



Istituto Superiore di Sanità

Istituto Superiore di Sanità  
Prot 16/01/2014-0001584



Class: AMPP.IA.12.00 2

00101 Roma

VIALE REGINA ELENA 299  
TELEFONO 06 49901  
TELEFAX 06 4938 7118  
http://www.iss.it

V. 33872 AMPP IA.12

Risposta al Foglio del 5/9/13

V. 19850

Allegati

Ministero della Salute Dipartimento della Sanità  
Pubblica e dell'Innovazione  
Direzione Generale della Prevenzione- Ufficio IV  
Viale Giorgio Ribotta, 5. 00144 - Roma

**OGGETTO:** Acqua destinata al consumo umano contenente sostanze perfluorurate nella provincia di Vicenza e comuni limitrofi

Con riferimento alla richiesta di pari oggetto da parte di codesto Ministero (prot. DGPRE 0019850-P-05/09/2013), si forniscono i seguenti elementi di risposta per la parte di competenza<sup>1</sup>.

**Premessa**

I requisiti di idoneità di un'acqua per il consumo umano, incluso l'utilizzo potabile ed altri impieghi domestici, sono stabiliti dal D. Lgs. 31/2001 e s.m.i., recepimento della Dir. 98/83/CE, in base al quale l'acqua, nei punti in cui è attinta per il consumo umano, deve essere conforme ad una serie di parametri chimici indicati nell'allegato I dello stesso Decreto<sup>2</sup>.

I parametri, o valori guida, stabiliti nell'allegato I della direttiva rappresentano requisiti minimi di sicurezza, relativi ad un numero relativamente limitato di sostanze chimiche di interesse prioritario per caratteristiche tossicologiche o per diffusione. In aggiunta alle sostanze regolamentate, molteplici elementi e composti chimici, di origine geogenica o antropica rilasciati nelle risorse idriche di origine, prodotti nel corso dei trattamenti dei sistemi idrici, o migrati nelle acque da prodotti e materiali in contatto con esse, laddove non efficacemente rimossi nella filiera di

Le informazioni contenute nel presente parere richiamano ed integrano quanto rappresentato da questo Istituto in merito alla sicurezza della filiera idro potabile nell'area interessata al fenomeno di inquinamento con parere prot. 0022264 07.06.2013, emesso su richiesta del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio e del Mare e trasmesso alle Autorità sanitarie centrali e Regionali competenti, nel parere prot. n. 28905 del 24.07.2013 relativo all'Interrogazione parlamentare n. 3-00235 dell'On. Zanettin Pierantonio, e nel parere prot. n. 40228 del 24.10.2013 avente oggetto trasmissione nota prot. 3321 del 14.08.2013 Comune di Orgiano - Sostanze Perfluoroalchiliche (PFAS) nelle acque superficiali e potabili della provincia di Vicenza - Comunicazioni e richiesta chiarimenti.

I parametri ed i valori parametrici della dir 98/83/CE, così come il recepimento nazionale di questi, è basato sulle conoscenze scientifiche disponibili, al fine di garantire che le acque possano essere utilizzate e consumate in condizioni di sicurezza nell'intero arco della vita. I valori parametrici individuati sono in genere fondati sugli orientamenti stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO). I "guideline values", o analoghe espressioni di valori di sicurezza per concentrazioni limite di sostanze nelle acque, che comportino un rischio accettabile in seguito ad ingestione nell'arco di una vita del consumatore, sono definiti da organismi scientifici internazionali, in primo luogo la WHO, attraverso processi armonizzati di valutazione del rischio.

potabilizzazione, potrebbero ritrovarsi nelle acque al punto di consumo e rappresentare dei fattori di rischio per la salute umana<sup>3</sup>. La protezione della qualità delle acque destinate al consumo umano deve quindi essere perseguita, anche rispetto a elementi o composti chimici non espressamente considerati nella Direttiva, che possono tuttavia rappresentare potenziali fattori di rischio, in ottemperanza al principio generale secondo il quale le acque destinate al consumo umano "non contengono microrganismi e parassiti, né altre sostanze, in quantità o concentrazioni tali da rappresentare un potenziale pericolo per la salute umana"<sup>4</sup>.

Sulla base della normativa vigente, la ricerca e il controllo di sostanze non normate, tra cui i composti perfluoroalchilici (PFASs), nelle acque da destinare e destinate a consumo umano sono responsabilità dell'azienda unità sanitaria locale competente per territorio<sup>5</sup>, che è tenuta ad assicurare "una ricerca supplementare, caso per caso, delle sostanze e dei microrganismi per i quali non sono stati fissati valori di parametro a norma dell'allegato I, qualora vi sia motivo di sospettarne la presenza in quantità o concentrazioni tali da rappresentare un potenziale pericolo per la salute umana".

Nella fattispecie di interesse ai fini della richiesta in oggetto "la fissazione di valori per parametri aggiuntivi non riportati nell'allegato I, qualora ciò sia necessario per tutelare la salute umana in una parte od in tutto il territorio nazionale" è di competenza statale, da parte del Ministero della Salute di concerto con il Ministero dell'Ambiente, della Tutela del Territorio e del Mare; i valori fissati devono, al minimo, soddisfare i requisiti di cui al citato art. 4(2)a, del decreto<sup>6</sup>.

Nel contesto sopra definito, si forniscono a codesto Ministero i seguenti elementi conoscitivi, utili ai fini della individuazione di possibili valori di riferimento per PFAS nelle acque destinate al consumo umano, aggiornati in base alle più recenti evidenze scientifiche, resi disponibili anche successivamente alla trasmissione del precedente parere di pari oggetto<sup>7</sup>.

## **1. Sintesi delle conoscenze rilevanti ai fini della valutazione dei rischi per la salute posti dalla presenza di sostanze perfluoro-alchiliche nelle acque destinate al consumo umano**

### **1.1 Caratteristiche e diffusione di PFAS nell'ambiente**

Le sostanze alchiliche perfluorate - o composti perfluoro-alchilici (PFASs) - sono caratterizzate dalla presenza nella molecola di una catena alchilica idrofobica completamente fluorurata, di varia lunghezza ma generalmente costituita da 4-16 atomi di carbonio, e da un gruppo idrofilico. All'interno della classe dei PFASs, gli acidi perfluorurati (PFAAs) risultano di gran lunga i più rilevati nel comparto ambientale e, tra questi, maggiore diffusione riveste l'acido perfluoroottanoico (PFOA), utilizzato in numerose applicazioni industriali e commerciali nel campo dei refrigeranti, tensioattivi e polimeri, farmaci, ritardanti di fiamma, lubrificanti, adesivi, cosmetici ed insetticidi. Notevole è anche l'impiego del PFOA quale intermedio e coadiuvante nella sintesi di fluoropolimeri e fluoroelastomeri, in particolare il fluoruro di polivinilidene (PVDF) e il politetrafluoroetilene (PTFE), posto in commercio come "Teflon" e componente del "Goretex". L'acido perfluoroottansolfonico (PFOS) è un intermedio chimico usato nella preparazione di polimeri fluorurati che trova anche impiego come tensioattivo nelle schiume ignifughe. In forza del vasto campo di impiego e diffusione (l'utilizzo di PFAS ha luogo da ca. 60 anni), unitamente alla elevata stabilità - scarsa biodegradabilità, resistenza alle alte temperature, inerzia chimica, che ne determina una marcata persistenza nell'ambiente, i PFAS rappresentano oggi contaminanti ubiquitari nel suolo, aria, sedimenti, polveri, biota ed ambienti idrici. A differenza di altri composti organici persistenti (POP), quali i composti organoclorurati, le cui proprietà chimico-fisiche limitano significativamente le circostanze di contaminazione delle acque, i composti PFAS presentano un'elevata idro-

<sup>3</sup> Si riporta in proposito il considerando (8) della dir 98/83/CE (8) "considerando che, per consentire alle imprese erogatrici di rispettare le norme di qualità per l'acqua potabile, occorre garantire - grazie a idonee misure di protezione delle acque - la purezza delle acque di superficie e sotterranee; che lo stesso scopo si può raggiungere applicando opportune misure di trattamento delle acque prima dell'erogazione;"

<sup>4</sup> Rif. art. 4, c. 1, a, dir 98/83/CE, trasposto in art. 4, c. 2, a del D.Lgs. 31/2001 e s.m.i.

<sup>5</sup> Rif. art. 8(3) D.Lgs. 31/2001 e s.m.i.

<sup>6</sup> Il punto di rispetto della conformità per le acque fornite attraverso una rete di distribuzione è il rubinetto di utenza (art. 5). A garanzia della idoneità al consumo delle acque al punto di utenza, lo stesso Decreto prescrive l'esecuzione di controlli estesi alla filiera di produzione delle acque (art. 6), inclusi i punti di prelievo delle acque superficiali e sotterranee da destinare al consumo umano (art. 6, c.1, a)); tali controlli devono essere eseguiti dal gestore del servizio idrico (art. 7) e dalle Autorità sanitarie locali, tenendo conto dei risultati del rilevamento dello stato di qualità dei corpi idrici ai sensi del D.Lgs. 152/1999 (art. 8, c. 2).

<sup>7</sup> Cfr. nota 1.

solubilità che ne connota una diffusa presenza nell'ambiente idrico. L'utilizzo delle risorse idriche rappresenta in effetti il principale mezzo di trasporto ed esposizione a PFAS da parte degli organismi viventi rilevandosi anche la tendenza ad accumularsi all'interno della catena trofica, in special modo nei mammiferi, compreso l'uomo.

## 1.2 Profilo tossicologico dei PFASs

Pur essendo disponibili numerosi studi tossicologici (subcronici, cronici, di cancerogenesi e di tossicità dello sviluppo e riproduttiva) su PFAS su diverse specie animali di entrambi i sessi, l'estrapolazione dei dati sperimentali all'uomo è particolarmente difficoltosa per le significative differenze tossicocinetiche osservate tra le specie. Inoltre per alcuni meccanismi d'azione legati alla tossicità dei PFAS dimostrati nell'animale, è accertata o ancora in discussione la 'non rilevanza' per la specie umana, come brevemente descritto di seguito

Le differenze tossicocinetiche interspecifiche riguardano essenzialmente l'emivita dei PFAS, dovute a una diversa velocità di escrezione renale; nel ratto tali differenze sono evidenziabili anche tra i due sessi. Ciò è dovuto al fatto che i PFAS sono substrati dei trasportatori anionici organici (OAT) che sono sotto controllo ormonale e regolano il riassorbimento attivo a livello renale: tali trasportatori mostrano diversi livelli di espressione tra le specie e i sessi (Han et al. 2012; ECHA 2013). Inoltre il polimorfismo degli OAT nella specie umana può dar conto delle differenze interindividuali. L'eliminazione nel ratto femmina di PFOA ( $t_{1/2}$  = 3 ore) è rispettivamente 40 e 6.000 volte più veloce del ratto maschio ( $t_{1/2}$  = 5 giorni) e dell'uomo ( $t_{1/2}$  = 3.8 anni media dei valori; range: 1.5 – 13.5 anni). Per questo motivo, molti degli esperimenti di tossicità riproduttiva/dello sviluppo condotti inizialmente su ratti femmine sono stati considerati poco rappresentativi per l'estrapolazione all'uomo. Per tali studi il topo (emivita = 17-19 giorni) è stato considerato un modello migliore per lo studio degli effetti sullo sviluppo. Per quel che riguarda PFOS, nel ratto maschio l'emivita ( $t_{1/2}$  = 43 giorni) è 20 volte minore rispetto alla scimmia *Cynomolgus* ( $t_{1/2}$  = 2.3 anni) e circa 50 volte rispetto all'uomo ( $t_{1/2}$  = 5.4 anni) (Hundley et al., 2006; Post, 2012). Questo implica che confronti a dosi diverse di trattamento e in diverse specie dovrebbero essere valutati sulla base della dose interna (livelli plasmatici) e non di quella esterna (di trattamento/esposizione).

A questo proposito è bene considerare che alle basse dosi di esposizione (comparabili alla esposizione ambientale e attraverso la dieta) la cinetica è lineare, vale a dire che i livelli nel siero sono proporzionali alla dose di esposizione, mentre a dosi più alte (come per esposizione occupazionale) si perde questa linearità e i livelli plasmatici non aumentano proporzionalmente alla dose, a causa della saturazione degli OAT responsabili del riassorbimento a livello renale.

Le caratteristiche chimico-fisiche e cinetiche di questi composti sono tale da farli ricadere nella definizione di vP, vB and T (vale a dire molto persistenti, molto bioaccumulabili e tossici). Il potenziale di bioaccumulo dei PFAS non è correlato alla ripartizione nella frazione lipidica tissutale e nel tessuto adiposo (come accade per gli altri composti organici persistenti), ma al loro rapido assorbimento orale unito a (1) un legame rilevante alle proteine nel plasma e nel fegato, (2) assenza di reazione di biotrasformazione, (3) eliminazione molto lenta con riassorbimento a livello renale. Le informazioni tossicocinetiche indicano chiaramente che il potenziale di bioaccumulo è funzione del livello di esposizione e difficilmente può essere ricondotto ad un singolo valore di BAF (bioaccumulation factor). I dati relativi alla proporzionalità tra body-burden ed età sono contrastanti.

I dati disponibili mostrano che PFOA è soggetto a trasporto transplacentare (rapporto madre feto circa 1:1) e può quindi determinare esposizioni *in utero*, come pure essere presente nel latte materno.

Il principale organo target della tossicità dei PFAS è il fegato; tra gli altri effetti si evidenziano tossicità dello sviluppo e riproduttiva, alterazione negli ormoni tiroidei circolanti e delle lipoproteine (HDL).

Nel ratto e nel topo, i PFAS inducono tumori in fegato, cellule di Leyding e pancreas. Sulla base delle evidenze attuali, si può concludere che il meccanismo dell'azione cancerogena sia chiaramente legato a meccanismi non genotossici con soglia (Klaunig et al 2012). Gli effetti cancerogeni a livello epatico sono mediati dall'attivazione del recettore nucleare PPAR $\alpha$ , che a sua volta attiva la proliferazione dei perossisomi. Sebbene tale recettore sia presente anche nell'uomo, differenze di tipo quantitativo (nell'espressione di mRNA e nel grado di attivazione della proteina nel fegato) rendono l'uomo scarsamente sensibile all'azione di sostanze con questo meccanismo. Ciò ha permesso di escludere la rilevanza per l'uomo di tumori epatici nei roditori legati all'attivazione della proliferazione dei perossisomi mediante PPAR $\alpha$  (EPA 2003).

