør af amning efter 3 og 6 måneder med stigende serumkoncentrationer af PFNA, PFDA og PFUnDA under graviditeten²⁹⁰. Komiteen konkluderer, at der ikke er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og varighed af ammeperioden.

Data fra Ronneby

I undersøgelsen indgik 2.374 spædbørn født mellem 1999 og 2009, hvoraf 26 % var fra husholdninger inden for det område, der var forsynet med forurenede drikkevand. Oplysninger om amning og brug af modernælkserstatning var tilgængelige på månedlig basis i løbet af barnets første år fra de lokale børnesundhedscentre og sjældnere derefter. I undersøgelsen indgik også en kontrolgruppe fra Karlshamn (n=123), hvor drikkevandet ikke var forurenede. Formålet med undersøgelsen var at vurdere risikoen for ikke at påbegynde amning og blandt dem, der påbegyndte amning, risikoen for ikke udelukkende at amme efter 3 måneder og ikke at amme overhovedet efter 6 måneder.

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

Analyserne viste, at mødre, der boede i Ronneby, havde ca. dobbelt så stor sandsynlighed som dem, der ikke boede i Ronneby, for ikke at påbegynde amning. Blandt mødre i gruppen af højt eksponerede, der påbegyndte amning, indikerede data, at der var en lavere andel blandt førstegangsfødende, der udelukkende ammede efter 3 måneder og overhovedet ammede efter 6 mdr. Blandt gruppen af lavt eksponerede var der, sammenlignet med referencegruppen, en øget risiko for ikke at amme ved 6 månedersalderen²⁹¹. I den højt eksponerede gruppe var det 5 %, der ikke påbegyndte amning mod 2 % i kontrolgruppen. I artiklen konkluderes det, at mødre, der er udsat for høje PFAS-niveauer sandsynligvis vil have gavn af en øget støtte fra sundhedspersonale til at igangsætte og vedligeholde amningen.

5.6 Hjernens udvikling

ATSDRs vurdering:

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

EFSAs vurdering:

Epidemiologiske undersøgelser giver utilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og udviklingsforstyrrelser.

NASEMs vurdering:

Komiteen opdelte litteraturen om effekter af PFAS på hjernens udvikling i undersøgelser af indlæring og adfærd og i autismspektrumforstyrrelser (ASF)²⁹².

For læring og adfærd identificerede komiteen 12 studier med lav eller muligvis lav risiko for bias, der

²⁹⁰ Rosen EM, Brantsæter AL, Carroll R, Haug L, Singer AB, S. Zhao S, Ferguson KK. Maternal plasma concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances and breastfeeding duration in the Norwegian mother and child cohort. *Environ Epidemiol* 2018; 2(3):e027.

²⁹¹ Nielsen C, Li Y, Lewandowski M, Fletcher T, Jakobsson K. Breastfeeding initiation and duration after high exposure to perfluoroalkyl substances through contaminated drinking water: A cohort study from Ronneby, Sweden. *Environ Res* 2022 May 1;207: 112206.

²⁹² Autismspektrumforstyrrelse (ASF) er en samlet betegnelse for udviklingsforstyrrelser, der er karakteriseret ved vanskeligheder ved socialt samvær og kontakt med omgivelserne.

anvendte valide psykologiske tests til at vurdere effekten af PFAS på hjernens udvikling hos børn, men anfører kun to referencer²⁹³ og²⁹⁴. Børnenes alder varierede meget på tværs af undersøgelserne, og det samme gjorde tidspunktet for eksponeringsmålingen, der blev anvendt i analyserne, hvilket gør det vanskeligt at generalisere resultaterne. Komiteen konkluderer, at dokumentationen ikke er tilstrækkelig til at fastslå en korrelation mellem eksponering for PFAS og udviklingsmæssige effekter på læring og adfærd, overvejende på grund af uensartethed i både de målte effekter og de observerede resultater. For ASFs vedkommende identificerede komiteen fire studier med lav eller sandsynligvis lav risiko for bias, der undersøgte betydningen af eksponering for PFAS^{295,296,297,298}. Komiteen konkluderede, at dokumentationen ikke er tilstrækkelig til at fastslå en korrelation mellem eksponering for PFAS og ASF, hovedsageligt på grund af inkonsistente effekter på tværs af undersøgelserne.

En metaanalyse fra 2020 af PFAS og ADHD hos børn

Forfatterne baserede analysen på ni europæiske populationsstudier og afgrænsede deltagerne til levendefødte singletons²⁹⁹ med data for PFOS og/eller PFOA, målt enten i mors plasma eller serum eller i brystmælk samt oplysninger om en ADHD-diagnose eller ADHD-symptomer. Forfatterne konkluderede, at undersøgelsen ikke viste korrelationer mellem eksponering for PFOS og PFOA tidligt i livet og øget forekomst af ADHD blandt de næsten 5.000 børn, der indgik i analysen. Dog tydede stratificering³⁰⁰ på, at der måske er korrelationer mellem eksponering for PFAS og øget forekomst af ADHD hos piger, hos enebørn og hos børn af lavtuddannede mødre, hvilket berettiger til yderligere udforskning³⁰¹.

Data fra Ronneby

I Sverige screener børnesundhedstjenesten børns sproglige udvikling ved flere lejligheder i de tidlige barndomsår. Forskergruppen bag Ronnebyundersøgelserne har nyligt offentliggjort en undersøgelse af den sproglige udvikling, baseret på en årgang af alle børn i Blekinge født i perioden 1998-2013 (n=11.895) med registeroplysninger om henvisning fra børnesundhedsplejen til logopædisk undersøgelse og diagnose efter undersøgelse.

I undersøgelsen fandt man en øget risiko for mistænkt (HR 1,20) og bekræftet (HR 1,13) sproglig forsinkelse (udviklingsprogsforstyrrelse) blandt børn, hvis mødre blev udsat for PFAS-forurennet vand i Ronneby i en 5-årig periode før barnets fødsel. Stigningen i risiko var mest udtalt blandt piger.ⁱ

²⁹³ Høyer, BB, Bonde JP, Tøttenborg SS, Ramlau-Hansen CH, Lindh C, Pedersen HS, Toft G. 2018. Exposure to perfluoroalkyl substances during pregnancy and child behaviour at 5 to 9 years of age. *Horm Behav* 2018 ;101:105–112.

²⁹⁴ Niu J, Liang H, Tian Y, Yuan W, Xiao H, Hu H, Sun X, Song X, Wen S, Yang L, Ren Y, Miao M. Prenatal plasma concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and neuropsychological development in children at four years of age. *Environ Health* 2019;18(1):53.

²⁹⁵ Long M, Ghisari M, Kjeldsen L, Wielsoe M, Norgaard-Pedersen B, Mortensen EL, Abdallah MW, Bonefeld-Jorgensen EC. Autism spectrum disorders, endocrine disrupting compounds, and heavy metals in amniotic fluid: A case-control study. *Molecular Autism* 2019; 10: 1.

²⁹⁶ Lyall K, Yau VM, Hansen R, Kharrazi M, Yoshida CK, Calafat AM, Windham G, Croen LA. Prenatal maternal serum concentrations of per- and polyfluoroalkyl substances in association with autism spectrum disorder and intellectual disability. *Environ Health Perspect* 2018;126(1):017001.

²⁹⁷ Oh J, Bennett DH, Calafat AM, Tancredi D, Roa DL, Schmidt RJ, Hertz-Picciotto I, Shin H-M. Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances in association with autism spectrum disorder in the MARBLES study. *Environ Int* 2021;147: 106328.

²⁹⁸ Shin H-M, Bennett DH, Calafat AM, Tancredi D, Hertz-Picciotto I. Modeled prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances in association with child autism spectrum disorder: A case-control study. *Environ Res* 2020; 186: 109514..

²⁹⁹ Singleton; en mængde med kun ét element. Her i betydningen fødsel af et barn.

³⁰⁰ Stratificering; en statistisk metode til indsamling af stikprøver
³⁰¹ Forns J, Verner M-A, Iszatt N et al. Early Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and ADHD: A Meta-Analysis of Nine European Population-Based Studies. *Environ Health Perspect* 2020;128(5):57002.

ⁱ Stübner C, Ebel M, Jakobsson K, Gillberg C, Nielsen C, Miniscalco C. Developmental language disorders in preschool children after high exposure to perfluoroalkyl substances from contaminated drinking water in Ronneby, Sweden. *Environ Epidemiol* 2023 Feb; 7(1): e233.

5.7 Udvikling af forplantningssystemet

ATSDRs vurdering:

Studier, der undersøger mulige korrelationer mellem PFAS og ændringer i udviklingen af forplantningssystemet har undersøgt hormonniveauer i navlestrengsblod, hormonniveauer hos børn og unge, anogenitalafstand³⁰², medfødte misdannelser af forplantningsorganer og alder for pubertetens indtræden hos drenge og piger.