Relativamente agli altri tipi di tumori indotti da PFAS, i tumori nelle cellule di Leydig sono stati considerati biologicamente non rilevanti (incidenze di tumori confrontabili con quelle dei controlli storici) (EFSA, 2008), mentre

per i tumori pancreatici è stata ipotizzata la non rilevanza per l'uomo, per l'assenza nell'uomo dello scatenarsi di eventi successivi all'attivazione del recettore PPAR $\alpha$  epatico (Klaunig et al 2012).

Sebbene restino alcune incertezze sulla rilevanza per l'uomo di questi due tipi di tumore, è importante comunque sottolineare che, indipendentemente dal meccanismo di azione, l'aumento di incidenza di tumori epatici negli animali, in seguito a trattamento con PFOS o PFOA, si verifica solo a dosi più alte di quelle che causano gli effetti tossici non-neoplastici, utilizzati per definire i valori di riferimento.

Per quanto riguarda gli altri effetti tossici, l'EFSA ha individuato come effetto critico - cioè indotto dalla dose di trattamento più bassa - l'aumento del peso del fegato nel ratto per il PFOA, e le alterazioni ormonali e biochimiche nella scimmia *Cynomolgus* per il PFOS. Sulla base di tali effetti l'EFSA ha calcolato la dose tollerabile giornaliera per ingestione orale (TDI, Tolerable Daily Intake) (EFSA, 2008).

Per il PFOA è stato utilizzato come valore di partenza (*Point of Departure, PoD*) il BMDL<sub>10</sub> vale a dire il valore corrispondente al limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% della Benchmark Dose, definita come la dose in grado di causare il 10% dell'effetto critico. Sulla base degli studi a lungo termine disponibili l'EFSA ha calcolato per il PFOA valori di BMDL<sub>10</sub> nel range 0.3-0.74 mg/kg pc/giorno, utilizzando il valore più basso di 0.3 mg/kg pc/giorno per la derivazione della TDI.

Un approccio simile è stato utilizzato da US EPA (EPA, 2009), che ha utilizzato come *PoD* una BMDL pari a 0.46 mg/kg pc/giorno, derivata da uno studio di tossicità riproduttiva nel topo con aumento del peso del fegato nelle madri al termine della gravidanza (Lau, 2006).

Per il PFOS, sia EFSA che EPA hanno utilizzato come *PoD* il NOAEL di 0.03 mg/kg/day derivato da uno studio subcronico su *Cynomolgus* (Seacat et al., 2002), nel quale alla dose superiore (0.15 mg/kg/day) erano state misurate alterazioni degli ormoni tiroidei e livelli ridotti di lipoproteine HDL nel plasma.

Nonostante i *PoD* siano sostanzialmente gli stessi, le TDI proposte da EFSA e EPA differiscono: l'EFSA ha applicato per entrambi i composti un *assessment factor* di 200 (aggiungendo al valore di default di 100 per le differenze inter- e intra-specifiche un ulteriore valore di 2, per il PFOA legato alle differenze cinetiche tra roditori e uomo, e per il PFOS per tenere conto della insufficiente durata dello studio); l'EPA ha invece applicato per entrambi i PFAS un *extrapolation factor* per le differenze cinetiche, estrapolato dal rapporto tra emivita nell'uomo e nell'animale, pari a 81 per il PFOA e 13 per il PFOS (contro il fattore 3x2 usato dall'EFSA). Tra gli *assessment factors* usati da EFSA e EPA c'è quindi un rapporto di circa 1: 12 e 1:2, in base ai quali sono stimate differenti dosi tollerabili:

	PFOA	PFOS
EFSA (TDI)	1.5 $\mu$ g/kg pc/giorno	150 ng/kg pc/giorno
US EPA (TDI)	0.2 $\mu$ g/kg pc/giorno	80 ng/kg pc/giorno

Il diverso approccio applicato da EFSA e USEPA per derivare una dose tollerabile per l'uomo è stato oggetto di una valutazione critica da parte del comitato di tossicologia COT inglese, che non ha ritenuto sufficientemente motivata l'applicazione di fattori di incertezza direttamente estrapolati dalla emivita di alte dosi di PFAS nei roditori e nell'uomo applicati da US EPA, ritenendo più appropriato l'approccio dell'EFSA e condivisibili le dosi massime tollerabili indicate da questa autorità<sup>8</sup>.

Successivamente alla pubblicazione dei pareri di EFSA (2008) ed EPA (2009), sono apparsi nella letteratura scientifica i risultati di studi sulla tossicità dello sviluppo del PFOA con esposizioni nel periodo pre- e perinatale, condotti per verificare l'ipotesi di una potenziale attività del PFOA come interferente endocrino. Tra questi studi sono di particolare interesse quelli sul topo in quanto, come menzionato precedentemente, il ratto femmina può essere considerato un modello poco rappresentativo per la donna in gravidanza e per l'esposizione *in utero* a ragione della sua più rapida eliminazione dei PFAS.

<sup>8</sup> Committee on Toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. Updates statement on the tolerable daily intake for perfluorooctanoic acid. COT Statemente 2009/02, Luglio 2009.

Gli studi, di cui uno a 3 generazioni, con trattamento *in utero*+lattazione, hanno evidenziato effetti sullo sviluppo della ghiandola mammaria del topo di ceppo CD-1 (White et al, 2007 e 2009; Macon et al, 2011; White et al, 2011; Dixon et al, 2012), mentre studi su topi immaturi, con 3 settimane di esposizione pre-puberale, hanno mostrato effetti su organi riproduttivi e ghiandola mammaria (Yang et al 2009; Zhao et al, 2012).

Di particolare interesse è lo studio di Macon et al (2011), che ha saggiato gli effetti del PFOA a dosi minori di quelle utilizzate da EFSA ed EPA come *Point of Departure* per la definizione della dose tollerabile (trattamento per l'intera gestazione con 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg pc/giorno e trattamento solo nella parte finale della gestazione con 0.01, 0.1, 1 mg/kg pc/giorno). Secondo gli Autori, tale studio non permette di identificare una dose senza effetto (o *NOAEL*, *No Observed Adverse Effect Level*), avendo mostrato una inibizione dello sviluppo della ghiandola mammaria anche a dose più bassa di PFOA saggiata (0.01 mg/kg pc/giorno).

Lo stesso gruppo di ricercatori ha anche valutato gli effetti di PFOA su utero, cervice e vagina su topi CD-1 in studi con simile disegno sperimentale, osservando differenze tra controlli e trattati definite 'minimali' dagli Autori. (Dixon et al, 2012). L'unico altro effetto osservato in questi studi è consistito in un aumento transiente (e quindi reversibile) del peso del fegato, con *NOAEL* = 0.1 mg/kg pc, compatibile con i *PoD* considerati in precedenza da EFSA e EPA.

Gli studi di tossicità per lo sviluppo sopra citati, condotti tutti dallo stesso gruppo di ricercatori su topi di ceppo CD-1, presentano alcuni problemi metodologici nel disegno sperimentale e nell'analisi statistica dei risultati, che ne limitano la validità. Inoltre, come rilevato dagli stessi Autori, non è chiara la rilevanza biologica e il significato tossicologico degli effetti osservati, né la plausibilità dell'ipotetico meccanismo (o *Mode of Action*, *MoA*) responsabile dell'effetto di basse dosi di PFOA nei topi CD-1.

A limitare ulteriormente il peso dei dati sopra descritti, i risultati riportati negli studi su topi CD-1 non sono stati replicati in studi condotti su altri ceppi di topo (Balb/c e C57Bl/6 immaturi), in cui non sono stati osservati effetti sullo sviluppo della ghiandola mammaria fino alla dose di 1 mg/kg pc (Yang et al 2009; Zhao et al, 2012).

L'effetto del PFOA sullo sviluppo della ghiandola mammaria è risultato totalmente soppresso in topi knock-out per i recettori PPAR- $\alpha$ , anche a dosi elevate (5 e 7.5 mg/kg pc), in grado di provocare inibizione dello sviluppo della ghiandola mammaria in topi *wild type*, indicando che l'effetto è mediato dai recettori PPAR- $\alpha$ . Negli stessi studi sono stati esaminati anche parametri di funzionalità ovarica e la produzione di estradiolo e progesterone, la cui sintesi è inibita da alte dosi di PFOA: gli studi hanno mostrato che gli effetti del PFOA sulla ghiandola mammaria sono antagonizzati somministrando agli animali estradiolo e progesterone. Ciò suggerisce che gli effetti del PFOA sulla ghiandola mammaria siano secondari alla inibizione a livello ovarico della biosintesi ormonale, indotta da alte dosi di PFOA.

In conclusione gli studi di tossicità su mammiferi mostrano per PFOA e PFOS l'induzione di tumori epatici, per i quali i dati meccanicistici disponibili indicano la presenza di una soglia e ne escludono la rilevanza per l'uomo. Scarsa rilevanza per l'uomo può essere anche attribuita agli altri tipi di tumori indotti da PFOA nel ratto (tumori delle cellule di Leydig e pancreatici). In ogni caso gli effetti cancerogeni dei PFAS dipendono da meccanismi di tipo non genotossico e si osservano a dosi superiori a quelle a cui compaiono gli effetti non neoplastici (epatomegalia ed alterazioni di parametri ematici) utilizzati come *PoD* dalle valutazioni EFSA ed EPA, e quindi non possono essere considerati effetti critici per il *risk assessment*.

Per quanto riguarda la tossicità per lo sviluppo, la maggior parte delle informazioni disponibili riguardano il PFOA, e sono state ottenute in studi recenti, pubblicati successivamente alle valutazioni sopramenzionate. In questi studi l'esposizione peripuberale a PFOA ha prodotto nei topi di ceppo Balb/c e C57Bl/6 effetti sulla funzionalità e/o sviluppo di ovaie e ghiandola mammaria solo a dosi maggiori di 1 mg/kg pc, con un probabile meccanismo indiretto. Viceversa, una elevata suscettibilità agli effetti del PFOA è stato osservato nei topi di ceppo CD-1, in cui l'esposizione a PFOA nel periodo pre- e perinatale ha inibito lo sviluppo della ghiandola mammaria e indotto obesità, con un possibile *LOAEL* (*Lowest Observed Adverse Effect Level*) di 0.01 mg/kg pc/giorno.

Come accennato precedentemente, l'interpretazione della significatività e rilevanza biologica degli effetti osservati nel topo CD-1 appare tuttavia problematica. Gli effetti descritti, talvolta di minima entità, non appaiono correlati alla dose, e non sono replicati in studi analoghi condotti in altri ceppi di topi. Allo stato delle conoscenze non esistono elementi che facciano presupporre una maggiore intrinseca suscettibilità del ceppo CD-1 a effetti endocrini. A ragione di tali incertezze, si ritiene quindi che i risultati di tali studi non rappresentino un *PoD* adeguatamente robusto per la caratterizzazione del pericolo e la definizione di dosi tollerabili per l'uomo. Si ritiene tuttavia che tali indicazioni non debbano essere ignorate e che siano meritevoli di ulteriore approfondimento. Ciò implica un ulteriore fattore di

incertezza, che si aggiunge alle spiccate differenze tossicocinetiche interspecifiche, che invita alla prudenza nella interpretazione dei risultati degli studi di tossicologia sperimentale ai fini della definizione del rischio per l'uomo posto dai PFASs.

Si rileva inoltre che le informazioni disponibili riguardano essenzialmente i composti ad otto atomi di carbonio, PFOA e PFOS, mentre sono estremamente lacunose o del tutto assenti dati tossicologici su sostanze congeneriche. I limitati dati a disposizione indicano tuttavia una decrescente affinità per il recettore PPAR $\alpha$  al decrescere del numero di atomi di carbonio (Wolf et al., 2012) e, per i congeneri con 4 e 6 atomi di carbonio, un potenziale per il bioaccumulo (Chang et al., 2008; Chengelis et al., 2009a; Olsen et al., 2009) e una tossicità per dose ripetuta nel ratto (Chengelis et al., 2009b; Butenhoff et al., 2012; Lieder et al., 2009<sup>a</sup>; 2009b; Loveless et al., 2009) significativamente minore (almeno un ordine di grandezza) rispetto a PFOS e PFOA. Per il perfluorobutirrato inoltre non sono stati osservati effetti sullo sviluppo, neanche ad alte dosi, in uno studio nel topo CD-1 (Das et al., 2008), a differenza di quanto sopra riportato per il PFOA.

### **1.3 Evidenze epidemiologiche sugli effetti dell'esposizione a PFAS**

Il numero di studi epidemiologici relativi all'esposizione a PFAS è molto cresciuto negli anni più recenti, soprattutto per quanto riguarda le evidenze epidemiologiche sugli effetti sanitari dell'esposizione umana a PFOA attraverso l'acqua potabile contaminata. Queste ultime sono sostanzialmente desumibili da una recente serie di valutazioni e di studi di alta qualità condotti nell'ambito del Progetto Salute C8 (C8 Health Project), pubblicati a partire dal 2009.

La descrizione del Progetto Salute C8, dei risultati degli studi condotti nel suo ambito e della valutazione della persuasività scientifica dell'associazione tra singoli effetti sanitari studiati e l'esposizione a PFOA, sono riportati in dettaglio sul sito web dedicato (<http://www.c8sciencepanel.org/index.html>), al quale si rimanda per le specifiche trattazioni.

In questo documento, si riporta una breve sintesi introduttiva, i principali risultati di interesse e le conclusioni del Progetto Salute C8, e alcune considerazioni finali relative ad aspetti specifici del parere richiesto. Completa il documento la bibliografia relativa ai lavori pubblicati relativamente al Progetto Salute C8.

#### **1.3.1 Sintesi Introduttiva del Progetto Salute C8**

La popolazione oggetto del Progetto Salute C8 è una comunità della Mid-Ohio Valley (USA) fortemente esposta a PFOA attraverso l'acqua potabile contaminata. La comunità studiata è composta sia dalla popolazione residente nei sei distretti idrici contaminati, sia dai lavoratori impiegati nell'industria chimica, per un totale di circa 70000 persone. La fonte di contaminazione è l'industria Chimica DuPont's West Virginia Washington, nel sud-ovest di Parkersburg. L'industria è stata responsabile di emissioni di PFOA nell'aria e di sversamenti nel fiume Ohio a partire dagli anni '50; il PFOA ha raggiunto le riserve idriche di falda ed è stato riscontrato nei sei distretti sopra menzionati nel 2002.

Si ritiene che nel caso specifico il principale contributo dei livelli corporei di PFOA nella popolazione in studio provenga dalla rete idrica anziché dall'aria o dal cibo. Le acque sotterranee contaminate rappresentano la fonte dei pozzi utilizzati per il prelievo di acqua sia pubblica e privata. Il picco di PFOA nelle emissioni si è verificato alla fine degli anni '90.