Med undtagelse af inhibin³⁰³ blev der ikke fundet korrelationer mellem mors PFOA-niveauer i serum og niveauer af kønshormoner i navlestrengsblod. Inhibin i navlestrengsblod var korreleret med mors PFOA-niveauer i serum hos spædbørn af hankøn, men ikke hos spædbørn af hunkøn³⁰⁴. Samme forfatter rapporterede korrelationer mellem mors PFOS-værdier og ændringer i hormonniveauer i navlestrengsblod, især østradiol³⁰⁵ hos drengebørn³⁰⁶, testosteron:østradiol ratio hos drengebørn (invers korrelation), progesteronniveauer³⁰⁷ hos drengebørn og pigebørn, prolaktinniveauer³⁰⁸ hos pigebørn og inhibinniveauer hos drengebørn³⁰⁹.

Hos 6-9-årige drenge og piger, der deltog i det amerikanske C8 Health Study, blev der hos drenge observeret inverse korrelationer mellem henholdsvis PFOA- og PFOS-niveauer og testosteronniveau. Der blev ikke fundet korrelationer med østradiol eller insulinlignende væksthormon 1. Hos piger blev der fundet en invers korrelation med insulinlignende væksthormon 1-niveauer³¹⁰, og ingen korrelationer med østradiol- eller testosteronniveauer³¹¹. For både drenge og piger blev der fundet en invers korrelation mellem PFNA-niveauer og insulinlignende væksthormon 1. I en anden undersøgelse fandt man ingen korrelationer mellem mors serum PFOA og PFHxS og anogenitalafstand hos drenge og piger og ingen korrelation mellem mors PFOS-niveau i serum og anogenitalafstand hos drenge, men en invers korrelation hos piger³¹². To studier fandt ikke korrelationer mellem mors eksponering for PFOA eller PFOS og øget risiko for kryptorkisme^{313,314,315}, og et studie fandt ikke en korrelation mellem mors eksponering for PFOS og øget risiko for hypospadi^{316,317}.

³⁰² Anogenital afstand: Afstanden mellem endetarmsåbning og kønsorganer, i daglig tale mellemkødet.

³⁰³ Inhibin er et proteinstof, der hæmmer hypofysens afgivelse af follikelstimulerende hormon, FSH, som har betydning for ægmodning hos kvinden og sæddannedelse hos manden.

³⁰⁴ Itoh S, Araki A, Mitsui T, Miyashita C, Goudarzi H, Sasaki S, Cho K, Nakazawa H, Iwasaki Y, Shinohara N, Nonomura K, Kishi R. Association of perfluoroalkyl substances exposure in utero with reproductive hormone levels in cord blood in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Environ Int*;2016; 94:51-59.

³⁰⁵ Østradiol: Et af hormonerne i gruppen af østrogener- kvindeligt kønshormon

³⁰⁶ Testosteron: Det mandlige kønshormon

³⁰⁷ Progesteron: Et hormon, der sammen med østrogener har betydning for udvikling af pigers pubertet, for menstruationscyklus og for en normal graviditet.

³⁰⁸ Prolaktin: Et hormon, der har betydning for dannelse af modermælken.

³⁰⁹ Som ref. 304. Itoh.

³¹⁰ Insulinlignende væksthormon 1: Et proinsulin-lignende hormon, som er det aktive væksthormon.

³¹¹ Lopez-Espinosa M-J, Mondal D, Armstrong BG, Eskenazi B, Fletcher T. Perfluoroalkyl Substances, Sex Hormones, and Insulin-like Growth Factor-1 at 6-9 Years of Age: A Cross-Sectional Analysis within the C8 Health Project. *Environ Health Perspect* 2016;124(8):1269-75.

³¹² Lind DV, Priskorn L, Lassen TH, Nielsen F, Kyhl HB, Kristensen DM, Christensen HT, Jørgensen JS, Grandjean P, Jensen TK. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and anogenital distance at 3 months of age in a Danish mother-child cohort. *Reprod Toxicol* 2017; 68:200-206.

³¹³ Jensen DV, Christensen J, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Main KM, Toppari J, Veje CW, Andersson A-M, Nielsen F, Grandjean P, Jensen TK. No association between exposure to perfluorinated compounds and congenital cryptorchidism: a nested case-control study among 215 boys from Denmark and Finland. *Reproduction* 2014;147(4):411-7

³¹⁴ Toft G, Jönsson BA, Bonde JP, Nørgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Cohen A, Lindh CH, Ivell R, Anand-Ivell R, Lindhard MS. Perfluorooctane Sulfonate Concentrations in Amniotic Fluid, Biomarkers of Fetal Leydig Cell Function, and Cryptorchidism and Hypospadias in Danish Boys (1980-1996). *Environ Health Perspect* 2016;124(1):151-6.

³¹⁵ Kryptorkisme: testiklerne er ikke på plads i pungen ved fødslen.

³¹⁶ Som ref. 314. Toft

³¹⁷ Hypospadi: urinrøret udmunder på undersiden af penis, pungen eller i mellemkødet bag pungen

I det amerikanske C8 Health Study fandtes der korrelationer mellem niveauer af serum PFOA og forsinket første menstruation hos piger i alderen 8-18 år. Serum PFOA-niveauer i 2., 3. og 4. kvartil var korreleret med henholdsvis 142, 163 og 130 dages forsinkelse i første menstruations indtræden³¹⁸. En forskergruppe undersøgte, ved brug af en Monte Carlo PBPK-model, om korrelationen mellem serum PFOA og forsinkelsen skyldtes omvendt kausalitet. Modellen simulerede plasma PFAS-niveauer i en hypotetisk population af hunkøn i alderen 2 til 20 år. I modellen indgik fysiologiske parametre og tidspunkter for vækstspurt og første menstruations indtræden. Her fandt man, at hurtig vækst omkring tidspunktet for menstruationens start kan bidrage til den tilsyneladende korrelation mellem PFOA og forsinket tidspunkt for første menstruations indtræden. I den PBPK-simulerede undersøgelse var forsinkelsen 48 dage for 4. kvartil³¹⁹.

En forsinkelse blev også observeret i en undersøgelse i den generelle befolkning, hvor 162 dages forsinkelse blev estimeret hos døtre af kvinder med serum PFOA-niveauer i 3. tertiel, men ikke med PFOS³²⁰. En anden undersøgelse i den generelle befolkning fandt ikke korrelationer mellem mors serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og tidligere alder for første menstruations indtræden³²¹.

Ovenstående C8 Health Study, der er den eneste tilgængelige undersøgelse om alder for pubertets indtræden hos drenge, fandt ikke en korrelation med serum PFOA, men med serum PFOS. Hos drenge med serum PFOS-værdier i 3. og 4. kvartil var forsinkelserne henholdsvis 131 og 190 dage³²². Det bemærkes, at forskellige biomarkører for eksponering og den mulige eksponering for høje niveauer af PFOA i C8 Health Study gør det vanskeligt at sammenligne resultaterne af disse tre undersøgelser.

NASEMs vurdering:

Komiteen anfører, at de autoritative reviews endnu ikke har fundet korrelationer mellem eksponering for PFAS og udvikling af kønsorganerne. Den identificerede ét studie, der undersøgte eksponering for PFAS og hypospadi og kryptorkisme³²³ og to studier^{324,325}, der undersøgte PFAS og målinger af anogenitalafstand. Komiteen konkluderer, at dokumentationen samlet set ikke er tilstrækkelig til at fastlægge en korrelation mellem eksponering for PFAS og udvikling af de ydre kønsorganer, overvejende fordi effekterne er inkonsistente på tværs af undersøgelserne.

³¹⁸ Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhartiya K, Mondal D, Ducatman A, Leonardi G. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol* 2011;45(19): 8160-6.

³¹⁹ Wu H, Yoon M, Verner MA, Xue J, Luo M, Andersen ME, Longnecker MP, Clewell HJ 3rd. Can the observed association between serum perfluoroalkyl substances and delayed menarche be explained on the basis of puberty-related changes in physiology and pharmacokinetics? *Environ Int* 2015; 82:61-8.

³²⁰ Kristensen SL, Ramlau-Hansen CH, Ernst E, Olsen SF, Bonde JP, Vested A, Halldorsson TI, Becher G, Haug LS, Toft G. Long-term effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl substances on female reproduction. *Hum Reprod* 2013;28(12):3337-48.

³²¹ Christensen KY, Maisonet M, Rubin C, Holmes A, Calafat AM, Kato K, Flanders WD, Heron J, McGeehin MA, Marcus M. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals during pregnancy is not associated with offspring age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Int.* 2011;37(1):129-35.

³²² Som ref. 318. Lopez-Espinosa

³²³ Anand-Ivell R, Cohen A, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BAG, Bonde JP, Hougaard DM, Lindh CH, Toft G, Lindhard MS, Ivell R. Amniotic fluid INSL3 measured during the critical time window in human pregnancy relates to cryptorchidism, hypospadias, and phthalate load: A large case-control study. *Frontiers in Physiology* 2018; 9:406.

³²⁴ Arbuckle TE, MacPherson S, Foster WG, Sathyanarayana S, Fisher M, Monnier P, Lanphear B, Muckle G, Fraser WD. Prenatal perfluoroalkyl substances and newborn anogenital distance in a Canadian cohort. *Reprod Toxicol* 2020; 94:31-39.

³²⁵ Tian Y, Liang H, Miao M, Yang F, Ji H, Cao W, Liu X, Zhang X, Chen A, Xiao H, Hu H, Yuan W. 2019. Maternal plasma concentrations of perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances during pregnancy and anogenital distance in male infants. *Human Reproduction (Oxford, England)* 2019; 34(7):1356-1368.