Una azione legale collettiva (Class Action) intentata dalla comunità contro la DuPont ha provocato un Accordo Transattivo nella Circuit Court Wood County. Nell'ambito di tale insediamento, Brookmar, Inc., una società indipendente, ha condotto un'indagine durata un anno (agosto 2005 - luglio 2006) denominata Progetto Salute C8. Il Progetto Salute C8 ha raccolto informazioni attraverso interviste e questionari e campioni di sangue da circa 69.000 persone che hanno risieduto nei pressi dell'industria in West Virginia. L'accordo ha stabilito, inoltre, la designazione di un Panel di scienziati esperti di salute pubblica per valutare se ci fosse un probabile legame tra l'esposizione a PFOA ed effetti sanitari nella comunità.

Nell'eseguire tale incarico, il gruppo di esperti ha svolto due attività: a) pianificazione e conduzione di studi epidemiologici sui membri della comunità oggetto della azione legale e b) valutazione sistematica di tutti i dati scientifici pertinenti, compresi i dati relativi all'esposizione e agli effetti sanitari in ambito occupazionale e residenziale (altre comunità) e i dati tossicologici e sugli animali da esperimento.

I criteri utilizzati per valutare la credibilità dell'evidenza di una associazione tra gli effetti studiati e l'esposizione di interesse includono la forza e la coerenza delle associazioni riportate in letteratura, l'evidenza di relazioni dose -

risposta, la probabilità che le associazioni verificatesi siano il risultato della variabilità casuale o di errori sistematici, e la plausibilità basata su esperimenti su animali da laboratorio.

### 1.3.2 Principali risultati e conclusioni del Progetto Salute C8

Il PFOA è presente nel siero della maggior parte degli americani a livelli di circa 4-5 ng/mL. Nel complesso, 69030 residenti in sei distretti idrici contaminati hanno partecipato ad una indagine (2005-2006) basata su intervista tramite questionario ed esami del sangue. Di questi, 64251 avevano dati completi per PFOA e altre variabili. Per un sottogruppo (71%) era disponibile anche la storia lavorativa. Il livello medio serico di PFOA era di 83.0 ng/mL (mediana, 28.2). Le variabili predittive dei livelli serici erano la residenza attuale (mediana per tutti i distretti, 38.4; massimo 224.1), la residenza pregressa (mediana, 18.6) nei distretti idrici contaminati, e l'occupazione attuale (mediana, 147.8) e pregressa (mediana, 74.9) nell'industria chimica (modello  $R^2 = 0.55$ ). Il livello di PFOA è risultato maggiore per gli uomini, tra coloro che consumano verdure locali e tra gli utilizzatori di acqua di pozzo; è invece più basso tra coloro che utilizzano l'acqua in bottiglia. Il livello serico di PFOA è più alto tra i più giovani e i più anziani (Steenland et al., 2009).

Tra i partecipanti che avevano residenza e posto di lavoro in uno dei sei distretti idrici comunali nei 5 anni prima che il campione di siero venisse analizzato ( $n = 1.074$ ), i valori previsti attraverso un approccio modellistico e i valori osservati delle concentrazioni sieriche mediane nel 2005-2006 sono risultati pari a 32.2 e 40.0 ppb, rispettivamente (Coef. Correlazione di Spearman = 0.82) (Shin et al., 2011).

La concentrazione mediana di PFOA nel siero di 108 partecipanti allo studio che hanno usato pozzi privati era 75.7  $\mu\text{g/L}$ , circa 20 volte superiore ai livelli nella popolazione generale degli Stati Uniti, ma simili a quelle dei residenti locali che hanno bevuto l'acqua pubblica. Ogni aumento di 1  $\mu\text{g/L}$  nei livelli di PFOA nell'acqua potabile è stato associato ad un aumento delle concentrazioni sieriche di 141.5  $\mu\text{g/L}$  (intervallo di confidenza al 95%: 134.9-148.1). Il rapporto tra le concentrazioni nel siero e nell'acqua potabile allo steady-state era di 114, come stimato da *single-compartment pharmacokinetic model* (Hoffman et al., 2011).

La variabilità nella concentrazione serica di PFOA in 17.516 soggetti residenti al momento dello studio (ed esposti negli anni ad una sola fonte di esposizione all'interno di un singolo distretto idrico, esclusi i soggetti professionalmente esposti) è in gran parte spiegata dalla durata della residenza nei distretti idrici contaminati ( $R^2 = 0.68$ ), evidenziando un aumento dell'1% nel siero per anno di residenza, ed una significativa eterogeneità per distretto. Una emivita pari a 2.9 e 8.5 anni è stata stimata nei due distretti idrici rispettivamente con i più alti e i più bassi valori di esposizione (complessivamente 1.573 individui) (Seals et al., 2011).

Uno studio specifico ha riguardato anche la stima, in due distretti idrici, del tasso di declino nelle concentrazioni sieriche dopo attivazione di sistemi di filtraggio per le acque. Le concentrazioni medie di PFOA nel giugno 2007, nei campioni di siero dei partecipanti allo studio serviti dal Lubeck Public Service District erano 122 ng/mL tra 132 bevitori di acqua pubblica e 58 ng/mL tra 17 bevitori di acqua in bottiglia. Le concentrazioni medie di PFOA nel dicembre 2007, nel siero dei partecipanti allo studio serviti da Little Hocking Water Association erano 368 ng/mL tra 40 bevitori di acqua pubblica e 140 ng/mL tra 11 bevitori di acqua in bottiglia.

Tra i residenti serviti dal Lubeck Public Service District, la riduzione media delle concentrazioni sieriche di PFOA nell'anno dopo l'attivazione della filtrazione (tra giugno 2007 e giugno 2008) è stato di 32 ng/mL (26%) tra coloro che consumavano soprattutto acqua di rubinetto a casa ( $n=130$ ), e di 16 ng/mL (28%) tra coloro che consumavano principalmente acqua in bottiglia a casa ( $n=17$ ). Per i clienti del Lubeck Public Service District, la diminuzione media delle concentrazioni sieriche di PFOA nei sei mesi dopo la filtrazione (tra dicembre 2007 e giugno 2008) era di 39 ng/mL (11%) per consumatori di acqua di pubblica ( $n=39$ ) e 28 ng/mL (20%) per consumatori di acqua in bottiglia ( $n=1$ ). Il tasso medio stimato di diminuzione della concentrazione sierica di PFOA dopo filtrazione dell'acqua per tutti e quattro i gruppi è del 26% per anno (intervallo di confidenza al 95%: 25-28%). Sulla base di questi dati, la migliore stima mediana di emivita del PFOA nel siero è di 2.3 anni (95% CI: 2.1-2.4 anni) (Bartell et al., 2010).

Gli studi epidemiologici proposti e condotti dal Panel di esperti su un ampio spettro di effetti sanitari nell'ambito del Progetto Salute C8 hanno riguardato:

1. Livelli di colesterolo, diabete, acido urico in relazione ai livelli di PFOA
2. Studi trasversali su PFOA e funzione immunitaria, funzione ematopoietica, disturbi del fegato, renali ed endocrini e prevalenza di tumori.

3. Analisi longitudinale di follow-up della comunità dei residenti
4. Analisi longitudinale di follow-up dei lavoratori
5. Difetti congeniti nell'intera Mid-Ohio Valley
6. Difetti congeniti tra i partecipanti al Progetto Salute C8
7. La distribuzione spaziale dei tumori
8. Follow-up su effetti a breve termine sulla funzione immunitaria, epatica, renale ed endocrina
9. Valutazione dell'esposizione al PFOA
10. Studio sull'emivita del PFOA
11. Sviluppo neurocomportamentale tra i bambini

I riferimenti delle pubblicazioni scientifiche relative agli studi sopra descritti sono riportati in bibliografia.

Il Panel di Esperti, dopo la realizzazione degli studi epidemiologici e la valutazione delle evidenze complessive disponibili, ha prodotto una valutazione di "probabilità di associazione" tra esposizione al PFOA ed effetti sulla salute nella comunità del Mid-Ohio.

Con "probabile associazione" nell'Accordo Transattivo si intende: "date le evidenze scientifiche disponibili, è da ritenersi più probabile che tra i membri della classe esista, piuttosto che non esista, un collegamento tra l'esposizione a PFOA e una particolare malattia umana. (A "probable link" in this setting is defined in the Settlement Agreement to mean that given the available scientific evidence, it is more likely than not that among class members a connection exists between PFOA exposure and a particular human disease.)"

Per ogni effetto studiato il Panel di Esperti ha preparato e depositato presso la Corte di Giustizia un dettagliato Rapporto di Valutazione, corredato da una conclusione e una sintesi delle evidenze disponibili.

Si riportano di seguito le conclusioni dei Rapporti di valutazione per gli effetti sanitari studiati.

- a) Effetti per i quali il Panel, sulla base degli studi condotti e dei dati disponibili (epidemiologici e di altro tipo), conclude che non sussiste un'associazione probabile con l'esposizione a PFOA nella popolazione in studio:
  - Malattie croniche del rene, malattie epatiche, osteoartrite, morbo di Parkinson, ictus, malattie infettive, malattie respiratorie, diabete di tipo II, ipertensione, malattie coronariche, malattie autoimmuni (artrite reumatoide, lupus, diabete di tipo I, malattia di Crohn, sclerosi multipla), 21 sedi tumorali\* (tranne testicolo e rene), disordini nello sviluppo neurologico dei bambini, difetti congeniti, aborti spontanei e nati morti, nascite pretermine e basso peso alla nascita (dettagli del Report: [http://www.c8sciencepanel.org/prob\\_link.html](http://www.c8sciencepanel.org/prob_link.html)).
  - Per quanto riguarda il melanoma e il tumore della tiroide, il panel conclude che l'evidenza di un link con l'esposizione a PFOA è limitata ma non sufficiente a supportare una probabile associazione
- b) Effetti per i quali il Panel, sulla base degli studi condotti e dei dati disponibili (epidemiologici e di altro tipo), conclude che sussiste un'associazione probabile con l'esposizione a PFOA nella popolazione in studio:
  - Ipercolesterolemia (Report: Probable Link Evaluation of Heart Disease)
  - Colite ulcerosa (Report: Probable Link Evaluation of Autoimmune Disease)
  - Malattie tiroidee (Report: Probable Link Evaluation of Thyroid Disease)
  - Tumori del testicolo e del rene (Report: Probable Link Evaluation of Cancer)
  - Ipertensione indotta dalla gravidanza e Preeclampsia (Report: Probable Link Evaluation of Pregnancy-Induced Hypertension and Preeclampsia)

Per quanto riguarda i 5 gruppi di effetti per i quali l'evidenza complessiva disponibile depone a favore di un link causale con l'esposizione d'interesse il Panel precisa quanto segue:

*Ipercolesterolemia* - Il giudizio è basato sull'evidenza complessiva proveniente da una varietà di studi diversi, con disegni diversi, tra i quali studi non condotti nel contesto della valle di Mid-Ohio.

*Colite ulcerosa* - In assenza di altre ricerche epidemiologica pertinenti e di evidenze tossicologiche su questa relazione, il giudizio è basato sullo studio di coorte che ha evidenziato una relazione dose-risposta forte e molto chiara e positiva, con un grande aumento di rischio nel gruppo a più alta esposizione.

*Malattie tiroidee* - Sebbene i risultati di diverse indagini non siano convincenti se considerati isolatamente, non è plausibile attribuire i risultati al caso o ad errori, e la presenza di alcuni elementi indipendenti di evidenza di un'associazione non può essere confutata. Tra gli elementi di maggior peso, il più forte è l'evidenza di una maggiore insorgenza di malattie della tiroide (ipertiroidismo nelle donne, ipotiroidismo negli uomini) in relazione a livelli crescenti (misurati) di esposizione a PFOA (2005-2006) nelle analisi prospettiche (2005-2010).

*Tumori del testicolo e del rene* - Per il tumore del testicolo il giudizio è basato sostanzialmente sull'evidenza di un trend positivo del rischio in relazione a valori crescenti di esposizione (relazione dose-risposta). In entrambi le analisi (studio di coorte e studio di distribuzione geografica) i rischi relativi stimati sono da 3 a oltre 6 volte più elevati nel gruppo a più alta esposizione rispetto al riferimento.

Per il cancro del rene, lo studio di mortalità tra i lavoratori dell'industria chimica ha mostrato un rischio più elevato nel gruppo più esposto rispetto ai gruppi di esposizione più bassi. Nello studio di coorte residenziale, si evidenzia un trend di rischio crescente con l'aumentare dell'esposizione, più forte nelle analisi che comprendevano la stima dell'esposizione fino al momento della diagnosi.

*Iperensione indotta dalla gravidanza e Preeclampsia* - Il giudizio è basato sui seguenti aspetti 1) sono state osservate associazioni in diverse analisi dei diversi gruppi di donne del Progetto Salute C8. Queste analisi utilizzano diversi indicatori di esposizione ed esiti sanitari, ciascuno con specifici punti di forza e limiti. Mentre singolarmente le associazioni osservate potrebbero avere spiegazioni alternative, è improbabile che l'intero set di risultati possa essere spiegato da errori; 2) le stime di Rischio relativo sono più elevate per le gravidanze che erano più vicine nel tempo ai valori di PFOA misurati nel siero (sia prima che dopo l'arruolamento delle donne nel Progetto C8 Salute) quando cioè l'assegnazione del livello di esposizione è probabile che sia stata più accurata.

### **1.3.3. Considerazioni conclusive sulle evidenze epidemiologiche**

Gli studi epidemiologici, incluse le indagini sulla valutazione dell'esposizione attuale e pregressa, e i Rapporti di valutazione dell'evidenza condotti nell'ambito del Progetto Salute C8 in relazione agli effetti sanitari dell'esposizione a PFOA, presentano i requisiti e le caratteristiche di elevata affidabilità e riproducibilità, di potenza statistica, e di informatività a livello individuale, richiesti affinché essi possano essere inclusi nei processi di valutazione del rischio per l'uomo associati all'esposizione a composti perfluoroalchilici.

In particolare, si ritiene che i risultati complessivi dell'attività valutativa effettuata del Panel di Esperti del Progetto Salute C8<sup>9</sup> offrano nuovi rilevanti elementi di evidenza che l'esposizione umana alle sostanze perfluoroalchiliche attraverso le acque potabili possa comportare un aumentato rischio per un ampio spettro di esiti sanitari che vanno da effetti acuti quali l'ipercolesterolemia e l'ipertensione nella gravidanza a patologie rilevanti quali le malattie tiroidee, la colite ulcerosa e i tumori del testicolo e del rene. Tuttavia, non è stato ancora mai affrontato il tema se e come i dati epidemiologici possano essere utilizzati per derivare valori di riferimento per le acque potabili, anche perché gli studi disponibili si basano per lo più su concentrazioni nel siero piuttosto che su livelli misurati nelle acque. e deve essere meglio chiarita la relazione che lega le due misure.