5.8 Vækst, lipidstatus, diabetes og blodtryk

1. Vækst

ATSDRs vurdering

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

PFOA

Epidemiologiske undersøgelser af mors serum PFOA og spædbørns vækst fra 1 til 12 måneders alderen har vist forskellige resultater. En undersøgelse fandt en invers korrelation mellem mors serum PFOA og kropsvægt og BMI hos spædbørn af hankøn ved 5 og 12 måneders alderen; men ingen korrelationer hos spædbørn af hunkøn³²⁶. Andre undersøgelser af spædbørn under 19 måneder fandt ikke korrelationer mellem mors serum PFOA^{327,328} eller PFOA fra navlestrengsblod^{329,330} og vægt, længde, hovedomfang eller BMI. En undersøgelse af børn mellem 2 og 8 år³³¹ fandt en korrelation mellem ændringer i BMI-score og mors PFOA-niveauer; dog var der ingen stigning i risikoen for at blive overvægtig. I endnu en undersøgelse af små børn (medianalder 3,2 år) fandt man en korrelation

mellem mors PFOA og taljemål³³²; når børnene blev opdelt efter køn, blev korrelationen kun fundet hos drenge. Hos ældre børn (medianalder 7,7 år) fandt man ikke denne korrelation. Andre undersøgelser af børn (2-11 år) observerede ingen korrelationer mellem mors PFOA eller PFOA i navlestrengsblod og vækst i barndommen³³³, og risiko for at blive overvægtig^{334,335,336,337}, taljemål³³⁸, BMI^{339,340,341,342}, kropsfedt³⁴³ eller risiko for at have et talje-til-højde-forhold på $>0,5$ ³⁴⁴. I en undersøgelse af børn i alderen 8-10 år blev der ikke fundet korrelationer mellem plasma PFOA-niveauer og markører for fedt (BMI, hudfoldtykkelse, taljemål, adiponectin-niveauer og leptinniveauer³⁴⁵). Tilsvarende blev der ikke fundet korrelationer i en undersøgelse af børn i World Trade Center Health Registry mellem serum PFOA og risiko for overvægt³⁴⁶. Derimod fandt man

³²⁶ Andersen CS, Fei C, Gamborg M, et al. Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometric measures in infancy. *Am J Epidemiol* 2010;172(11):1230-1237

³²⁷ Alkhalawi E, Kasper-Sonnenberg M, Wilhelm M, et al. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) and anthropometric measures in the first year of life: Results from the Duisburg Birth Cohort. *J Toxicol Environ Health A* 2016;79(22-23):1041-1049.

³²⁸ Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk in children from the Spanish INMA birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2017b;125(9):097018.

³²⁹ Cao W, Liu X, Liu X, et al. Perfluoroalkyl substances in umbilical cord serum and gestational and postnatal growth in a Chinese birth cohort. *Environ Int* 2018;116:197-205.

³³⁰ de Cock M, de Boer MR, Lamoree M, et al. First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors - a Dutch prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(7):7001-7021. 10.3390/ijerph110707001.

³³¹ Braun JM, Chen A, Romano ME, et al. Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age: The HOME study. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2016a; 24(1):231-237.

³³² Mora AM, Oken E, Rifas-Shiman SL, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and adiposity in early and mid-childhood. *Environ Health Perspect* 2017;125(3):467-473.

³³³ Wang Y, Adgent M, Su PH, et al. 2016. Prenatal exposure to perfluorocarboxylic acids (PFCAs) and fetal and postnatal growth in the Taiwan maternal and infant cohort study. *Environ Health Perspect* 2016;10.1289/ehp.1509998.

³³⁴ Andersen CS, Fei C, Gamborg M, et al. Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometry at 7 years of age. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):921-927.

³³⁵ Braun JM, Chen A, Romano ME, et al. Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age: The HOME study. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2016a; 24(1):231-237.

³³⁶ Høyer BB, Ramlau-Hansen CH, Vrijheid M, et al. Anthropometry in 5- to 9-year-old Greenlandic and Ukrainian children in relation to prenatal exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environ Health Perspect* 2015b;123(8):841-846.

³³⁷ Som ref. 332 Mora.

³³⁸ Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk in children from the Spanish INMA birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2017b;125(9):097018

³³⁹ Hartman TJ, Calafat AM, Holmes AK, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and body fatness in girls. *Childhood obesity (Print)* 2017;13(3):222-230.

³⁴⁰ Karlén M, Grandjean P, Weihe P, et al. Early-life exposures to persistent organic pollutants in relation to overweight in preschool children. *Reprod Toxicol* 2017; 68: 145-153..

³⁴¹ Som ref. 338. Manzano-Salgado .

³⁴² Som ref. 332 Mora

³⁴³ Som ref. 339. Hartman.

³⁴⁴ Som ref. 336. Høyer.

³⁴⁵ Timmermann CA, Rossing LI, Grøntved A, et al. Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):E608-614..

³⁴⁶ Koshy TT, Attina TM, Ghassabian A, et al. Serum perfluoroalkyl substances and cardiometabolic consequences in adolescents exposed to the World Trade Center disaster and a matched comparison group. *Environ Int* 2017;109:128-13.

i en undersøgelse af 5-årige børn en invers korrelation mellem barnets serum-PFOA-niveauer og BMI-score, men ingen korrelation med risikoen for overvægt³⁴⁷.

PFOS

Epidemiologiske studier har undersøgt mulige korrelationer mellem mors serum PFOS-niveauer og kropsvægt, højde og BMI hos spædbørn og børn. I en undersøgelse fandt man inverse korrelationer mellem mors PFOS-niveauer og kropsvægt og BMI hos 12 måneder gamle spædbørn af hankøn, men fandt ingen korrelationer hos spædbørn af hunkøn i 12 mdr. alderen eller hos spædbørn af begge køn i 5 mdr. alderen. Der var tale om en mindre effekt på kropsvægten hos drengene: 9 g pr. 1 ng/ml stigning i mors serum-PFOS-niveau³⁴⁸. I andre undersøgelser er der ikke fundet korrelationer mellem mors PFOS eller PFOS i navlestrengsblod og kropsvægt, længde eller hovedomkreds hos spædbørn <2 år^{349,350,351}. En undersøgelse³⁵² observerede en invers korrelation mellem mors serum PFOS og kropsfedme hos 9-årige piger, men ingen korrelationer med total kropsfedme eller BMI. I en anden undersøgelse³⁵³ fandt man korrelationer mellem mors PFOS-niveauer og BMI og risiko for overvægt ved 18 måneders alderen, men ikke ved 5-årsalderen. End-

videre viste et studie, at i en alder af 20 måneder vejede piger, hvis mødre havde serum-PFOS-niveauer i 3. tercil, 438 g mere end piger, hvis mødre havde serum-PFOS-niveauer i 1. tercil³⁵⁴. Studier i børn^{355,356,357,358,359,360} har ikke vist korrelationer mellem mors PFOS-niveauer og BMI, taljemål og/eller risiko for overvægt. I en undersøgelse af børn i alderen 8-10 år³⁶¹ sås ingen korrelationer mellem plasma PFOS og BMI, hudfoldtykkelse, taljemål, adiponectin-niveauer og leptin-niveauer. Tilsvarende viste en undersøgelse af 5-årige børn ingen korrelationer mellem børnenes serum PFOS-niveauer og BMI-score eller risiko for overvægt³⁶².

³⁴⁷ Som ref.340. Karlsen

³⁴⁸ Andersen CS, Fei C, Gamborg M, et al. Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometric measures in infancy. *Am J Epidemiol* 2010;172(11):1230-1237.

³⁴⁹ Alkhalawi E, Kasper-Sonnenberg M, Wilhelm M, et al. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) and anthropometric measures in the first year of life: Results from the Duisburg Birth Cohort. *J Toxicol Environ Health A* 2016;79(22-23):1041-1049.

³⁵⁰ Cao W, Liu X, Liu X, et al. Perfluoroalkyl substances in umbilical cord serum and gestational and postnatal growth in a Chinese birth cohort. *Environ Int* 2018; 116:197-205.

³⁵¹ Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk in children from the Spanish INMA birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2017b;125(9):097018

³⁵² Hartman TJ, Calafat AM, Holmes AK, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and body fatness in girls. *Child-hood obesity (Print)* 2017;13(3):222-230

³⁵³ Karlsen M, Grandjean P, Weihe P, et al. Early-life exposures to persistent organic pollutants in relation to overweight in preschool children. *Reprod Toxicol* 2017; 68:145-153

³⁵⁴ Maisonet M, Terrell ML, McGeehin MA, et al. Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *Environ Health Perspect* 2012;120(10):1432-1437.

³⁵⁵ Andersen CS, Fei C, Gamborg M, et al. Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometry at 7 years of age. *Am J Epidemiol* 2013;178(6):921-927.

³⁵⁶ Braun JM, Chen A, Romano ME, et al. Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age: The HOME study. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2016a; 24(1):231-237.

³⁵⁷ Høyer BB, Ramlau-Hansen CH, Vrijheid M, et al. Anthropometry in 5- to 9-year-old Greenlandic and Ukrainian children in relation to prenatal exposure to perfluorinated alkyl substances. *Environ Health Perspect* 2015b;123(8):841-846.

³⁵⁸ Koshy TT, Attina TM, Ghassabian A, et al. Serum perfluoroalkyl substances and cardiometabolic consequences in adolescents exposed to the World Trade Center disaster and a matched comparison group. *Environ Int* 2017; 109:128-13

³⁵⁹ Som ref. 351 Manzano-Salgado

³⁶⁰ Mora AM, Oken E, Rifas-Shiman SL, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and adiposity in early and mid-childhood. *Environ Health Perspect* 2017;125(3):467-473.

³⁶¹ Timmermann CA, Rossing LI, Grøntved A, et al. 2014. Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):E608-614.

³⁶² Som ref.353. Karlsen.

PFHxS

Ni studier har set på betydning af eksponering for PFHxS før fødslen og vækst i barndommen og fandt ingen korrelationer mellem mors PFHxS-niveauer og kropsvægt hos spædbørn <2 år^{363,364,365,366}, kropsfedt eller BMI ved 9-årsalderen³⁶⁷, BMI eller taljemål ved 3 eller 7 år, ændringer i BMI-score mellem 2 og 8 år³⁶⁸, BMI ved 18 måneder eller 5-års alderen³⁶⁹, BMI ved 4 eller 7 år³⁷⁰, eller risiko for overvægt i barndommen^{371,372,373}. Tilsvarende blev der ikke fundet korrelationer mellem serum-PFHxS-niveauer hos 5-årige børn og deres BMI-score eller risiko for overvægt³⁷⁴ eller mellem serum PFHxS og risiko for overvægt hos børn i World Trade Center Health Registry³⁷⁵. En undersøgelse³⁷⁶ fandt ingen korrelationer mellem mors PFHxS-niveauer og spædbarnets kropsvægt eller længde ved 1, 4, 6 eller 12 mdr. dog viste langtidsanalyser af vækst under denne periode en invers korrelation med kropsvægt og en korrelation med længde.

PFNA

Adskillige undersøgelser har undersøgt betydningen af mors serum-PFNA-niveauer og vækst i barndommen. Disse undersøgelser fandt ikke korrelationer mellem mors PFNA-niveauer og vækst i barndommen^{377,378}, BMI^{379,380,381,382,383}, kropsfedt³⁸⁴ eller risiko for overvægt^{385,386,387}. Ved anvendelse af serum-PFNA-niveauer hos 5-årige børn fandt man en invers korrelation med BMI, men ikke med risiko for overvægt³⁸⁸. En undersøgelse blandt børn fra World Trade Center Health Registry observerede ingen korrelationer mellem serum PFNA og risikoen for at være overvægtig³⁸⁹.

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

³⁶³ Som ref. 349. Alkhalawi

³⁶⁴ Som ref.350. Cao

³⁶⁵ Som ref.354. Maisonet.

³⁶⁶ Som ref. 351. Manzano-Salgado

³⁶⁷ Som ref.352 Hartman

³⁶⁸ Braun JM, Chen A, Romano ME, et al. Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age: The HOME study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*2016a; 24(1):231-237

³⁶⁹ Karlsen M, Grandjean P, Weihe P, et al. Early-life exposures to persistent organic pollutants in relation to overweight in preschool children. *Reprod Toxicol* 2017;68: 145-153

³⁷⁰ Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa MJ, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and cardiometabolic risk in children from the Spanish INMA birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2017b;125(9):097018

³⁷¹ Braun JM, Chen A, Romano ME, et al. Prenatal perfluoroalkyl substance exposure and child adiposity at 8 years of age: The HOME study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*2016a; 24(1):231-237.

³⁷² Som ref. 369 Karlsen

³⁷³ Mora AM, Oken E, Rifas-Shiman SL, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and adiposity in early and mid-childhood. *Environ Health Perspect* 2017;125(3):467-473

³⁷⁴ Som ref. 369 Karlsen

³⁷⁵ Koshy TT, Attina TM, Ghassabian A, et al. Serum perfluoroalkyl substances and cardiometabolic consequences in adolescents exposed to the World Trade Center disaster and a matched comparison group. *Environ Int* 2017; 109:128-13.

³⁷⁶ Alkhalawi E, Kasper-Sonnenberg M, Wilhelm M, et al. Perfluoroalkyl acids (PFAAs) and anthropometric measures in the first year of life: Results from the Duisburg Birth Cohort. *J Toxicol Environ Health A* 2016;79(22-23):1041-1049.

³⁷⁷ Cao W, Liu X, Liu X, et al. Perfluoroalkyl substances in umbilical cord serum and gestational and postnatal growth in a Chinese birth cohort. *Environ Int* 2018; 116:197-205

³⁷⁸ Wang Y, Adgent M, Su PH, et al. Prenatal exposure to perfluoro-carboxylic acids (PFCAs) and fetal and postnatal growth in the Taiwan maternal and infant cohort study. *Environ Health Perspect* 2016;10.1289/ehp.1509998.

³⁷⁹ Som ref. 371 Braun

³⁸⁰ Hartman TJ, Calafat AM, Holmes AK, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and body fatness in girls. *Child-hood obesity (Print)* 2017;13(3):222-230

³⁸¹ Som ref. 369 Karlsen

³⁸² Som ref. 370 Manzano-Salgado

³⁸³ Som ref. 373 Mora

³⁸⁴ Hartman TJ, Calafat AM, Holmes AK, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and body fatness in girls. *Child-hood obesity (Print)* 2017;13(3):222-230

³⁸⁵ Som ref. 371 Braun

³⁸⁶ Som ref. 369 Karlsen

³⁸⁷ Som ref. 373 Mora

³⁸⁸ Som ref. 369 Karlsen

³⁸⁹ Som ref. 375 Koshy

EFSA's vurdering

Epidemiologiske undersøgelser giver utilstrækkelig dokumentation for korrelationer mellem eksponering for PFAS og vækst op til 2 år efter fødslen og vækst i barndommen.

NASEM's vurdering:

Komiteen identificerede adskillige studier, der undersøgte effekten af eksponering for PFAS på fedme, hvoraf tre, der blev vurderet til at have en absolut lav risiko for bias, omhandlede eksponering før fødslen.

En undersøgelse fra 2020³⁹⁰, som stort set opdaterer Shoaff et al.'s undersøgelse fra 2018³⁹¹, bestemte eksponering for PFOA, PFOS og PFHxS i 16. graviditetsuge og ved fødslen og målte vægt og længde eller højde og beregnede børns BMI på flere tidspunkter fra 4. uger til 12 årsalderen. Resultaterne tydede på nogen påvirkning på BMI af PFOA, men ikke af PFOS og PFHxS. En prospektiv fødselskohortundersøgelse³⁹² målte 10 PFAS i navlestrengsblod og forekomst af overvægt hos børn ved 5 årsalderen. Forfatterne observerede ingen korrelationer for de PFAS-forbindelser, der indgår i NASEM's rapport, men observerede, at blandt piger med eksponering for PFBS var der en signifikant korrelation med taljemål og talje-til-højde-forhold. Komiteen konkluderede, at dokumentationen for en korrelation mellem eksponering for PFAS og forhøjet BMI eller fedme er utilstrækkelig, både for voksne og børn, selvom det er et område, der er værd at undersøge i fremtidige studier.

Review og metaanalyse fra 2021 om prænatal eksponering for svært nedbrydelige organiske forureninger og overvægt hos børn.

I analysen, hvor forfatterne fokuserede på PFOS og PFOA, indgik 19 prospektive studier og 2 case-control-studier. Antallet af deltagere i studierne varierede fra 285 til 1915 med bred variation i eksponeringsniveauer. De gennemsnitlige koncentrationer af PFOS i serum eller plasma hos mødrene lå mellem 2,2 ng/ml og 33,8 ng/ml og mellem 1,0 ng/ml og 5,6 ng/ml for PFOAs vedkommende. De gennemsnitlige koncentrationer i navlestrengsplasma lå mellem 1,6 ng/ml og 5,7 ng/ml for PFOS og 0,87 ng/ml og 6,74 ng/ml for PFOA.

Metaanalyserne fandt ingen korrelationer mellem eksponering for PFOS og PFOA før fødslen og BMI og vægtøgning i spædbarnsalderen. For børn i alderen 2-9 år fandt man ingen korrelationer med BMI og taljemål.

Resultaterne for andre indikatorer for overvægt såsom fedtmasse er inkonklusive og undersøgt i et meget lille antal studier. Den eneste undersøgelse med ældre deltagere med en gennemsnitlig alder på 20 år rapporterede korrelationer mellem eksponering for PFOA før fødslen og BMI og taljemål, men kun hos piger.

Forfatterne konkluderer, at der er utilstrækkelig dokumentation til at konkludere, at eksponering for PFOS og PFOA før fødslen medfører overvægt hos børn³⁹³.

³⁹⁰ Braun JM, Eliot M, Papandonatos GD, Buckley JP, Cecil KM, Kalkwarf HJ, Chen A, Eaton CB, Kelsey K, Lanphear KB, Yoltan K. Gestational perfluoroalkyl substance exposure and body mass index trajectories over the first 12 years of life. *Int J Obes* (2005) 2021;45(1):25–35

³⁹¹ Shoaff J, Papandonatos GD, Calafat AM, Chen A, Lanphear BP, Ehrlich S, Kelsey KT, Braun JM. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: Infant birth weight and early life growth. *Environ Epidemiol* (Philadelphia, PA) 2018;2(2):e101.