### **1.4. Stime di esposizione alimentare a PFASs**

L'acqua di bevanda, potabile o in bottiglia, o consumata attraverso altre bevande non alcoliche, è considerata come alimento nell'ambito di stime di esposizione alimentare (Leclercq et al., 2009; FAO/WHO, 2002). Pertanto, la definizione di eventuali valori guida per quanto riguarda PFAS nell'acqua potabile non può prescindere da una valutazione dei contributi rappresentati dalle altre categorie alimentari, tramite una definizione dei consumi e della contaminazione associata a tali consumi, in una determinata popolazione o gruppo di persone (EFSA, 2012). Nella presente trattazione non viene considerata l'assunzione alimentare di perfluorurati dalla polvere di casa, nel contesto italiano di scarsa rilevanza, e comunque limitata temporalmente ai bambini in età di gattonamento. Altre vie di esposizione inalatorie e percutanee non sono ritenute altresì importanti nella popolazione generale, in assenza di specifici fattori di rischio occupazionale.

#### **1.4.1. Esposizioni alimentari non riferibili a contesti geografici sotto impatto.**

In base ai consumi alimentari riportati nel "Comprehensive food consumption database" riferito all'Italia (Leclercq et

<sup>9</sup> <http://www.c8sciencepanel.org/index.html>

al., 2009), e agli associati livelli di contaminazione per ogni singolo alimento che entra a fare parte della dieta, sono disponibili le seguenti stime di esposizione alimentare riferite alla popolazione generale italiana, effettuate da EFSA (2012) e da Klenow et al., (2013) (Tabella 1, Tabella 2). Tenendo presente il 95P dei consumi degli alimenti che maggiormente contribuiscono all'esposizione alimentare, le stime più elevate riguardano i bambini da 3-9 anni, con assunzioni stimate di 0.7 ng/kg pc giorno per il PFOA, e di 2.0 ng/kg peso corporeo per il PFOS. Quale scenario ulteriormente più conservativo, visto che le contaminazioni più elevate in Italia riferibili a PFOS si sono riscontrate soprattutto nel prodotto ittico pescato (dati progetto di Ricerca Istituto Superiore di sanità, [www.iss.it/fisr](http://www.iss.it/fisr)), si può considerare come stima prudenziale di esposizione alimentare riferita a forti consumatori di prodotto ittico nazionale e riferita a bambini nell'età di 3-9 anni, il seguente dato: 3,5 ng/kg pc giorno per PFOA; 6,9 ng/kg pc per PFOS (Brambilla et al., 2012). Tali stime di esposizione alimentare si riferiscono comunque a situazioni di contaminazione ambientale ritenute di fondo, in cui si può apprezzare come il contributo dell'acqua di bevanda e delle altre bevande non alcoliche nell'esposizione alimentare, non superi il 1% per quanto riguarda il PFOS, e il 10% per quanto riguarda il PFOA; altresì si indicano altre categorie alimentari quali maggiormente rilevanti (Figura 1). A tale proposito, per la valutazione del contributo all'esposizione alimentare determinato dall'acqua di bevanda, sono stati utilizzati i dati di contaminazione di acque minerali e di rubinetto riportate in Tabella 3 e i dati di consumo di acque e bevande a base di acqua provenienti dal Food Consumption Database riferito all'Italia (Tabella 4). In base a tali esposizioni alimentari da ritenersi di background, è possibile calcolare, sulla base dei consumi di acqua potabile riferiti alle varie classi di età, quale possa essere un limite massimo di accettabilità di contaminazione, fatto salvo che l'esposizione alimentare rappresentata dalle altre categorie di cibo non sia soggetta a variazioni incrementali "sostanziali". Tali variazioni incrementali sostanziali nella contaminazione degli alimenti sono ampiamente descritte nella letteratura scientifica quale conseguenza di una interrelazione con i livelli di contaminazione ambientali/alimentari della risorsa idrica, e con l'utilizzo a scopo agronomico dei prodotti dal ciclo di potabilizzazione e depurazione dell'acqua più in generale.

**Tabella 1.** Livelli medi di esposizione alimentare, espressi in pg/kg pc/giorno in adulti (18-64 anni) e bambini (3-9 anni), stimati in 4 nazioni Europee, ed espressi come Lower/Upper Bound. (Klenow et al, 2013).

		BE		CZ		IT		NO	
		Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children
PFHxA	Lower bound	289	873	7	19	30	63	14	34
	Upper bound	424	1137	130	233	96	195	66	128
PFOA	Lower bound	186	280	16	43	133	250	80	152
	Upper bound	231	389	188	326	197	378	107	195
PFNA	Lower bound	91	299	30	66	30	66	20	22
	Upper bound	145	402	142	254	97	200	70	115
PFDA	Lower bound	43	57	24	50	26	51	17	13
	Upper bound	99	165	135	237	107	209	104	179
PFUnDA	Lower bound	20	16	15	32	129	269	47	36
	Upper bound	92	174	153	295	326	651	107	157
PFHxS	Lower bound	86	288	1	1	16	36	7	10
	Upper bound	105	329	59	113	91	179	35	69
PFOS	Lower bound	336	960	370	959	183	404	87	80
	Upper bound	405	1113	449	1094	258	543	152	208

**Tabella 2.** Comparazione di stime di esposizione alimentare (pg/kg peso corporeo giorno) considerando il P95 dei consumi delle tre categorie alimentari che maggiormente contribuiscono all'esposizione. Dati espressi in Lower/Upper Bound (LB/UB), riferiti ad adulti (18-64 anni) e bambini (3-9 anni).

		BE		CZ		IT		NO	
		Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children	Adults	Children
PFHxA	Lower bound	942	2088	23	72	95	188	45	113
	Upper bound	1079	2457	150	291	174	340	107	214
PFOA	Lower bound	843	851	54	123	316	548	181	341
	Upper bound	888	967	231	416	393	694	211	388
PFNA	Lower bound	446	902	116	252	86	181	83	86
	Upper bound	505	1021	228	439	158	325	135	198
PFDA	Lower bound	251	116	152	317	141	266	72	50
	Upper bound	312	238	267	515	240	448	183	263
PFUnDA	Lower bound	124	59	99	208	865	1749	209	144
	Upper bound	195	217	283	539	1062	2131	269	265
PFHxS	Lower bound	396	915	2	3	65	136	25	44
	Upper bound	423	969	70	136	149	300	63	121
PFOS	Lower bound	1457	1909	1586	3531	988	1923	336	316
	Upper bound	1529	2068	1678	3701	1063	2062	401	453

Figura 1. Contributi percentuali di varie categorie di alimento all'esposizione alimentare di PFOS e PFOA, nella popolazione generale italiana (adulti).

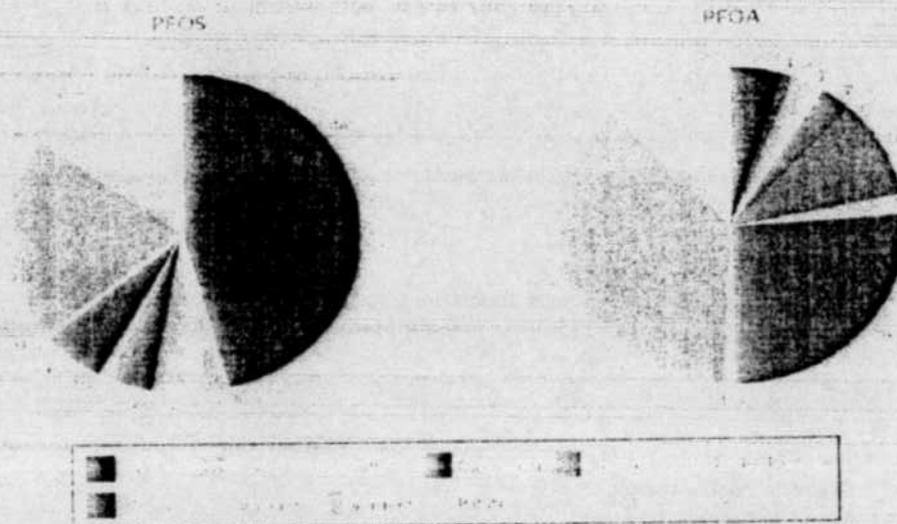


Tabella 3. PFAS (ng/L) rilevate in acque minerali e potabili in Italia. Dati tratti dal progetto europeo Perfood: [www.perfood.eu](http://www.perfood.eu)

Campione	Acqua	Luogo	PFBA	PFHxA	PFHpA	PFDA	PFNA	PFHxS	lin-PFOS	br-PFOS	tot-PFOS	PFPA	PFDA	PFUnA	PFDAa	PFTeA	PFTeA	PFDS	PFOSA
BW_NI_A	minerale	Sud Italia	0.855	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
AV_SIB	minerale	Sud Italia	0.816	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
BW_CI_A	minerale	Centro Italia	0.479	1.00	1.00	1.00	1.00	0.948	0.938	1.00	0.988	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
BW_CI_B	minerale	Centro Italia	0.368	1.00	1.00	1.00	1.00	0.949	0.992	1.00	0.992	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
BW_NI_A	minerale	Nord Italia	0.590	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
BW_NI_B	minerale	Nord Italia	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.995	1.00	1.00	1.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
FW_AL_A	Rubinetto	Alessandria	7.390	1.00	0.306	1.00	1.00	0.180	0.369	0.181	0.541	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
FW_AL_B	Rubinetto	Vercelli	6.710	1.00	0.248	1.00	1.00	0.181	0.232	0.154	0.386	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
FW_RO_A	Rubinetto	Roma	6.089	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
FW_RO_B	Rubinetto	Roma	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
FW_CI_A	Rubinetto	Firenze	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd
FW_CI_B	Rubinetto	Firenze	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd	nd

TW_FE_A	Rubinetto	Ferrara	51,600	15,400	3,610	31,200	0,859	0,684	1,440	0,394	1,834	nd						
TW_FE_B	Rubinetto	Ferrara	50,700	13,940	3,640	30,300	0,917	0,722	1,850	0,444	1,994	nd						
TW_TR_A	Rubinetto	Trissino	1,080	1,00	1,00	7,540	1,00	0,018	1,00	1,00	1,00	nd						
TW_TR_B	Rubinetto	Trissino	1,010	1,00	1,00	6,090	1,00	0,022	1,00	1,00	1,00	nd						
TW_BR_A	Rubinetto	Brescia	2,250	0,624	0,498	2,250	1,00	0,639	0,742	0,411	1,153	nd						
TW_BR_B	Rubinetto	Brescia	2,190	0,566	0,440	1,700	1,00	0,643	0,405	0,337	0,742	nd						

**Tabella 4.** Dati relativi al consumo di acqua e di altre bevande non alcoliche nella popolazione generale italiana. (Leclerc et al., 2009).

<b>Stime di consumo di acqua ed altre bevande non alcoliche nella popolazione italiana (campione totale)</b>					
Classe di età	peso	media	P50	95P	99P
anni	kg	g/kg pc die	g/kg pc die	g/kg pc die	g/kg pc die
Bambini 0-2	11,3	43,50*	34,74*	87,01	284,44
Bambini 3-9	26,1	26,86*	24,41*	57,75*	69,09
Adulti 18-64	69,7	12,95*	11,63*	27,34*	36,15*
<b>Stime di consumo di acqua di rubinetto nella popolazione italiana (campione totale)</b>					
Bambini 0-2	11,3	8,53*	3,72*	41,91	47,95
Bambini 3-9	26,1	7,67*	3,91*	27,83*	41,86
Adulti 18-64	69,7	2,79*	0,47*	13,08*	21,52*
<b>Stime di consumo di acqua minerale nella popolazione italiana (campione totale)</b>					
Bambini 0-2	11,3	28,24*	19,87*	83,08	284,44
Bambini 3-9	26,1	13,19*	12,06*	33,33	63,33
Adulti 18-64	69,7	7,23*	6,40*	19,54*	28,77*

Altre categorie di bevande non specificate

- Tisane, tè, caffè e sostituti
- Succhi di frutta e di verdura
- Altre bevande

\*Stime da ritenersi rappresentative

#### 1.4.2. Esposizioni alimentari riferibili a contesti geografici sotto impatto

Nei casi in cui i livelli di PFOS e PFOA nelle acque potabili non siano riconducibili a livelli di contaminazione di fondo ambientale, e riconoscano impatti storici legati ad esempio ad insediamenti produttivi (ARPAV, 2013), è opportuno considerare ulteriori scenari di esposizione alimentare.

Tali scenari vanno considerati in modo differenziato, per le differenti proprietà fisico-chimiche e tossicologiche dei composti perfluorurati, con particolare attenzione posta alla più spiccata capacità di bioaccumulo che ha il PFOS rispetto all'analogo PFOA negli organismi viventi.

Per quanto riguarda il PFOS è opportuno considerare la possibilità che la maggiore sorgente di esposizione alimentare possa derivare dal consumo della risorsa ittica di cattura, in cui sono stati descritti livelli di contaminazione nell'ordine di 1.000 – 10.000 volte più elevati di quelli presenti nella risorsa idrica (Wilhelm et al., 2008; Ollaei et al., 2013). Tali fattori di bio-accumulo descritti risultano essere in buon accordo con gli standards di qualità ambientale (EQS) proposti per il PFOS dalla Commissione Europea: 0,65 ng/L in acqua superficiale vs 9,1 ng/g peso fresco nella risorsa ittica. Non a caso, nelle misure di gestione del rischio sanitario in siti sotto impatto da rilascio ambientale di PFASs, sono stati inseriti anche altri vincoli oltre alla depurazione delle acque potabili, quali ad esempio una limitazione nel consumo di pesce locale.

Un bioaccumulo nello stesso ordine di grandezza è stato riscontrato nelle uova da galline (d'Hollander et al., 2012), riferita alla contaminazione dell'acqua presente in vari distretti del Belgio e in alcuni casi associata alla qualità dei

suoli.

In seguito all'utilizzo di fanghi da processi di depurazione delle acque, le concentrazioni di PFOS possono raggiungere ordini di grandezza di 100 -1.000 ng/g peso secco nei terreni agricoli, (Sepulveda et al., 2011) e dare quindi luogo alla contaminazione delle filiere alimentari. Nel fegato di pecore esposte ad una dose nell'intervallo di 1,16 - 1,45 µg/kg pc giorno a PFOS attraverso l'ingestione di foraggi raccolti da terreni contaminati da ammendanti sono stati ritrovati livelli di 885 - 1.172 ng/g, mentre nel muscolo le concentrazioni rilevate sono state tra i 24 e i 35 ng/g (Kowalczyk et al., 2012), ad indicare un fattore di trasferimento e di bio-accumulo di circa 10.000 per il fegato, e intorno a 300 per il muscolo. Tale dose di esposizione, se riferita al consumo medio di acqua da bere di tali animali, pari a 10 L capo/giorno, si aggira sui 100 ng/L di PFOS.