³⁹² Chen Q, Zhang X, Zhao Y, Lu W, Wu J, Zhao S, Zhang J, Huang L. Prenatal exposure to perfluorobutanesulfonic acid and childhood adiposity: A prospective birth cohort study in Shanghai, China. *Chemosphere* 2019;226:17–23.

³⁹³ Stratakis N, Rock S, La Merrill MA, Saez M, Robinson O, Fecht D, Vrijheid M, Valvi D, Conti DV, McConnell R, Chatzi VL. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and childhood obesity: A systematic review and meta-analysis of human studies. *Obes Rev* 2021; e13383.

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

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

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

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

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

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

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

Forfatterne konkluderer, at den nuværende epidemiologiske dokumentation for det meste har tydet på, at eksponering for PFAS før fødslen kan påvirke fosterets vækst og øge fedme i barndommen, selvom data for effekter af tidlige eksponeringer for PFAS på vækst i barndommen eller på pubertetsudvikling fortsat er begrænsede og inkonsistente³⁹⁴.

2. Lipidstatus

ATSDRs vurdering

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

I C8 Health Study af mere end 12.000 børn i alderen 1-11,9 år og unge i alderen 12-17,9 år med et gennemsnitligt serum PFOA-niveau på henholdsvis 32,6 ng/ml og 26,3 ng/ml fandt man korrelationer mellem serum PFOA og totalcholesterol, LDL-cholesterol og triglycerid. Der fandtes desuden korrelationer mellem serum PFOS-niveauer og totalcholesterol, LDL-cholesterol og HDL-cholesterol, hvor de gennemsnitlige værdier for serum PFOS var 20,7 ng/ml og 19,3 ng/ml for henholdsvis børn og unge³⁹⁵.

³⁹⁴ Lee YJ, Jung HW, Kim HY, Choi Y-J, Lee YA. Early-Life Exposure to Per- and Poly-Fluorinated Alkyl Substances and Growth, Adiposity, and Puberty in Children: A Systematic Review. *Front Endocrinol*, 09 September 2021

³⁹⁵ Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, Steenland K, Savitz DA, Fletcher T, Ducatman AM. Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project. *Arch Pediatr Adolesc Med*.2010 Sep;164(9):860-9

I et studie af 8-10 år gamle børn med en median serum PFOA-værdi på 9,3 ng/ml fandt man en korrelation mellem serum PFOA og triglyceridniveau blandt overvægtige børn, men ikke blandt børn med normal vægt. Desuden fandt man en korrelation mellem serum PFOS og triglycerid, men kun blandt overvægtige børn³⁹⁶.

I et studie af unge 12-18-årige deltagere i NHANES med et gennemsnitligt PFOA-niveau i serum på 4,2 ng/ml fandt man korrelationer mellem serum PFOA og total kolesterol og LDL-kolesterol, men ikke med HDL-kolesterol og triglycerid. Man fandt endvidere en korrelation mellem serum PFOS og LDL-kolesterol³⁹⁷.

Korrelationer mellem serum PFOA og total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerid, men ikke med HDL-kolesterol, er også observeret i et studie af taiwanesiske unge i alderen 12-15 år med en median PFOA-værdi på 9,3 ng/ml. Endvidere fandt man korrelationer mellem serum PFOS og total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerid, men ingen korrelationer mellem serum PFHxS og total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol eller triglycerid³⁹⁸.

I et studie fandt man korrelationer mellem mors PFOA-niveau og total kolesterol og LDL-kolesterol hos 7 og 15 år gamle piger, men ingen korrelationer hos piger, hvis mødres PFOA-niveauer befandt sig i 2. eller 3. tertil. Der fandtes ingen korrelationer med HDL-kolesterol eller triglycerid. For de 15-årige fandt man inverse korrelationer mellem mors serum PFOS og total kolesterol og LDL-kolesterol, men ikke hos de 7-årige³⁹⁹.

Endnu et studie af unge fra World Trade Center Health Registry fandt korrelationer mellem serum PFOA-niveauer og total kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerid, men ingen korrelation med HDL-kolesterol. Endvidere fandt man korrelationer mellem serum PFOS og total kolesterol, LDL-kolesterol og HDL-kolesterol. Endelig blev der rapporteret korrelationer mellem serum PFHxS og total kolesterol og LDL-kolesterol, men ikke med HDL-kolesterol eller triglycerid⁴⁰⁰.

I et studie blandt 4-årige spanske børn fandt man ingen korrelationer mellem mors serum PFOA eller PFOS og total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol og triglycerid hos børnene. Man fandt en korrelation mellem mors serum PFHxS og triglycerid hos børnene, men ikke med total kolesterol, LDL-kolesterol eller HDL-kolesterol⁴⁰¹.

3. Diabetes og blodtryk

ATSDRs vurdering;

Diabetes

Enkelte studier af børn har ikke fundet korrelationer mellem serum PFOA, PFOS, PFHxS og blodsukker, insulin. HOMA-IR og/ eller HOMA-beta, se f.eks^{402,403}.

Blodtryk

Der er ikke vist en korrelation mellem serum PFOS og risiko for forhøjet blodtryk hos unge mennesker, der deltog i NHANES⁴⁰⁴, og heller ikke korrelation mellem mors serum PFOS, PFHxS og PFNA og blodtryk hos børn i alderen 4 og 7 år⁴⁰⁵.

³⁹⁶ Timmermann CAG, Rossing LI, Grøntved A, Ried-Larsen M, Dalgård C. Adiposity and glycemic control in children exposed to perfluorinated compounds. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):E608-14.

³⁹⁷ Geiger SD, Xiao J, Ducatman A, Frisbee S, Innes K, Shankar A. The association between PFOA, PFOS and serum lipid levels in adolescents. *Chemosphere* 2014;98:78-83

³⁹⁸ Zeng X-W, Qian Z, Emo B, Vaughn M, Bao J, Qin X-D, Zhu Yu, Li J, Lee YL, Dong G-H. Association of polyfluoroalkyl chemical exposure with serum lipids in children. *Sci Total Environ* 2015;15:512-513:364-370.

³⁹⁹ Maisonet M, Näyhä S, Lawlor DA, Marcus M. Prenatal exposures to perfluoroalkyl acids and serum lipids at ages 7 and 15 in females. *Environ Int* 2015; 82:49-60.

⁴⁰⁰ Koshy TT, Attina TM, Ghassabian A, et al. Serum perfluoroalkyl substances and cardiometabolic consequences in adolescents exposed to the World Trade Center disaster and a matched comparison group *Environ Int* 2017 Dec;109:128-135.

⁴⁰¹ Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa M-J, et al. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Cardiometabolic Risk in Children from the Spanish INMA Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2017b Sep 20;125(9): 097018.

⁴⁰² Fleisch AF, Rifas-Shiman SL, Mora AM, Calafat AM, Ye X, Luttmann-Gibson H, Gillman MW, Oken E, Sagiv, SK Early-Life Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Childhood Metabolic function. *Environ Health Perspect.* 2017 Mar;125(3):481-487

⁴⁰³ Som ref.400 Koshy

⁴⁰⁴ Geiger SD, Xiao J, Shankar A. No association between perfluoroalkyl chemicals and hypertension in children. *Integr Blood Press Control* 2014; 7: 1-7.

⁴⁰⁵ Manzano-Salgado CB, Casas M, Lopez-Espinosa M-J et al. Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances and Cardiometabolic Risk in Children from the Spanish INMA Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2017. Sep 20;125(9):097018.

5.9 Luftvejene

NASEMs vurdering:

Komiteen anfører, at autoritative reviews som ATSDR, EFSA og EPA endnu ikke har draget konklusioner om eksponering for PFAS og effekter på luftvejene. Komiteen identificerede syv nyere undersøgelser hos børn, der vurderede korrelationer mellem eksponering for PFAS og luftvejssymptomer.

Tre studier med sandsynligvis lav risiko for bias undersøgte korrelationer mellem PFAS og lungefunktion hos børn^{406,407,408}; resultaterne var forskellige i de tre undersøgelser. Flere undersøgelser har set på eksponering for PFAS og betydning for astma og luftvejssymptomer som hoste og hvæsen; med forskellige resultater både mellem og inden for studierne^{409,410,411,412,413}. Samlet konkluderes det, at de tilgængelige undersøgelser ikke giver tilstrækkelig dokumentation for korrelationer mellem eksponering for PFAS og luftvejslidelser hos børn.

⁴⁰⁶ Agier L, Basagana X, Maitre L et al. Early-life exposome and lung function in children in Europe: An analysis of data from the longitudinal, population-based HELIX cohort. *The Lancet Planetary Health* 2019;3(2):e81-e92.

⁴⁰⁷ Kung Y-P, Lin C-C, Chen M-H, Tsai M-S, Hsieh W-S, Chen P-C. 2021. Intrauterine exposure to per- and polyfluoroalkyl substances may harm children's lung function development. *Environ Res* 2021 192:110178.

⁴⁰⁸ Manzano-Salgado CB, Granum B, Lopez-Espinosa M-J et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances, immune-related outcomes, and lung function in children from a Spanish birth cohort study. *International J Hyg Environ Health* 2019, 222(6):945-954.

⁴⁰⁹ Ait Bamai Y, Goudarzi H, Araki A, Okada E, Kashino I, Miyashita C, Kishi R. Effect of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies and common infectious diseases in children up to age 7 years: The Hokkaido study on environment and children's health. *Environ Int* 2020; 143: 105979.

⁴¹⁰ Beck IH, Timmermann CAG, Nielsen F, Schoeters G, Johnk C, Kyhl HB, Host A, Jensen TK. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and asthma in 5-year-old children in the Odense Child Cohort. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2019;18(1):97.

⁴¹¹ Impinen A, Longnecker MP, Nygaard UC, London SJ, Ferguson KK, Haug LS, Granum B. Maternal levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) during pregnancy and childhood allergy and asthma related outcomes and infections in the Norwegian Mother and Child (MoBa) cohort. *Environ Internat* 2019; 124:462-472.

⁴¹² Kvaalem HE, Nygaard UC, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Haug LS, Granum B. Perfluoroalkyl substances, airways infections, allergy and asthma related health outcomes— Implications of gender, exposure period and study design. *Environ Int* 2020; 134:105259.

⁴¹³ Som ref. 408 Manzano-Salgado

5.10 Immunsystemet

ATSDRs vurdering:

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

Sygdomsresistens

En undersøgelse fandt korrelationer mellem mors serum PFOA, men ikke med PFOS, og antallet af episoder med almindelig forkølelse, andre luftvejsinfektioner og mave-tarm-infektioner med opkastning eller diarré hos 3-årige børn⁴¹⁴. En anden undersøgelse fandt en korrelation mellem mors serum PFOA og risikoen for at have et større antal dage med højere feber end gennemsnittet⁴¹⁵. En tredje undersøgelse af børn fra fødslen til 10 års alderen fandt korrelationer mellem en øget risiko for infektioner i de nedre luftveje og PFOA og PFOS i navlestrengsblod samt mellem PFOS i navlestrengsblod og antal forkølelser fra 0-2 år⁴¹⁶. Andre undersøgelser har ikke fundet korrelationer mellem mors serum PFOA og PFOS og mellemø-

⁴¹⁴ Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Løvik M, Nygaard UC. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol*. Oct-Dec 2013;10(4):373-9.

⁴¹⁵ Dalsager L, Christensen N, Husby S, Kyhl H, Nielsen F, Høst A, Grandjean G, Jensen TK. Association between prenatal exposure to perfluorinated compounds and symptoms of infections at age 1-4 years among 359 children in the Odense Child Cohort. *Environ Int* 2016 Nov;6:58-64.

⁴¹⁶ Impinen A, Nygaard UC, Carlsen KCL, Mowinckel P, Carlsen KH, Haug LS, Granum B. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy and asthma-related health outcomes in childhood. *Environ Res* 2018 Jan;160:518-523.

rebetændelse hos 1,5-3-årige børn⁴¹⁷, mellem mors serum PFOA og PFOS og risiko for hospitalsindlæggelse for infektionssygdomme hos små børn⁴¹⁸, mellem mors serum PFOA og PFOS og risiko for antal dage med hoste, næseflåd, diarré eller opkastning⁴¹⁹, mellem PFOA i navlestrengsblod og antal almindelige forkølelser fra 0 til 2 år⁴²⁰.

Antistofrespons på vacciner

En række prospektive studier undersøgt antistofrespons mod stivkrampe- og difterivacciner hos børn i alderen 5, 7 og 13-årsalderen. Man fandt en invers korrelation mellem niveauet af difteriantistof i 7 og 13-års alderen og serum PFOA i 5 og 7-årsalderen og i 13-årsalderen. Endvidere en korrelation mellem stigning i serum PFOA ved 5-årsalderen, men ikke i 7-årsalderen, og fald i niveauet af stivkrampeantistof i 7-årsalderen, men ikke en korrelation mellem niveau af stivkrampeantistof og serum PFOA i 7- eller 13-års alderen. Ved 7-års alderen var der en signifikant korrelation mellem niveauet af difteriantistof og serum PFOS i 5 og 7-årsalderen. Der blev observeret inverse korrelationer mellem stivkrampeantistof hos 5 og 7-årige børn og serum PFHxS i 5 eller 7-årsalderen, men der var ingen korrelationer mellem serum PFHxS ved 7 eller 13-årsalderen og stivkrampeantistof ved 13-års alderen. Der er vist en signifikant invers korrelation mellem difteriantistof i 5-årsalderen og serum PFNA i 5-årsalderen, men ikke for antistofniveau i 13-års alderen og serum PFNA i 7 eller 13-årsalderen. I studier af sammenligninger mellem mors serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og niveauer af stivkrampeantistof eller difteriantistof hos børn er der ikke fundet korrelationer^{421,422,423}.

⁴¹⁷ Som ref. 414 Granum

⁴¹⁸ Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. *Environ Res* 2010 Nov;110(8):773-7.

⁴¹⁹ Som 415 Dalsager

⁴²⁰ Som 416 Impinen

⁴²¹ Grandjean P, Andersen EW, Budtz-Jørgensen E, Nielsen F, Mølbak K, Weihe P, Heilmann C. Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 2012 Jan 25;307(4):391-7.

⁴²² Grandjean P, Heilmann C, Weihe P, Nielsen F, Mogensen UB, Budtz-Jørgensen E. Serum Vaccine Antibody Concentrations in Adolescents Exposed to Perfluorinated Compounds. *Environ Health Perspect* 2017 Jul 26;125(7):077018.

⁴²³ Mogensen UB, Grandjean P, Heilmann C, Nielsen F, Weihe P, Budtz-Jørgensen E. Structural equation modeling of immunotoxicity associated with exposure to perfluorinated alkylates. *Environ Health* 2015 Jun 514:47.

En undersøgelse blandt 3-årige børn fandt inverse korrelationer mellem antistof mod røde hunde og mors serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, målt ved fødslen, men ingen korrelationer med stivkrampe- eller hæmophilus influenza type B antistoffer^{424,425}.

En undersøgelse blandt unge fandt inverse korrelationer mellem nylige målinger af serum PFOS og antistoffer mod fåresyge og røde hunde, men ikke med antistof mod mæslinger. Der var også en invers korrelation mellem serum PFHxS og antistof mod røde hunde, men ikke antistoffer mod mæslinger eller fåresyge. Tilsvarende er der ikke fundet korrelationer mellem nylige målinger af serum PFNA og antistoffer mod fåresyge, mæslinger og røde hunde hos unge⁴²⁶.

Overfølsomhedssygdomme

Få undersøgelser af øget risiko for udvikling af astma og modstridende resultater gør, at der er begrænset dokumentation for korrelationer med PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS, og der er ikke vist korrelationer med eksem, atopisk dermatitis eller fødevareallergi / sensibilisering. Der er ikke observeret korrelationer mellem mors serum PFOA og astmasymptomer eller hvæsende vejrtrækning hos 3-årige børn⁴²⁷, 5-9-årige børn⁴²⁸ eller 1-10-årige børn⁴²⁹ eller mellem aktuelle PFOA-værdier i serum og astma hos unge⁴³⁰. Der blev ikke fundet korrelationer mellem mors serum PFOA og eksem hos 3-årige børn eller hos børn i alderen 5-9 år^{431,432}.

⁴²⁴ Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Løvik M, Nygaard UC. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol*. Oct-Dec 2013;10(4):373-9

⁴²⁵ En bakterie, der kan medføre hjernehindebetændelse

⁴²⁶ Stein CR, McGovern KI, Pajak AM, Maglione PJ, Wolff MS. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and indicators of immune function in children aged 12-19 y: National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatr Res* 2016 Feb;79(2):348-57.

⁴²⁷ Som ref. 424 Granum

⁴²⁸ Smit LAM, Lenters V, Høyer BB, Lindh CH, Pedersen HS, Liermontova I, Jönsson BAG, Piersma AH, Bonde JP, Toft G, Vermeulen R, Heederik D. Prenatal exposure to environmental chemical contaminants and asthma and eczema in school-age children. *Allergy* 2015;70(6):653-60.

⁴²⁹ Impinen A, Nygaard UC, Lødrup Carlsen KC, Mowinckel P, Carlsen KH, Haug LS, Granum B. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood. *Environ Res* 2018 160:518-523.

⁴³⁰ Som ref. 426 Stein

⁴³¹ Som ref. 424 Granum

⁴³² Som ref.428 Smit.

Tilsvarende blev der ikke fundet korrelation mellem PFOA i navlestrengsblod og atopisk dermatitis hos børn på 2 år⁴³³.

Der er ikke observeret korrelationer mellem mors PFOS-niveauer og risiko for en astmadiagnose hos 3-årige børn⁴³⁴, mellem PFOS i navlestrengsblod og astmadiagnose, nuværende astma eller nogensinde at have astma hos 2-10-årige børn⁴³⁵ eller mellem mors PFOS og astmadiagnose hos unge⁴³⁶. Der er ikke fundet korrelationer mellem mors serum PFOS eller PFOS i navlesnorsblod og eksem, atopisk dermatitis, hvæsende vejrtrækning eller allergi hos børn⁴³⁷.