Inoltre, appare opportuno valutare l'assorbimento da parte di vegetali coltivati su terreni agricoli esposti. In tali casi, i fattori di trasferimento maggiori alla parte fogliare (> 10) si notano per composti perfluorurati a catena corta (C4 - C6 della serie carbossilica) (Felitzer et al., 2012; Stahl et al., 2013). I composti perfluorurati a catena media - lunga (C8 - C14), tuttavia sono in grado di essere presenti nell'apparato radicale. Da qui la maggiore contaminazione per PFOS e PFOA rilevabile in carote, patate, ravanelli, ed in generale in tuberi e radici di interesse alimentare, rispetto ai vegetali in foglia.

In tali contesti di esposizione non riferibili a situazioni di fondo ambientale, per quella parte di popolazione che fa maggiore consumo di prodotto alimentare locale, la definizione di un valore guida per l'acqua potabile deve necessariamente essere inserita in un contesto di azioni di prevenzione integrata volte a ridurre la contaminazione dell'acqua ad uso irriguo e zootecnico, a regolamentare l'utilizzo di ammendanti agricoli provenienti dal ciclo di potabilizzazione e depurazione delle acque, e, se del caso, a limitare in modo selettivo il consumo degli alimenti prodotti in loco.

#### **1.4.3. Biomonitoraggio umano di PFOS e PFOA**

Indicazioni sui livelli ematici di PFOS e PFOA nella popolazione generale italiana possono essere ricavate da due studi di biomonitoraggio condotti da questo Istituto; entrambi relativi ad aree per le quali non sono state riferite criticità ambientali correlate a questi inquinanti.

Il primo studio (Ingelido et al., 2008) è stato condotto nel 2008 su 230 individui di ambo i sessi, residenti in a Brescia e a Roma. Criteri di inclusione sono stati la residenza nell'area di almeno 15 anni e, per le donne, la nulliparità (o il non aver allattato). L'intervallo di età considerato è stato di 20-65 anni. I donatori sono stati raggruppati nelle tre fasce di età: 20-35, 35-50 e 51-65 anni. PFOS e PFOA sono risultati quantificabili in tutti i campioni. Per il PFOS, l'intervallo di concentrazioni ematiche osservate è stato di 0.06-26.9 ng/g, per il PFOA di 0.22-51.9 ng/g (con mediane, medie geometriche e medie aritmetiche pari a 6.31, 5.77 e 6.86 per il PFOS e 3.59, 3.32 e 4.15 per il PFOA). Per entrambe le molecole si sono osservati livelli di concentrazione più elevati negli uomini che nelle donne in tutti i gruppi di età (come osservato in numerosi altri studi), e un aumento delle concentrazioni con l'età (significativo per le sole donne). I livelli di concentrazione rilevati nello studio si collocano verso l'estremo inferiore dell'intervallo di concentrazione (come valori medi, 2-50 ng/g) riscontrati in studi analoghi condotti in Paesi industrializzati negli ultimi dieci anni.

Il secondo studio (De Felip et al, dati ancora non pubblicati) è stato condotto nel 2011-2012 su circa 500 donne nullipare di età riproduttiva (20-40 anni) residenti in sei Regioni italiane (Trentino-Alto Adige, Piemonte, Umbria, Lazio, Puglia, Sicilia), in aree a diversa tipologia espositiva a inquinanti organici persistenti. Le concentrazioni ematiche osservate sono state di circa 1.5 ng/g per il PFOS e 2.5 ng/g per il PFOA (mediane). Per il gruppo di età 20-35 anni i valori (mediane) osservati nel precedente studio erano stati di 4.55 ng/g di PFOS e di 2.74 ng/g per il PFOA.

Per quanto riguarda la correlazione tra intake e dose interna, alcuni autori (Thompson et al., 2010) hanno calcolato un rapporto tra intake e concentrazione nel siero pari a 0.069 per il PFOS e a 0.136 per il PFOA. Nonostante le considerevoli approssimazioni inserite nel modello utilizzato per derivare questi valori, le concentrazioni ematiche stimate tramite il loro impiego in base ai dati di intake disponibili per la popolazione italiana sono in buon accordo con quelle riscontrati negli studi di biomonitoraggio su menzionati (differenza di circa il 5% per il PFOA e di circa il 30% per il PFOS).

#### **1.5 Possibili misure di mitigazione del rischio per l'abbattimento di PFAS nella filiera delle acque destinate a consumo umano**

Dall'analisi della letteratura scientifica attualmente disponibile sulle tecniche di abbattimento dei PFAS in matrici acquose (acque reflue e acque superficiali da destinare al consumo umano previa potabilizzazione) si evince che i processi convenzionali (chiari-flocculazione, sedimentazione, filtrazione a sabbia, ossidazione chimica) normalmente implementati negli impianti di trattamento non rivestono effetti significativi nella rimozione di PFOS e PFOA (Takagi et al., 1991; Xiao et al., 2013).

Tra i trattamenti chimico-fisici implementati solo la "enhanced coagulation", basata sull'impiego di elevati dosaggi di coagulante a pH inferiori a 7, è in grado di rimuovere fino al 30% di PFOS e al 20% di PFOA (Yu et al., 2011). Questi ultimi dati sono stati recentemente acquisiti mediante prove di laboratorio e necessitano di ulteriori conferme su scala reale.

Allo stato attuale delle conoscenze solo due tecniche hanno fornito risultati positivi a livello impiantistico: l'adsorbimento su carbone attivo in polvere (PAC) o granulare (GAC) e la filtrazione attraverso membrane con diametro nominale dei pori inferiore a 10 nm (nanofiltrazione ed osmosi inversa).

Per quanto riguarda la prima, Yu et al. (2011) hanno dimostrato che l'efficienza di adsorbimento dei PFAS sulla superficie del PAC varia in funzione della concentrazione della sostanza organica naturale (NOM) presente nel mezzo acquoso, in quanto quest'ultima è in grado di interagire preferenzialmente con i siti attivi del carbone attivo in polvere, riducendo significativamente la sua capacità di adsorbimento nei confronti dei PFAS e limitando il tempo di esercizio dell'adsorbente. Questo effetto è stato riscontrato anche nell'uso del GAC ed è modulato dalle caratteristiche strutturali del carbone attivo: prove comparative effettuate da Appleman et al. (2013) hanno evidenziato che l'impiego di GAC minerali consente di ottenere efficienze di rimozione più elevate di quelle raggiungibili con l'uso di GAC vegetali, probabilmente a causa del minor grado di microporosità e di compattezza dei primi correlato ad una migliore cinetica di interazione.

L'adsorbimento dei PFAS sulla superficie del GAC è una reazione reversibile, influenzata sensibilmente dalla temperatura di esercizio: nel periodo estivo, quando la temperatura dell'acqua può raggiungere i 25°C, PFOS e PFOA vengono debolmente ritenuti dall'adsorbente mostrando "punti di breakthrough" decisamente inferiori a quelli riscontrabili nei mesi invernali (Takagi et al., 2011). Ciò può causare un prematuro desorbimento di una frazione del quantitativo già trattenuto in precedenza determinando, nell'effluente, il conseguente incremento della concentrazione di tali composti rispetto a quella misurata prima del trattamento.

Il comportamento del carbone attivo nei confronti dei PFAS varia in funzione della lunghezza della catena alchilica idrofobica ( $C_n$ ) e della natura chimica del gruppo polare (Yu et al., 2011; Eschauzier et al., 2012): il potere adsorbente del GAC si riduce sia al diminuire del numero di atomi di carbonio sia sostituendo il gruppo solfonico con quello carbossilico. In particolare, Eschauzier et al. (2012) hanno evidenziato che PFAS a catena lunga, ovvero con  $C_n \geq C_6$  nel caso di acidi perfluoroalchilcarbossilici, vengono rimossi completamente da un trattamento a doppio stadio, mentre PFAS a catena corta (soprattutto PFBA e PFBS con  $C_n = 4$ ) attraversano inalterati il duplice letto adsorbente. Nell'eluato è stato, inoltre, rinvenuto un arricchimento selettivo degli isomeri ramificati rispetto a quelli lineari, suggerendo un calo del potere adsorbente del GAC al crescere della ramificazione della catena alchilica.

Per quanto attiene i processi di filtrazione a membrana del tipo nanofiltrazione ed osmosi inversa, studi di laboratorio hanno evidenziato la possibilità di abbattere fino al 99.9% della concentrazione iniziale di PFAS (Thompson et al., 2011). Anche in questo caso la ritenzione dei PFAS migliora all'aumentare della lunghezza della catena alchilica, ma risulta poco influenzata dalla natura chimica del gruppo polare (Yu et al., 2011; Takagi et al., 2011). Le caratteristiche della membrana utilizzata determinano l'efficienza di rimozione dei PFAS a catena corta ed il comportamento generale in presenza di *fouling*.

Infine si segnalano i risultati promettenti ottenuti nel corso di recenti studi di laboratorio sull'applicazione di tecniche avanzate nell'abbattimento dei PFAS, basati sulla degradazione sonochimica (Cheng et al., 2008) o sull'ossidazione UV mediata da specie chimiche fotoreattive (ione ferrico, acido fosfotungstico, biossido di titanio, ione persolfato, ione periodato) (Hori et al., 2005; 2008).

## 2. Riferimenti normativi

### 2.1 Valori guida per le acque potabili

L'OMS non ha ad oggi indicato valori guida per i PFAS nell'acqua potabile che possano essere recepiti a livello comunitario dalla Direttiva 98/83/CE. Concentrazioni massime tollerabili di PFOA e PFOS nell'acqua potabile sono state tuttavia proposte a livello nazionale:

- in Germania, la Commissione per le Acque Potabili<sup>10</sup> ha fissato nel 2006 per PFOA e PFOA un valore limite di 100 ng/L. Tale valore deriva dall'applicazione di un generico "admissible health based precautionary value", valido in via cautelativa per tutte le sostanze non genotossiche o con effetti genotossici indiretti. Il valore di 100 ng/L è ritenuto appropriato per l'esposizione per la durata della vita, mentre per esposizioni di durata più breve vengono proposti per interpolazione valori limite superiori, fino a 5 µg/L per un anno;
- nel Regno Unito nel 2007 la Health Protection Agency (HPA) ha proposto come concentrazioni massime accettabili di PFOS e PFOA nell'acqua destinata al consumo umano i valori di 0,3 µg/L e 10 µg/L, rispettivamente<sup>11</sup>. Tali valori sono ottenuti allocando al consumo di acqua potabile una quota della dose giornaliera tollerabile, stimata dalla *Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and Environment* (COT) in 0,3 e 3,0 µg/kg p.c. rispettivamente<sup>12</sup>;
- negli Stati Uniti l'EPA<sup>13</sup> ha indicato "Provisional Health Advisories", ossia concentrazioni limite per una esposizione per periodi limitati, pari a 0,4 e 0,2 µg/L per PFOA e PFOS, rispettivamente, allocando il 20% della dose tollerabile stimata (cfr. 1.2) al consumo di acqua potabile, in uno scenario di esposizione che prevede di proteggere un bambino di 10 kg di peso, considerato la fascia di popolazione più suscettibile, che consuma 1L di acqua al giorno;
- nell'ambito dei lavori del WG Europeo "Chemical Aspects", che ha proposto la derivazione dello standard di qualità ambientale per PFOS, è stato anche individuato un valore limite nell'acqua potabile (senza valore legale) di 0,525 µg/L basato sulla TDI dell'EFSA, assumendo un consumo di 2 L giornaliero e un peso corporeo medio di 70 kg.
- si evidenzia infine che, in base alle informazioni acquisite da questo Istituto, sia l'OMS che U.S.EPA hanno in programma la definizione (o revisione) di valori guida per PFOA e PFOS nell'acqua potabile.

## 2.2 Restrizioni d'uso dei PFAS e standard di qualità ambientale

La Direttiva Europea 2013/39/EC<sup>14</sup> è stata pubblicata il 24 agosto 2013 in conformità con gli obblighi derivanti dall'articolo 16 della Direttiva Quadro Acque 2000/60/CE. La Direttiva, che concerne il controllo dell'inquinamento causato dalle sostanze prioritarie negli ambienti acquatici (fiumi, laghi, acque marino costiere e territoriali, acque di transizione e bacini artificiali) europei, ha individuato per il PFOS uno standard di qualità ambientale (SQA) nella matrice biota (9 µg/kg - peso fresco), nella colonna d'acqua come media annuale (MA:  $6,5 \times 10^{-4}$  µg/L acqua superficiale interna,  $1,3 \times 10^{-4}$  µg/L altre acque) e come massima concentrazione ammissibile (MAC: 36 µg/L acqua superficiale interna, 7,2 µg/L altre acque).

Il valore di SQA biota per il PFOS è stato derivato sulla base della TDI dell'EFSA del 2008<sup>15</sup>, mentre il valore in colonna d'acqua MA è stato ricavato applicando un fattore di bioconcentrazione (BCF) e fattori di biomagnificazione (BMF) rispetto al valore derivato per il biota; la MAC è stata derivata sulla base di saggi ecotossicologici di tipo acuto e applicazione di fattori di incertezza. L'SQA, prima della pubblicazione ufficiale, è stato revisionato, come previsto dalla Direttiva Quadro Acque, dal comitato scientifico europeo SCHER<sup>16</sup>.

Lo standard di qualità ambientale (SQA), ai sensi della Direttiva Quadro Acque, rappresenta il buono stato chimico di

<sup>10</sup> Trinkwasserkommission – Commissione per l'acqua potabile presso il Ministero della Salute della Repubblica Federale Tedesca, 13 Luglio 2006

<sup>11</sup> Health Protection Agency. Maximum acceptable concentrations of PFOS and PFOA in drinking water. First issued August 2007

<sup>12</sup> COT Statements on the Tolerable Daily Intake for perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoic acid, Stetementes 2006/09 e 2006/10.

<sup>13</sup> USEPA – Provisional Health Advisories for PFOA and PFOS, January 8, 2009

<sup>14</sup> Unione Europea. Direttiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 agosto 2013 che modifica le direttive 2000/60/CE e 2008/105/CE per quanto riguarda le sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque. OJ L-226.