Der blev ikke observeret korrelationer mellem astmadiagnose, hvæsende vejrtrækning og/eller eksem eller allergiske sygdomme hos børn og mors serum PFHxS^{438,439}, og en undersøgelse af børn op til 10-års alderen fandt ikke korrelationer mellem PFNA i navlestrengsblod og nuværende astma, nogensinde astma, astmadiagnose eller hvæsende vejrtrækning⁴⁴⁰.

Der blev ikke fundet korrelationer mellem nylige målinger af serum PFOS og PFNA og fødevareallergi hos unge, men en korrelation mellem nylige målinger af serum PFHxS og øget risiko for fødevareallergi og inverse korrelationer mellem serum PFNA og fødevaresensibilisering^{441,442}.

Flere case-control-studier har fundet korrelationer

⁴³³ Wang I-J, Hsieh W-S, Chen C-Y et al. The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. *Environ Res* 2011;111(6):785-91.

⁴³⁴ Granum B, Haug LS, Namork E, Stølevik SB, Thomsen C, Aaberge IS, van Loveren H, Løvik M, Nygaard UC. Pre-natal exposure to perfluoroalkyl substances may be associated with altered vaccine antibody levels and immune-related health outcomes in early childhood. *J Immunotoxicol*. Oct-Dec 2013;10(4):373-9

⁴³⁵ Impinen A, Nygaard UC, Lødrup Carlsen KC, et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances (PFASs) associated with respiratory tract infections but not allergy- and asthma-related health outcomes in childhood. *Environ Res* 2018 160:518-523.

⁴³⁶ Stein CR, McGovern KI, Pajak AM, Maglione PJ, Wolff MS. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and indicators of immune function in children aged 12-19 y: National Health and Nutrition Examination Survey. *Pediatr Res* 2016 Feb;79(2):348-57

⁴³⁷ Som ref. 434 Granum, 433 Wang, 428 Smit, 435 Impinen,

⁴³⁸ Som ref. 434 Granum

⁴³⁹ Som ref. 428 Smit

⁴⁴⁰ Som ref. 435 Impinen

⁴⁴¹ Buser MC, Scinicariello F. Perfluoroalkyl substances and food allergies in adolescents. *Environ Int* 2016;88:74-79.

⁴⁴² Som ref. 436 Stein

⁴⁴³ Dong G-H, Tung K-Y, Tsai C-H, Liu M-M, Wang D, Liu W, Jin Y-H,

mellem nylige målinger af serum PFOA, PFNA, PFOS og PFHxS og astmadiagnose hos børn^{443,444,445}.

EFSAs vurdering:

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

NASEMs vurdering:

ATSDR konkluderede, at der er tegn på en korrelation mellem serumniveauer af PFOA, PFOS, PFHxS og nedsat antistofrespons på vacciner, og begrænset dokumentation for en korrelation med PFNA. Andre autoritative reviews (EFSA, EPA, NTP og OECD) fandt også korrelationer mellem PFAS og nedsat antistofrespons på vacciner. Tre nyere artikler fokuserer på antistofrespons tidligt i livet. En undersøgelse med sandsynligvis lav risiko for bias fandt, at immunglobulin G (IgG)-niveauer⁴⁴⁶ var lidt lavere blandt børn med højere PFAS serumniveauer⁴⁴⁷. I et andet studie med sandsynligvis lav risiko for bias så man på mæslingeantistoffer på tre tidspunkter: før første vaccination (måling af antistoffer overført fra moderen) og efter første og anden vaccination; for de fleste PFAS blev der ikke fundet stærke korrelationer med antistofniveauer. For PFOS var der en invers korrelation mellem ni-

Hsieh W-S, Lee YL, Chen P-C. Serum polyfluoroalkyl concentrations, asthma outcomes, and immunological markers in a case-control study of Taiwanese children. *Environ Health Perspect* 2013;121(4):507-13.

⁴⁴⁴ Qin X-D, Qian ZM, Dharmage SC et al., Association of perfluoroalkyl substances exposure with impaired lung function in children. *Environ Res* 2017;155:15-21.

⁴⁴⁵ Zhu Y, Qin X-D, Zeng X-W, et al. Associations of serum perfluoroalkyl acid levels with T-helper cell-specific cytokines in children: By gender and asthma status. *Sci Total Environ* 2016;559:166

⁴⁴⁶ Immunglobulin er antistoffer, der indgår i immunsystemets forsvar mod fremmede celler.

⁴⁴⁷ Huang H, Yu K, Zeng X, Chen Q, Liu Q, Zhao Y, Zhang J, Zhang X, Huang L. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and respiratory tract infections in preschool children. *Environ Res* 2020 191 110156.

⁴⁴⁸ Timmermann CAG, Jensen KJ, Nielsen F, Budtz-Jorgensen E,

veauet i blodet og antistofniveau før første vaccination hos drenge⁴⁴⁸. I en undersøgelse af antistoffer mod hånd-, fod- og mundsyge, med sandsynligvis høj risiko for bias, fandt man at 3 måneder gamle spædbørn med højere PFAS-niveauer i navlestrengsblod var to til fire gange mere tilbøjelige til at have niveauer af antistoffer mod hånd-, fod- og mundsyge, der var under det beskyttende niveau⁴⁴⁹. Dette fund tyder på, at højere PFAS-niveauer kan bidrage til lavere antistofniveauer over tid. Tilsammen tilføjer disse tre nylige undersøgelser støtte til konklusionen, at der er tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og nedsat antistofrespons.

Komiteen gennemgik fire nyere artikler med fokus på specifikke infektionssygdomme (skoldkopper, almindelig forkølelse, mellemørebetændelse, lungebetændelse og luftvejsinfektion) hos børn. Alle fire undersøgelser var vurderet til at have en sandsynligvis lav risiko for bias. Tre af undersøgelserne brugte dog forældrenes afrapportering af forekomst af infektioner^{450,451,452}, hvilket kan medføre informationsbias. Den fjerde undersøgelse indsamlede data om infektioner fra lægejournaler⁴⁵³. Komiteen konkluderer, at der er ikke tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og risiko for infektionssygdomme, selvom det

er et område, der er værd at undersøge i fremtidig forskning, herunder forholdet mellem PFAS og nye infektioner såsom SARS-CoV-2.

Komiteen gennemgik fem nyere undersøgelser, der har set på eksponering for PFAS og betydning for astma og andre luftvejssymptomer, såsom hoste og hvæsende vejrtrækning; med forskellige resultater både mellem og inden for studierne^{454,455,456,457,458}. Det konkluderes det, at de tilgængelige undersøgelser ikke giver tilstrækkelig dokumentation for korrelationer mellem eksponering for PFAS og luftvejslidelser hos børn.

Review fra 2021 om immunosuppression

Ved gennemgang af 42 publikationer om eksponering for PFAS hos børn fandt forfatterne stærke indikationer på immunosuppression med nedsat respons på vaccination hos børn, især ved eksponering for PFOA, PFOS og PFHxS. Endvidere fandt de nogen indikation på en øget risiko for infektioner blandt børn, især ved eksponering for PFOS samt begrænset indikation på en effekt af PFAS på allergi, atopisk dermatitis, astma og lungefunktion⁴⁵⁹.

van der Klis F, Benn CS, Grandjean P, Fisker AB. Serum perfluoroalkyl substances, vaccine responses, and morbidity in a cohort of Guinea-Bissau children. *Environ Health Perspect* 2020; 128(8):87002.

⁴⁴⁹ Zeng X, W, Bloom WMS, Dharmage SC et al. "Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances associated with lower hand, foot and mouth disease viruses antibody response in infancy: Findings from the Guangzhou Birth Cohort Study." *Sci Total Environ* 2019; 663:60–67.

⁴⁵⁰ Ait Bamai Y, H. Goudarz Hi, Araki A, Okada E, Kashino I, Miyashita C, Kishi R. Effect of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies and common infectious diseases in children up to age 7 years: The Hokkaido study on environment and children's health. *Environ Int* 2020 143 105979.

⁴⁵¹ Kvalheim HE, Nygaard UC, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Haug LS, Granum B. Perfluoroalkyl substances, airways infections, allergy and asthma related health outcomes— Implications of gender, exposure period and study design. *Environ Int* 2020;134:105259.

⁴⁵² Manzano-Salgado CB, Granum B, Lopez-Espinosa M-J et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances, immune-related outcomes, and lung function in children from a Spanish birth cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 2019; 222(6): 945–954.

⁴⁵³ Huang H, Yu K, Zeng X, Chen Q, Liu Q, Zhao Y, Zhang J, Zhang X, Huang L. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and respiratory tract infections in preschool children. *Environ Res* 2020 191 110156.

⁴⁵⁴ Ait Bamai Y, Goudarz H, Araki A, Okada E, Kashino I, Miyashita C,

Kishi R. Effect of prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances on childhood allergies and common infectious diseases in children up to age 7 years: The Hokkaido study on environment and children's health. *Environ Int* 2020;143:105979.

⁴⁵⁵ Beck IH, Timmermann CAG, Nielsen F, Schoeters G, Johnk C, Kyhl HB, Host A, Jensen TK. Association between prenatal exposure to perfluoroalkyl substances and asthma in 5-year-old children in the Odense Child Cohort. *Environ-mental Health: A Global Access Science Source* 2019;18(1):97.

⁴⁵⁶ Impinen A, Longnecker MP, Nygaard UC, London SJ, Ferguson KK, Haug LS, Granum B. Maternal levels of perfluoroalkyl substances (PFASs) during pregnancy and childhood allergy and asthma related outcomes and infections in the Norwegian Mother and Child (MoBa) cohort. *Environ Internat* 2019;124:462–472.

⁴⁵⁷ Kvalheim HE, Nygaard UC, Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Haug LS, Granum B. Perfluoroalkyl substances, airways infections, allergy and asthma related health outcomes— Implications of gender, exposure period and study design. *Environ Int* 2020;134:105259

⁴⁵⁸ Manzano-Salgado CB, Granum B, Lopez-Espinosa M-J et al. Prenatal exposure to perfluoroalkyl substances, immune-related outcomes, and lung function in children from a Spanish birth cohort study. *Int J Hyg Environ Health* 2019; 222(6): 945–954.

⁴⁵⁹ von Holst H, Nayak P, Dembek Z, Buehler S, Echeverria D, Fallacara D, John L. Perfluoroalkyl substances exposure and immunity, allergic response, infection, and asthma in children: review of epidemiologic studies *Heliyon* 2021 Oct 12;17(10):e08160.

6. Opsummering og konklusion

ATSDRs konklusion:

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

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

EFSAs konklusion

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

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

I EFSAs risikovurdering fra 2020 anføres det, at selv om der er vist en korrelation med øget kolesterol i et stort antal studier, anses det, at usikkerheden angående kausalitet er større end i vurderingen fra 2018.

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

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

NASEMs konklusion:

Komiteen fandt tilstrækkelig dokumentation for en korrelation mellem eksponering for PFAS og følgende sygdomme og tilstande.

- nedsat antistofrespons hos voksne og børn
- lipidforstyrrelser hos voksne og børn
- små nedsættelser af fødselsvægten
- øget risiko for nyrekræft hos voksne

Komiteen fandt begrænset dokumentation for en korrelation mellem PFAS og følgende sygdomme og tilstande:

- øget risiko for brystkræft hos voksne
- ændring i leverenzymmer hos voksne og børn
- øget risiko for graviditetsudløst forhøjet blodtryk (gestationel hypertension og præ-eklampsi)
- øget risiko for testikelkræft hos voksne
- øget risiko for sygdomme i skjoldbruskkirtlen eller ikke normalt fungerende kirtel hos voksne
- øget risiko for en kronisk betændelsestilstand i tyktarmen (colitis ulcerosa) hos voksne.

For en række andre helbredseffekter fandt komiteen utilstrækkelig dokumentation for en korrelation;

- Andre effekter på immunsystemet end nedsat antistofrespons og colitis ulcerosa
- Risikofaktorer for hjerte-kar-sygdom andre end lipidforstyrrelser i blodet
- Udviklingsmæssige udfald andre end små nedsættelser i fødselsvægt
- Andre kræftformer end nyre-, bryst-, og testikelkræft
- Andre reproduktionseffekter end forhøjet blodtryk under graviditeten
- Andre hormonforstyrrende effekter end påvirkning af skjoldbruskkirtelhormonerne.
- Andre leverpåvirkninger end påvirkning af leverenzymmer
- Effekter på luftvejene
- Effekter på blod og bloddannende organer
- Effekter på knogletæthed
- Effekter på nyrerne
- Effekter på nervesystemet

Det skal anføres, at NASEM i et afsnit om manglende viden på området skriver: "Derudover blev de fleste undersøgelser, der blev gennemgået af udvalget, ikke udført blandt personer, der vides at have høj eksponering for PFAS. Som følge heraf er der et hul i forståelsen af effekter af PFAS blandt de højt eksponerede, og dokumentationen, der præsenteres i denne rapport, kan derfor undervurdere effekterne af PFAS".

Konklusion på reviews, metaanalyser og undersøgelserne fra Ronneby

Samlet set bekræfter reviews og metaanalyserne stort set de tidligere vurderinger. Nogle studier finder korrelationer mellem eksponering for PFAS og øget risiko for graviditetsudløst forhøjet blodtryk/præeklampsi, men resultaterne er ikke entydige og støtter samlet ikke en korrelation på nuværende tidspunkt. Der er nogen dokumentation for en positiv korrelation med svangerskabsudløst diabetes. Der er begrænset dokumentation for positive korrelationer mellem PFOA og testikel- og nyrekræft. Samlet set støtter undersøgelserne fra Ronneby korrelationer mellem eksponering for PFAS og henholdsvis stigning i serumkolesterol, øget risiko for ikke at påbegynde amning/afkortning af ammeperioden samt en beskedent øget risiko for nyrekræft og muligvis testikelkræft. Nye fund er korrelationer med øget risiko for henholdsvis polycystisk ovariesyndrom og knoglebrud.

6.1 Samlet konklusion

På nuværende tidspunkt er der ikke påvist årsags-sammenhænge, men baseret på de foreliggende epidemiologiske undersøgelser konkluderes det, at der er en væsentlig mistanke om, at eksponering for de PFAS-forbindelser, der omtales i denne rapport, især PFOA, PFOS og PFNA, øger risikoen for udvikling af følgende helbredseffekter:

- Nedsat antistofrespons i forbindelse med vaccination hos børn og voksne (PFOA, PFOS og PFHxS)
- Forhøjet kolesterol hos børn og voksne (PFOA, PFOA og PFNA)
- Små nedsættelser i fødselsvægt (PFOA, PFOA og PFNA)
- Øget risiko for nyrekræft hos voksne (PFOA)

I forhold til den første version af denne rapport er der følgende ændringer, idet der findes dokumentation for en korrelation med nyrekræft, mens den tidligere fundne korrelation med påvisning af leverenzymen er mere usikker.

Der foregår meget forskning i helbredseffekter af PFAS, og vores viden vil blive styrket efterhånden som der publiceres flere reviews. Ud over de fire ovenstående helbredseffekter er der opmærksomhed på følgende tilstande, hvor der muligvis vil blive påvist korrelationer med PFAS i fremtiden, men hvor der pt. er fundet begrænset dokumentation for, at de er korreleret med PFAS:

- Øget risiko for forhøjet blodtryk i graviditeten/præeklampsi
- Ændring i leverenzymen (ikke leversygdom)
- Øget risiko for brystkræft
- Øget risiko for testikelkræft
- Påvirket funktion af skjoldbruskkirtlen
- Øget risiko for kronisk betændelse i tyktarmen (colitis ulcerosa)

Sundhedsstyrelsens faglige arbejdsgruppe vedrørende PFAS

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

Den faglige arbejdsgruppe har rådgivet Sundhedsstyrelsen og er ikke medforfattere til rapporten. Sundhedsstyrelsen takker deltagerne i den faglige arbejdsgruppe for deres engagement og store arbejde med at rådgive Sundhedsstyrelsen i udarbejdelse af denne rapport og vejledning om håndtering af borgere udsat for PFAS.

Deltagere i den faglige arbejdsgruppe:

Ane Marie Thulstrup

Ledende overlæge
Afdelingen for Arbejdsmedicin
Aarhus Universitetshospital
Udpeget af Danske Regioner

Ann Lyngberg

Ledende overlæge, Ph.d.
Arbejds- og Socialmedicinsk afdeling
Holbæk sygehus

Anne Hempel

Overlæge
Styrelsen for Patientsikkerhed

Eva Cecilie Bonefeld-Jørgensen

Professor
Institut for Folkesundhed
– Miljø, Arbejde og Sundhed
Aarhus Universitet

Gitte Zachariassen

Professor i Neonatologi
Syddansk Universitet og
Odense Universitetshospital

Jakob Hjort Bønløkke

Overlæge
Arbejds- og Miljømedicinsk afdeling
Aalborg Universitetshospital.
Udpeget af Dansk Selskab for Arbejds- og Miljømedicin

John Brandt Brodersen

Professor
Center for Almen Medicin,
Københavns Universitet og
Forskningsenheden for Almen Medicin
Region Sjælland
Udpeget af Dansk Selskab for Almen Medicin

Kajsa Ugelvig Petersen

Postdoc
Arbejds- og Miljømedicinsk Afdeling
Bispebjerg og Frederiksberg Hospital
Udpeget af Danske Regioner

Kenneth Nielsen

Formand for Korsør Kogræsser- og Naturplejeforening

Kim Fleischer Michaelsen

Professor Emeritus
Institut for Idræt og Ernæring
Københavns Universitet

Kristina Jakobsen

Professor
School of Public Health and Community Medicine
University of Gothenburg
Sweden

Lisbeth E. Knudsen

Professor
Afdeling for Miljø og Sundhed
Københavns Universitet

Niels Erik Ebbenhøj

Overlæge, Dr. Med.
*Udpeget af Dansk Selskab for
Arbejds- og Miljømedicin*

Paula E.C. Hammer

Læge, Ph.d.
Arbejds- og Socialmedicinsk Afdeling
Holbæk Sygehus
*Udpeget af Dansk Selskab for
Arbejds- og Miljømedicin*

Philippe Grandjean

Professor
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Syddansk Universitet

Susanne Hougaard Bennekou

Styrelsen for Patientsikkerhed

Tina Kold Jensen

Professor
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Syddansk Universitet

Sundhed for alle ♥ + ●