<sup>15</sup> European Commission. Supporting Background Documents 2012 priority substances proposal PFOS-EQS Dossier 2011. <https://circabc.europa.eu/>

<sup>16</sup> European Union. SCHER Opinion on "chemicals and the water framework directive: draft environmental quality standards" Perfluorooctane Sulphonate (PFOS). Adopted at its 13<sup>th</sup> plenary on 25 May 2011.



Nelle acque potabili campionate, venivano rinvenute concentrazioni massime di PFOA comprese tra 1.205 e 1.886 ng/litro, mentre la somma totale delle concentrazioni di PFAS<sup>20</sup> risultava compresa tra 1.973 – 3.138 ng/litro, nell'area identificata come Sud Autostrada, che raccoglie tra l'altro i reflui di cinque depuratori.

A seguito di tali evidenze della contaminazione sul territorio, anche facendo seguito alle indicazioni di questo Istituto<sup>21</sup> e di codesto Ministero, sotto l'egida delle Autorità Regionali veniva implementato un monitoraggio estensivo delle risorse idriche nel territorio, con particolare attenzione alle acque da destinare e destinate a consumo umano. I dati di monitoraggio alimentano la banca dati "Sinap" progressivamente condivisa con questo Istituto. La banca dati risulta essere piuttosto eterogenea per quanto riguarda le tipologie di campioni analizzati.

L'analisi dei dati, aggiornati al 13/11/2013, evidenzia 14 diverse tipologie di campioni<sup>22</sup>, per un totale di 874 campioni, prelevati in quattro diverse provincie della regione Veneto (Padova, Verona, Vicenza e Rovigo). Di questi campioni il 21% è costituito da campioni provenienti da reti acquedottistiche, prelevati nelle sole tre provincie di Padova, Vicenza e Verona.

I dati di seguito sintetizzati, relativi solo a campioni prelevati da reti acquedottistiche<sup>23</sup>, si riferiscono ad analisi effettuate per un lasso di tempo di circa 4 mesi e mezzo, dalla fine di giugno 2013 (27/6/2013 – Primo campionamento effettuato nella provincia di Vicenza) alla metà di novembre 2013 (13/11/2013 – Ultimo campionamento effettuato nella provincia di Padova).

Nel 87% dei campioni prelevati dalle reti acquedottistiche è stata riscontrata la presenza di PFAS, con concentrazioni superiori a 0,01 µg/L (tale percentuale rappresenta il 18,3% dei campioni totali). Le concentrazioni massime, minime e medie riscontrate per i composti PFOA, PFOS, PFBS e PFBA, per la somma degli altri PFAS monitorati e per la somma di tutte le PFAS analizzate vengono riportate nella tabella 5.

**Tabella 5.** Dati riguardanti i campioni di acque provenienti da reti acquedottistiche per le diverse provincie.

PROVINCIA	PFOA (µg/L)			PFBA (µg/L)			PFOS (µg/L)			PFBS (µg/L)			Somma altri PFAS (µg/L)			PFAS Tot ∞ (µg/L)		
	Min	Max	Mediana†	Min	Max	Mediana†	Min	Max	Mediana†									
PADOVA (N <sup>o</sup> =62)	NR*	1,31	0,27	NR*	0,50	0,15	NR*	0,10	0,02	NR*	0,42	0,08	NR*	1,48	0,37	NR*	2,89	0,64

<sup>20</sup> Somma di tutti i PFAS (acidi perfluorocarbossilici da 4 a 12 atomi di carbonio; acidi perfluorosolfonici con 4, 6 e 8 atomi di carbonio).

<sup>21</sup> Cfr. nota 1.

<sup>22</sup> Nel dettaglio sono computati i seguenti campioni

**PRODOTTO**

ACQUE SOTTERRANEE E DI SORGENTE  
 ACQUE PER CONTROLLO POTABILITA'  
 ACQUE POTABILI DA RETE ACQUEDOTTISTICA  
 ACQUE SUPERFICIALI DI LAGO  
 ACQUE SUPERFICIALI CORRENTI  
 ACQUE SOTTERRANEE DA POZZI SPIA DISCARICHE  
 ACQUE REFLUE IN INGRESSO DEPURATORI  
 ACQUE REFLUE URBANE  
 ACQUE DI POZZI E/O SORGENTI DI ACQUEDOTTI DOPO IL TRATTAMENTO  
 ACQUE REFLUE INDUSTRIALI  
 ACQUE ALTRE  
 ACQUE RECAPITANTI IN FOGNATURA O IN ACQUE SUPERFICIALI  
 ACQUE PER LA PRODUZIONE DI ALIMENTI  
 ACQUE SOTTERRANEE – SITI CONTAMINATI

**N° CAMPIONI PER PROVINCIA**

	Padova	Rovigo	Verona	Vicenza
ACQUE SOTTERRANEE E DI SORGENTE	38	17	9	207
ACQUE PER CONTROLLO POTABILITA'	25	28	124	158
ACQUE POTABILI DA RETE ACQUEDOTTISTICA	43			101
ACQUE SUPERFICIALI DI LAGO				3
ACQUE SUPERFICIALI CORRENTI	6		17	27
ACQUE SOTTERRANEE DA POZZI SPIA DISCARICHE			3	6
ACQUE REFLUE IN INGRESSO DEPURATORI			1	10
ACQUE REFLUE URBANE			3	8
ACQUE DI POZZI E/O SORGENTI DI ACQUEDOTTI DOPO IL TRATTAMENTO				1
ACQUE REFLUE INDUSTRIALI			2	10
ACQUE ALTRE			2	15
ACQUE RECAPITANTI IN FOGNATURA O IN ACQUE SUPERFICIALI				1
ACQUE PER LA PRODUZIONE DI ALIMENTI			2	
ACQUE SOTTERRANEE – SITI CONTAMINATI			5	4
Totale campioni per provincia	112	45	166	551
Totale complessivo	874			

<sup>23</sup> I dati analizzati sono quelli forniti tramite una seconda banca dati condivisa con questo Istituto. In tale banca dati, denominata "estrazione PFAS -retiAcquedottistiche" sono stati inseriti solo i campioni provenienti da reti acquedottistiche.

VERONA (N <sup>o</sup> =58)	NR*	0,56	0,20	NR*	0,21	0,12	NR*	0,06	0,01	NR*	0,15	0,07	NR*	0,57	0,32	NR*	1,19	0,55
VICENZA (N <sup>o</sup> =63)	NR*	1,34	0,18	NR*	0,42	0,11	NR*	0,12	0,01	NR*	0,35	0,06	NR*	1,40	0,23	NR*	2,74	0,53

\* NR = Concentrazione < LOD, LOD = 0,01 µg/L

† N= numero di campioni

‡ I valori riportati sono stati ottenuti dalla trattazione di tutti i dati, compresi quelli che ricadono al di sotto del limite di rilevabilità, secondo quanto riportato in ISTISAN 04/15, trasformandoli alla "metà" del limite di rilevabilità (0,005 µg/L).

∞ comprende: PFBA, PFPeA, PFBS, PFHxA, PFHpA, PFHxS, PFNA, PFDeA, PFUnA, PFDoA

In allegato è riportato in grafico l'andamento temporale di PFOA, PFOS, PFBS, PFBA e della somma degli altri PFAS monitorati, unitamente alla somma di tutti i PFAS monitorati in tre diversi punti di campionamento della provincia di Padova<sup>24</sup>. Nei grafici vengono anche mostrati i valori massimi minimi e medi di concentrazione raggiunti per i punti di campionamento rappresentati.

## Conclusioni

La richiesta in oggetto riguarda la fissazione di valori limite per parametri aggiuntivi non riportati nell'allegato I del D.lgs 31/2001 e *s.m.i.* sulla qualità delle acque destinate al consumo umano, finalizzati a soddisfare i requisiti dell'art. 4(2)a dello stesso decreto nei punti in cui le acque sono rese disponibili per il consumo umano. La richiesta attiene in particolare ai composti perfluoro-alchilici rilevati come contaminanti delle acque potabili di diverse province della regione Veneto.

Sulla base delle informazioni disponibili sul profilo tossicologico delle sostanze in oggetto, aggiornato alle più recenti evidenze, sui dati di epidemiologia ambientale rilevati per alcune delle sostanze, sullo scenario di contaminazione ad oggi definito e sulle possibili misure di mitigazione del rischio implementabili nella filiera idro-potabile, si ritiene possibile trarre le seguenti considerazioni conclusive:

- indicazioni sui livelli tollerabili di esposizione orale (TDI) a PFASs, e possibili valori di riferimento per l'acqua destinata al consumo umano, sono state espresse da alcuni enti nazionali e internazionali, ma solo limitatamente al PFOA e PFOS. Si ritiene comunque che le valutazioni espresse su questi ultimi possano essere estese con confidenza anche a sostanze congeneriche con catena più breve (C4-C7), che mostrano caratteristiche tossicologiche e di persistenza di minore entità;
- l'Autorità Europea di Sicurezza Alimentare (EFSA) ha indicato nel 2008 come valori tollerabili per l'esposizione orale cronica a PFOA e PFOS le dosi di 1,5 e 0,15 µg/kg pc al giorno, rispettivamente;
- allocando una quota della dose tollerabile giornaliera al consumo di acqua potabile è in linea di principio possibile definire dei valori tollerabili (o valori guida) anche per quest'ultima. In particolare, adottando uno degli scenari conservativi proposti a tal fine dall'OMS, ovvero il consumo di un litro di acqua potabile al giorno per un bambino del peso corporeo di 10 kg, e allocando al consumo di acqua il 20 % della dose tollerabile, è possibile calcolare dalla TDI stimata dall'EFSA valori limite di **0,3 microgrammi/litro** (150 ng/kg x 10 kg x 0,2) **per il PFOS** e di **3 microgrammi/litro** (1,5 µg/kg x 10 kg x 0,2) **per il PFOA**;
- sulla base di tale stima, e dall'esame dei dati resi disponibili dalle Autorità territoriali interessate, risulta che tutti i valori di PFOS e PFOA sono ampiamente inferiori ai limiti definiti usando la TDI dell'EFSA. La somma delle concentrazioni dei vari congeneri appare più elevata del limite riferito al PFOS, ma alla luce delle conoscenze attuali considerare le forme congeneriche come PFOS-equivalenti rappresenta una chiara sovrastima, essendo il profilo tossicologico dei congeneri meno rilevante rispetto a PFOS e a PFOA. Come questo Istituto aveva precedentemente rilevato, questo quadro non configura una situazione di rischio immediato per la popolazione del territorio veneto interessato al fenomeno di inquinamento ma, viste le incertezze del quadro complessivo,

<sup>24</sup> L'elaborazione dei dati sul sistema Sinap risulta ad oggi parziale, in quanto solo in alcuni casi è stato effettuato un campionamento sistematico (campioni prelevati negli stessi siti di prelievo in diverse date) registrandosi una costante introduzione nella campagna di monitoraggio di molti nuovi siti di prelievo, con campionamenti non ripetuti nel tempo; ciò è utile ai fini della definizione dell'areale di contaminazione ma limita la valutazione del trend della contaminazione.

induce a raccomandare, nel contempo, l'urgenza di adottare adeguate misure di mitigazione del rischio, estese alla intera filiera idrica<sup>25</sup> e alimentare;

- infatti, successivamente alla pubblicazione dell'opinione dell'EFSA, e in parte anche successivamente al primo parere trasmesso da questo Istituto, sono stati pubblicati nella letteratura scientifica i risultati di ulteriori studi tossicologici sui PFAS. Tra questi hanno particolare rilievo nuovi studi di tossicità dello sviluppo sul PFOA, che mostrano possibili effetti avversi a dosi più basse di quelle attualmente utilizzate per stabilire le dosi tollerabili per l'uomo, anche se la robustezza dei dati non appare sufficiente a modificare il *Point of Departure* per la derivazione di valori di riferimento come la TDI. Analogo – o più significativo - rilievo hanno anche i risultati di indagini epidemiologiche che hanno suggerito possibili associazioni causali tra esposizione ambientale a PFOA e varie patologie;
- stante l'incertezza sul significato delle nuove evidenze tossicologiche, e la difficoltà di derivare livelli di esposizione tollerabili dagli studi su popolazioni, si ritiene che non sia possibile allo stato attuale ridefinire con adeguata confidenza una dose tollerabile per il PFOA (e PFOS) alternativa a quelle precedentemente proposte da EFSA ed EPA. Si ritiene tuttavia che la disponibilità di nuove evidenze scientifiche richieda una revisione periodica delle valutazioni tossicologiche, con possibile ridefinizione dei relativi valori di riferimento. A tale riguardo si segnala che una prima comprensiva valutazione delle evidenze di cancerogenicità del PFOA è in programma presso la IARC per il 2014<sup>26</sup> e che, secondo le informazioni acquisite da questo Istituto, PFOA e PFOS sono state selezionate tra le sostanze di interesse prioritario per la definizione di valori guida per l'acqua potabile sia da OMS che da US EPA;
- in aggiunta alla difficoltà relative alla definizione della dose tollerabile, si vuole inoltre mettere in evidenza come la definizione di valori guida per l'acqua potabile ponga, nel caso dei PFAS, ulteriori problemi relativi alla stima del contributo dell'acqua potabile alla esposizione totale. In assenza di informazioni specifiche l'OMS raccomanda cautelativamente di attribuire al consumo di acqua potabile non più del 10-20% dell'esposizione totale<sup>27</sup>. Tale approccio sembra adeguato per il PFOA, per il quale l'EFSA stima al 16 % il contributo dell'acqua potabile, ma non per PFAS con più spiccate potenzialità di accumulo nel biota, come il PFOS, per il quale normalmente la dieta rende conto di ca. il 99%. Per questo motivo, in una situazione di contaminazione ambientale diffusa è possibile che l'esposizione a PFOS attraverso l'acqua potabile rappresenti un contributo meno rilevante rispetto ad altre fonti, quali i prodotti ittici e i vegetali prodotti nella zona contaminata. Per questo motivo è essenziale verificare i livelli espositivi associati al consumo degli alimenti di produzione locale. L'entità dell'esposizione alimentare a PFOS rappresenta un ulteriore fattore di incertezza alla stima del rischio associato alla presenza di PFAS nelle acque superficiali, anche in relazione alla specifica situazione di contaminazione oggetto di questo parere;
- a tale riguardo si fa presente l'opportunità di avviare, in aggiunta alla campagna di monitoraggio della qualità delle acque in corso, uno studio di monitoraggio della contaminazione da PFAS nell'ambiente e nella filiera agroalimentare nel territorio al fine di definire il profilo di esposizione della popolazione residente; stante la complessità del quadro di esposizione, si segnala inoltre l'utilità di uno studio di biomonitoraggio su marcatori di esposizione interna (PFAS plasmatici), capace di fornire una misura cumulativa della esposizione della popolazione.

In aggiunta a quanto sopra indicato relativamente alle problematiche attinenti la definizione di valori di riferimento "health based" per i PFAS nell'acqua potabile, si vuole inoltre evidenziare l'origine antropica di detti composti, che rappresentano contaminanti indesiderati nei corpi idrici e che come tali non dovrebbero essere presenti nelle acque destinate a consumo umano<sup>28</sup>.

Nelle more della prossima definizione di valori di riferimento condivisi a livello sovranazionale, quali quelli in discussione presso l'OMS, a completamento e delucidazione di quanto indicato nel precedente parere, si ribadisce la raccomandazione di assicurare adeguate misure di prevenzione della contaminazione delle acque di origine, e a livello impiantistico l'implementazione di tecniche di adsorbimento e/o filtrazione attraverso membrane, di provata

<sup>25</sup> Cfr. nota 1.

<sup>26</sup> <http://monographs.iarc.fr/>: Meeting 110: "Perfluoro-octanoic acid, Tetrafluoroethylene, Dichloromethane, 1,2-Dichloropropane, and 1,3-Propane sultone" Lyon, 3-10 June 2014.

<sup>27</sup> WHO Drinking Water Guidelines, 4th Edition, Geneva 2011

<sup>28</sup> Si richiama in proposito il considerando (8) della dir 98/83/CE sulla qualità delle acque destinate a consumo umano che recita "per consentire alle imprese erogatrici di rispettare le norme di qualità per l'acqua potabile, occorre garantire — grazie a idonee misure di protezione delle acque — la purezza delle acque di superficie e sotterranee; che lo stesso scopo si può raggiungere applicando opportune misure di trattamento delle acque prima dell'erogazione.

efficienza per la rimozione di PFAS nella filiera di produzione e distribuzione delle acque destinate a consumo umano. Nello scenario di contaminazione rappresentato, si ritiene che l'applicazione delle citate tecnologie possa garantire nelle acque trattate almeno i seguenti livelli di performance: PFOS:  $\leq 0,03 \mu\text{g/litro}$ ; PFOA:  $\leq 0,5 \mu\text{g/litro}$ ; altri PFAS:  $\leq 0,5 \mu\text{g/litro}$ .

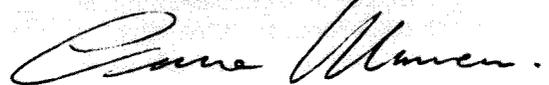
Tali concentrazioni sono significativamente inferiori ai valori limite estrapolabili dalla TDI dell'EFSA, e confrontabili con quelli proposti da US EPA, e possono rappresentare un valore obiettivo provvisorio tossicologicamente accettabile. Resta comunque valida la considerazione che in contesti di esposizione non riferibili a situazioni di fondo ambientale come nel caso di specie, per quella parte di popolazione che fa maggiore consumo di prodotto alimentare locale, la definizione di un valore guida per l'acqua potabile deve necessariamente essere inserita in un contesto di azioni di prevenzione integrata volte a ridurre la contaminazione dell'acqua ad uso irriguo e zootecnico, a regolamentare l'utilizzo di ammendanti agricoli provenienti dal ciclo di potabilizzazione e depurazione delle acque, e, se del caso, a limitare in modo selettivo il consumo degli alimenti prodotti in loco.

Sulla base di quanto sopra, questo Istituto ad integrazione di quanto in precedenza espresso per la fattispecie, raccomanda l'implementazione di mezzi efficaci in grado di garantire la sostanziale rimozione dei composti perfluoro-alchilici nella filiera di produzione e distribuzione delle acque destinate a consumo umano, indicando i seguenti limiti di performance (obiettivo) di trattamento: PFOS:  $\leq 0,03 \mu\text{g/litro}$ ; PFOA:  $\leq 0,5 \mu\text{g/litro}$ ; altri PFAS<sup>29</sup>:  $\leq 0,5 \mu\text{g/litro}$ .

Questo Istituto si riserva di comunicare tempestivamente eventuali informazioni rilevanti ai fini della richiesta sulla base degli aggiornamenti tecnico-scientifici disponibili.

Si resta a disposizione per ogni altra esigenza in merito

Il Direttore del Dipartimento  
di Ambiente e Prevenzione Primaria  
Loredana Musmeci



<sup>29</sup> Devono essere ricercati almeno i seguenti composti: PFBA, PFPeA, PFBS, PFHxA, PFHpA, PFHxS, PFNA, PFDeA, PFUnA, PFDoA.  
pagina 20 di 27

## Bibliografia citata

- Abbott BD, Wolf CJ, Das KP, Zehr RD, Schmid JE, Lindstrom AB, Strynar MJ, Lau C. (2009). Developmental toxicity of perfluorooctane sulfonate (PFOS) is not dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha (PPAR alpha) in the mouse. *Reprod Toxicol.*; 27(3-4):258-65.
- Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, Nakayama S, Lindstrom AB, Strynar MJ, Lau C. (2007). Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor-alpha. *Toxicol Sci.*; 98(2):571-81.
- Abbott BD, Wood CR, Watkins AM, Das KP, Lau CS. (2010). Peroxisome proliferator-activated receptors alpha, Beta, and gamma mRNA and protein expression in human fetal tissues. *PPAR Res.* 2010;. doi:pil: 690907. 10.1155/2010/690907.
- Abbott BD, Wood CR, Watkins AM, Tatum-Gibbs K, Das KP, Lau C. (2012). Effects of perfluorooctanoic acid (PFOA) on expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) and nuclear receptor-regulated genes in fetal and postnatal CD-1 mouse tissues. *Reprod Toxicol.*;33(4):491-505.
- Appleman TD, Dickenson ERV, Bellona C, Higgins CP. Nanofiltration and granular activated carbon treatment of perfluoroalkyl acids. *J Hazard Mater.* 2013;260:740-6. doi:DOI 10.1016/j.jhazmat.2013.06.033.
- ARPA Veneto, sezione di Vicenza Lettera prot 75079 del 11.07.2013
- Barry V, Winquist A, Steenland K. Perfluorooctanoic Acid (PFOA) Exposures and Incident Cancers among Adults Living Near a Chemical Plant. Barry V, Winquist A, Steenland K. *Environ Health Perspect.* 2013 Sep 5. [Epub ahead of print]
- Bartell SM, Calafat AM, Lyu C, Kato K, Ryan PB, Steenland K. Rate of decline in serum PFOA concentrations after granular activated carbon filtration at two public water systems in Ohio and West Virginia. Bartell SM, Calafat AM, Lyu C, Kato K, Ryan PB, Steenland K. *Environ Health Perspect.* 2010 Feb;118(2):222-8. Incidence of type II diabetes in a cohort with substantial exposure to perfluorooctanoic acid. Karnes C, Winquist A, Steenland K. *Environ Res.* 2013 Nov 30.
- Brambilla G, De Felip E. 2013. La valutazione dell'esposizione umana a sostanze perfluoroalchiliche in Italia. *Notiziario dell'Istituto Superiore di Sanità*;26(3):6-9.
- Brambilla G, et al., 2012. Intake estimates of PFOS and PFOA in the Mediterranean coastal population of Italy. In: 4th International Workshop on PFASs, Idstein (Germany) November 7 – 9, Presentation B16.
- Cheng J, Vecitis CD, Park H, Mader BT, Hoffmann MR. Sonochemical Degradation of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) in Landfill Groundwater: Environmental Matrix Effects. *Environ Sci Technol.* 2008;42(21):8057-63. doi:Doi 10.1021/Es8013858.
- D'Hollander W, et al., 2011. Accumulation of perfluorinated chemicals in Belgian home-produced chicken eggs. *Organohalogen Compounds* 73:917–920
- 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. Darrow LA, Stein CR, Steenland K. *Environ Health Perspect.* 2013 Oct;121(10):1207-13.
- Dixon D, Reed CE, Moore AB, Gibbs-Flournoy EA, Hines EP, Wallace EA, Stanko JP, Lu Y, Jefferson WN, Newbold RR, Fenton SE. (2012). Histopathologic changes in the uterus, cervix and vagina of immature CD-1 mice exposed to low doses of perfluorooctanoic acid (PFOA) in a uterotrophic assay. *Reprod Toxicol.*;33(4):506-12.
- ECHA (2013). Member State Committee Support document for identification of Pentadecafluorooctanoic acid (PFOA) as a substance of very high concern because of its CMR1 and PBT2 properties. Adopted on 14 June 2013.
- Editorial (2012). Perfluoroalkyl acids: Recent research highlights. *Reproductive Toxicology.* 33: 405–409;
- EFSA (2008). European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Contaminants in the Food Chain on Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoic acid (PFOA) and their Salts. *EFSA Journal* (2008) 653, 1-131.
- EFSA (2012). Scientific Report of EFSA. Perfluoroalkylated substances in food: occurrence and dietary exposure. *EFSA Journal* 2012;10(6):2743-2798.
- EFSA (2013). Scientific Opinion on the hazard assessment of endocrine disruptors: Scientific criteria for identification of endocrine disruptors and appropriateness of existing test methods for assessing effects mediated by these substances on human health and the environment. *EFSA Journal* (2013);11(3):3132-3216.
- Eschauzier C, Beerendonk E, Scholte-Veenendaal P, De Voogt P. Impact of Treatment Processes on the Removal of Perfluoroalkyl Acids from the Drinking Water Production Chain. *Environ Sci Technol.* 2012;46(3):1708-15. doi:Doi 10.1021/Es201662b.
- European Commission. Supporting Background Documents 2012 priority substances proposal PFOS-EQS Dossier 2011.
- European Food Safety Authority (EFSA) 2012. Perfluoroalkylated substances in food: occurrence and dietary exposure. *EFSA Journal.* 10: 2743-2797.
- European Union. SCHER Opinion on "chemicals and the water framework directive draft environmental quality standards"

- Perfluorooctane Sulphonate (PFOS). Adopted at its 13<sup>th</sup> plenary on 25 May 2011. doi:10.2772/9 5003. ISSN 1831-4775. 2011.
- Felizeter S, et al., 2012. Uptake of perfluorinated alkyl acids by hydroponically grown lettuce (*Lactuca sativa*). *Environ. Sci. Technol.* 46: 11735–11743.
  - Fitz-Simon N, Fletcher T, Luster MI, Steenland K, Calafat AM, Kato K, Armstrong B. Reductions in serum lipids with a 4-year decline in serum perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonic acid. *Fitz-Simon N, Fletcher T, Luster MI, Steenland K, Calafat AM, Kato K, Armstrong B. Epidemiology.* 2013 Jul;24(4):569-76.
  - Fletcher T, Galloway TS, Melzer D, Holcroft P, Cipelli R, Pilling LC, Mondal D, Luster M, Harries LW. Associations between PFOA, PFOS and changes in the expression of genes involved in cholesterol metabolism in humans. *Fletcher T, Galloway TS, Melzer D, Holcroft P, Cipelli R, Pilling LC, Mondal D, Luster M, Harries LW. Environ Int.* 2013 Jul;57-58:2-10.
  - Food and Agriculture Organization of the United Nations/ World Health Organization (FAO/WHO) (2002) Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Joint WHO/FAO Expert Consultation. WHO Technical Report Series no. 916. Geneva: WHO.
  - Frisbee SJ, Brooks AP Jr, Maher A, Flensburg P, Arnold S, Fletcher T, Steenland K, Shankar A, Knox SS, Pollard C, Halverson JA, Vieira VM, Jin C, Leyden KM, Ducatman AM. The C8 health project: design, methods, and participants. *Frisbee SJ, Brooks AP Jr, Maher A, Flensburg P, Arnold S, Fletcher T, Steenland K, Shankar A, Knox SS, Pollard C, Halverson JA, Vieira VM, Jin C, Leyden KM, Ducatman AM. Environ Health Perspect.* 2009 Dec;117(12):1873-82.
  - Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, Steenland K, Savitz DA, Fletcher T, Ducatman AM. Arch Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project. *Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, Steenland K, Savitz DA, Fletcher T, Ducatman AM. Arch Pediatr Adolesc Med.* 2010 Sep;164(9):860-9.
  - Gallo V, Leonardi G, Brayne C, Armstrong B, Fletcher T. BMJ Serum perfluoroalkyl acids concentrations and memory impairment in a large cross-sectional study. *Gallo V, Leonardi G, Brayne C, Armstrong B, Fletcher T. BMJ Open.* 2013 Jun 20;3(6).
  - Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa MJ, Frisbee SJ, Karlsson L, Ducatman AM, Fletcher T. Serum perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) concentrations and liver function biomarkers in a population with elevated PFOA exposure. *Gallo V, Leonardi G, Genser B, Lopez-Espinosa MJ, Frisbee SJ, Karlsson L, Ducatman AM, Fletcher T. Environ Health Perspect.* 2012 May;120(5):655-60.
  - Gasparetto G., et al., La qualità dei fanghi di depurazione civili prodotti nel Veneto per l'utilizzo in agricoltura, disponibile sul sito [www.arpaveneto.it](http://www.arpaveneto.it)
  - Han X, Nabb DL, Russell MH, Kennedy GL, Rickard RW. 2012. Renal elimination of perfluorocarboxylates (PFCAs). *Chem Res Toxicol* 25 (1): 35 – 46.
  - Hoffman K, Webster TF, Bartell SM, Weisskopf MG, Fletcher T, Vieira VM. Private drinking water wells as a source of exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in communities surrounding a fluoropolymer production facility. *Hoffman K, Webster TF, Bartell SM, Weisskopf MG, Fletcher T, Vieira VM. Environ Health Perspect.* 2011 Jan;119(1):92-7.
  - Hori H, Yamamoto A, Hayakawa E, Taniyasu S, Yamashita N, Kutsuna S. Efficient decomposition of environmentally persistent perfluorocarboxylic acids by use of persulfate as a photochemical oxidant. *Environ Sci Technol.* 2005;39(7):2383-8. doi:Doi 10.1021/Es0484754.
  - Hori H, Yamamoto A, Koike K, Kutsuna S, Murayama M, Yoshimoto A et al. Photocatalytic decomposition of a perfluoroether carboxylic acid by tungstic heteropolyacids in water. *Appl Catal B-Environ.* 2008;82(1-2):58-66. doi:DOI 10.1016/j.apcatb.2008.01.031.
  - Ingelido AM, et al., 2010. Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoic acid exposures of the Italian general population. *Chemosphere* 80:1125-30.
  - Klaunig J.E., Hocevar B.A., Kamendulis L.M. (2012). Mode of Action analysis of perfluorooctanoic acid (PFOA) tumorigenicity and Human Relevance. *Reprod Toxicol.*; 33: 410–418.
  - Klenow S, et al., 2013. Dietary exposure to selected perfluoroalkyl acids (PFAAs) in four European regions. *Food Additives & Contaminants: Part A*... on line
  - Kowalczyk J, et al., 2012. Transfer of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) From Contaminated Feed Into Milk and Meat of Sheep: Pilot Study. *Arch Environ Contam Toxicol* 63:288–298.
  - Leclercq C, et al., 2009. The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005–06: main results in terms of food consumption. *Public Health Nutrition*, 1 – 29.
  - Lindstrom, A. et al., 2011. Application of WWTP biosolids and resulting perfluorinated compound contamination of surface and well water in Decatur, Alabama, USA. *Environ. Sci. Technol.* 45: 8015–8021.
  - Lopez-Espinosa MJ, Fitz-Simon N, Bloom MS, Calafat AM, Fletcher T. Comparison between free serum thyroxine levels, measured by analog and dialysis methods, in the presence of perfluorooctane sulfonate and perfluorooctanoate.
  - Lopez-Espinosa MJ, Fletcher T, Armstrong B, Genser B, Dhataria K, Mondal D, Ducatman A, Leonardi G. Association of Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) with age of puberty among children living near a chemical plant. *Environ Sci Technol.* 2011 Oct 1;45(19):8160-6. doi: 10.1021/es1038694. Epub 2011 May 2.
  - Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T. Thyroid function and perfluoroalkyl acids in children living near a chemical plant. *Environ Health Perspect.* 2012 Jul;120(7):1036-41.

- MacNeil J, Steenland NK, Shankar A, Ducatman A. A cross-sectional analysis of type II diabetes in a community with exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Res.* 2009 Nov; 109(8):997-1003.
- Macon MB, Villanueva LR, Tatum-Gibbs K, Zehr RD, Strynar MJ, Stanko JP, White SS, Helfant L, Fenton SE. (2011). Prenatal perfluorooctanoic acid exposure in CD-1 mice: low-dose developmental effects and internal dosimetry. *Toxicol Sci.* Jul;122(1):134-45.
- Mondal D, Lopez-Espinosa MJ, Armstrong B, Stein CR, Fletcher T. Relationships of perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate serum concentrations between mother-child pairs in a population with perfluorooctanoate exposure from drinking water. *Environ Health Perspect.* 2012 May;120(5):752-7.
- Oliaei F, et al., 2013. PFOS and PFC releases and associated pollution from a PFC production plant in Minnesota (USA). *Environ Sci Pollut Res* 20:1977–1992
- Palkar PS, Anderson CR, Ferry CH, Gonzalez FJ, Peters JM. (2010). Effect of prenatal peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) agonism on postnatal development. *Toxicology*;276(1):79-84.
- Post GB, Cohn PD, Cooper KR. (2012). Perfluorooctanoic acid (PFOA), an emerging drinking water contaminant: a critical review of recent literature. *Environ Res.*;116:93-117.
- Savitz DA, Stein CR, Bartell SM, Elston B, Gong J, Shin HM, Wellenius GA. Perfluorooctanoic acid exposure and pregnancy outcome in a highly exposed community. *Epidemiology.* 2012 May;23(3):386-92.
- Savitz DA, Stein CR, Elston B, Wellenius GA, Bartell SM, Shin HM, Vieira VM, Fletcher T. Relationship of perfluorooctanoic acid exposure to pregnancy outcome based on birth records in the mid-Ohio Valley. *Environ Health Perspect.* 2012 Aug;120(8):1201-7.
- Seals R, Bartell SM, Steenland K. Accumulation and clearance of perfluorooctanoic acid (PFOA) in current and former residents of an exposed community. *Environ Health Perspect.* 2011 Jan;119(1):119-24.
- Sepulvado, J. G.; Blaine, A. C.; Hundal, L. S.; Higgins, C. P. Occurrence and fate of perfluorochemicals in soil following the land application of municipal biosolids. *Environ. Sci. Technol.* 2011, 45 (19), 8106–8112.
- Shin H-M, Ryan PB, Vieira VM, Bartell SM. Modeling the air-soil transport pathway of perfluorooctanoic acid in the mid-Ohio Valley using linked air dispersion and vadose zone models. *Atmospheric Environ.* 2012 May; 51:67-74.
- Shin HM, Vieira VM, Ryan PB, Detwiler R, Sanders B, Steenland K, Bartell SM. Environmental fate and transport modeling for perfluorooctanoic acid emitted from the Washington Works Facility in West Virginia. *Environ Sci Technol.* 2011 Feb 15;45(4):1435-42.
- Shin HM, Vieira VM, Ryan PB, Steenland K, Bartell SM. Retrospective exposure estimation and predicted versus observed serum perfluorooctanoic acid concentrations for participants in the C8 Health Project. Shin HM, Vieira VM, Ryan PB, Steenland K, Bartell SM. *Environ Health Perspect.* 2011 Dec;119(12):1760-5.
- Simpson C, Winquist A, Lally C, Steenland K. Relation between perfluorooctanoic acid exposure and strokes in a large cohort living near a chemical plant. *Environ Res.* 2013 Nov 4. [Epub ahead of print].
- Stahl T, et al., 2013. Long-Term Lysimeter Experiment To Investigate the Leaching of Perfluoroalkyl Substances (PFASs) and the Carry-over from Soil to Plants: Results of a Pilot Study *J. Agric. Food Chem.* 61:1784–1793.
- Steenland K, Fletcher T, Savitz DA. Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Health Perspect.* 2010 Aug;118(8):1100-8.
- Steenland K, Jin C, MacNeil J, Lally C, Ducatman A, Vieira V, Fletcher T. Predictors of PFOA levels in a community surrounding a chemical plant. *Environ Health Perspect.* 2009 Jul;117(7):1083-8.
- Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V. Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol.* 2009 Nov 15;170(10):1268-78.
- Steenland K, Tinker S, Shankar A, Ducatman A. Association of perfluorooctanoic acid (PFOA) and perfluorooctane sulfonate (PFOS) with uric acid among adults with elevated community exposure to PFOA. *Environ Health Perspect.* 2010 Feb;118(2):229-33.
- Steenland K, Woskie S. Cohort mortality study of workers exposed to perfluorooctanoic acid. *Am J Epidemiol.* 2012 Nov 15;176(10):909-17.
- Steenland K, Zhao L, 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.
- Stein CR, Savitz DA, Bellinger DC. Perfluorooctanoate and neuropsychological outcomes in children. *Epidemiology.* 2013 Jul;24(4):590-9.
- Stein CR, Savitz DA, Bellinger DC. Perfluorooctanoate Exposure in a Highly Exposed Community and Parent and Teacher Reports of Behaviour in 6-12-Year-Old Children. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2013 Dec 9.
- 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.
- Stein CR, Savitz DA. Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5-18 years of age. *Environ Health Perspect.* 2011 Oct;119(10):1466-71.
- T. *Reprod Toxicol.* 2012 Jul;33(4):552-5.
- Takagi A, Sai K, Umemura T, Hasegawa R, Kurokawa Y. Short-Term Exposure to the Peroxisome Proliferators, Perfluorooctanoic Acid and Perfluorodecanoic Acid, Causes Significant Increase of 8-Hydroxydeoxyguanosine in Liver DNA of Rats. *Cancer Lett.*

1991;57(1):55-60. doi:Doi 10.1016/0304-3835(91)90063-N.

- Takagi S, Adachi F, Miyano K, Koizumi Y, Tanaka H, Watanabe I et al. Fate of Perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate in drinking water treatment processes. *Water Res.* 2011;45(13):3925-32. doi:DOI 10.1016/j.watres.2011.04.052.
- Thompson J, Eaglesham G, Reungoat J, Poussade Y, Bartkow M, Lawrence M et al. Removal of PFOS, PFOA and other perfluoroalkyl acids at water reclamation plants in South East Queensland Australia. *Chemosphere.* 2011;82(1):9-17. doi:DOI 10.1016/j.chemosphere.2010.10.040.
- Thompson J, et al., 2010. Use of simple pharmacokinetic modeling to characterize exposure of Australians to perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonic acid. *Environ Int* 36:390-7.
- Unione Europea. Direttiva 2013/39/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 agosto 2013 che modifica le direttive 2000/60/CE e 2008/105/CE per quanto riguarda le sostanze prioritarie nel settore della politica delle acque. OJ L-226.
- US-EPA (2005). Draft Risk Assessment of Human Health Effects Associated with Exposure to Perfluorooctanoic Acid and its Salts.
- US-EPA (2009). Provisional Health Advisories Provisional Health Advisories for Perfluorooctanoic Acid (PFOA) and Perfluorooctane Sulfonate (PFOS).
- Vieira V, Hoffman K, Fletcher T. Assessing the Spatial Distribution of Perfluorooctanoic Acid Exposure via Public Drinking Water Pipes Using Geographic Information Systems. Vieira V, Hoffman K, Fletcher T. *Environ Health Toxicol.* 2013 Aug 30;28:e2013009.
- Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. Perfluorooctanoic acid exposure and cancer outcomes in a contaminated community: a geographic analysis. Vieira VM, Hoffman K, Shin HM, Weinberg JM, Webster TF, Fletcher T. *Environ Health Perspect.* 2013 Mar;121(3):318-23.
- Vieira VM, Howard GJ, Gallagher LG, Fletcher T. Geocoding rural addresses in a community contaminated by PFOA: a comparison of methods. Vieira VM, Howard GJ, Gallagher LG, Fletcher T. *Environ Health.* 2010 Apr 21;9:18.
- Wang IJ, Hsieh WS, Chen CY, Fletcher T, Lien GW, Chiang HL, Chiang CF, Wu TN, Chen PC. The effect of prenatal perfluorinated chemicals exposures on pediatric atopy. Wang IJ, Hsieh WS, Chen CY, Fletcher T, Lien GW, Chiang HL, Chiang CF, Wu TN, Chen PC. *Environ Res.* 2011 Aug;111(6):785-91.
- Watkins DJ, Josson J, Elston B, Bartell SM, Shin HM, Vieira VM, Savitz DA, Fletcher T, Wellenius GA. Exposure to perfluoroalkyl acids and markers of kidney function among children and adolescents living near a chemical plant. Watkins DJ, Josson J, Elston B, Bartell SM, Shin HM, Vieira VM, Savitz DA, Fletcher T, Wellenius GA. *Environ Health Perspect.* 2013 May;121(5):625-30.
- Weber R et al., 2010. PFOS and PFC pollution from use of fire fight foam in a major fire in Düsseldorf/Germany – human exposure and regulatory actions. *Organohalogen Compounds* 72: 1005-1008.
- White SS, Calafat AM, Kuklennyik Z, Villanueva L, Zehr RD, Helfant L, Strynar MJ, Lindstrom AB, Thibodeaux JR, Wood C, Fenton SE. (2007). Gestational PFOA exposure of mice is associated with altered mammary gland development in dams and female offspring. *Toxicol Sci.*;96(1):133-44.
- White SS, Fenton SE, Hines EP. (2011a). Endocrine disrupting properties of perfluorooctanoic acid. *J Steroid Biochem Mol Biol.*;127(1-2):16-26.
- White SS, Stanko JP, Kato K, Calafat AM, Hines EP, Fenton SE. (2011b). Gestational and chronic low-dose PFOA exposures and mammary gland growth and differentiation in three generations of CD-1 mice. *Environ Health Perspect.*;119(8):1070-6.
- WHO/UNEP (World Health Organization/United Nations Environment Programme), 2012. In: Åke Bergman, Jerrold J. Heindel, Susan Jobling, Karen A. Kidd, R. Thomas Zoeller (Eds.), *State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals.*
- Wilhelm M, et al., 2008. Assessment and Management of the First German of a Contamination with Perfluorinated Compounds (PFC) in the Region Sauerland, North Rhine-Westphalia. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 71: 725-733.
- Winkvist A, Lally C, Shin HM, Steenland K. Design, methods, and population for a study of PFOA health effects among highly exposed mid-Ohio valley community residents and workers. Winkvist A, Lally C, Shin HM, Steenland K. *Environ Health Perspect.* 2013 Aug;121(8):893-9.
- Woskie SR, Gore R, Steenland K. Retrospective exposure assessment of perfluorooctanoic acid serum concentrations at a fluoropolymer manufacturing plant. Woskie SR, Gore R, Steenland K. *Ann Occup Hyg.* 2012 Nov;56(9):1025-37.
- Xiao F, Simcik MF, Gulliver JS. Mechanisms for removal of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) from drinking water by conventional and enhanced coagulation. *Water Res.* 2013;47(1):49-56. doi:DOI 10.1016/j.watres.2012.09.024.
- Yang C, Tan YS, Harkema JR, Haslam SZ. (2009). Differential effects of peripubertal exposure to perfluorooctanoic acid on mammary gland development in C57Bl/6 and Balb/c mouse strains. *Reprod Toxicol.*;27(3-4):299-306.
- Yoo, H.; Washington, J. W.; Jenkins, T. M.; Ellington, J. J. Quantitative determination of perfluorochemicals and fluorotelomer alcohols in plants from biosolid amended fields using LC/MS/MS and GC/MS. *Environ. Sci. Technol.* 2011, 45 (19), 7985-7990.
- Yu J, Hu JY. Adsorption of Perfluorinated Compounds onto Activated Carbon and Activated Sludge. *J Environ Eng-Asce.* 2011;137(10):945-51. doi:Doi 10.1061/(ASCE)Ee.1943-7870.0000402.
- Zhao Y, Tan YS, Haslam SZ, Yang C. (2010). Perfluorooctanoic acid effects on steroid hormone and growth factor levels mediate stimulation of peripubertal mammary gland development in C57Bl/6 mice. *Toxicol Sci.*;115(1):214-24.

- Zhao Y, Tan YS, Strynar MJ, Perez G, Haslam SZ, Yang C. (2012). Perfluorooctanoic acid effects on ovaries mediate its inhibition of peripubertal mammary gland development in Balb/c and C57Bl/6 mice. *Reprod Toxicol.*;33(4):563-76.

### Acronimi

---

PFBA	PerfluoroButyric Acid
PFPeA	PerfluoroPentanoic Acid
PFBS	PerfluoroButane Sulfonate
PFHxA	PerfluoroHexanoic Acid
PFHpA	PerfluoroHeptanoic Acid
PFHxS	PerfluoroHexane Sulfonate
PFOA	PerfluoroOctanoic Acid
PFNA	PerfluoroNonanoic Acid
PFDeA	PerfluoroDecanoic Acid
PFOS	PerfluoroOctane Sulfonate
PFUnA	PerfluoroUndecanoic Acid
PFDoA	PerfluoroDodecanoic Acid
PFASs	PerfluoroAlkyl Substances