



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences



SWEDISH ENVIRONMENTAL  
PROTECTION AGENCY

NATIONAL  
ENVIRONMENTAL  
MONITORING  
COMMISSIONED BY  
THE SWEDISH EPA

## **Rapport till Naturvårdsverkets miljöövervakning**

---

# PFAS i blod – modellering av exponering via dricksvatten

---

Anders Glynn<sup>1</sup>, Carolina Vogs<sup>1</sup>, Gunnar Johanson<sup>1,2</sup>, Irina Gyllenhammar<sup>3</sup>, Carl Ekstrand<sup>1</sup>,  
Antonios Georgelis<sup>4</sup>, Karl Forsell<sup>5</sup>, Kristina Jakobsson<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, Sveriges lantbruksuniversitet (SLU), Uppsala

<sup>2</sup>Institutet för miljömedicin (IMM), Karolinska institutet, Stockholm

<sup>3</sup>Risk- och nyttovärderingsavdelningen, Livsmedelsverket, Uppsala

<sup>4</sup>Centrum för arbets- och miljömedicin (CAMM), Miljömedicinska enheten, Region Stockholm, Stockholm

<sup>5</sup>Arbets- och miljömedicin, Norrlands Universitetssjukhus (NUS), Umeå

<sup>6</sup>Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet, Göteborg

2022-02-15

## PFAS i blod – modellering av exponering via dricksvatten

<p><b>Rapportförfattare</b></p> <p>Anders Glynn, SLU Carolina Vogs, SLU Gunnar Johanson, KI/SLU Irina Gyllenhammar, SLV Carl Ekstrand, SLU Antonios Georgelis, CAMM Karl Forsell, NUS Kristina Jakobsson, GU</p>	<p><b>Utgivare</b></p> <p>SLU</p> <p><b>Postadress</b></p> <p>Box 7028, 750 07 Uppsala</p> <p><b>Telefon</b></p> <p>018-671000</p>
<p><b>Rapporttitel</b></p> <p>PFAS i blod – modellering av exponering via dricksvatten</p>	<p><b>Beställare</b></p> <p>Naturvårdsverket 106 48 Stockholm</p> <p><b>Finansiering</b></p> <p>Miljögiftssamordning, screening</p>
<p><b>Nyckelord för plats</b></p> <p>Sverige, Arvidsjaur, Karlshamn, Luleå, Uppsala, Visby</p>	
<p><b>Nyckelord för ämne</b></p> <p>PFAS, dricksvatten, blodhalter, modellering</p>	
<p><b>Tidpunkt för insamling av underlagsdata</b></p> <p>2008-2018</p>	
<p><b>Sammanfattning</b></p> <p>Syftet med projektet var att undersöka sambandet mellan halter av per- och polyfluorerade alkylsubstanser (PFAS) i dricksvatten (DV) och i serumprover från befolkningsgrupper som druckit PFAS-förorenat DV under</p>	

lång tid. Målet var att utveckla en populationsmodell där PFAS-halter i serum kan uppskattas från PFAS-halter i DV och exponeringstid för detta DV. I projektet användes redan publicerade resultat från studier av PFAS-halter i serum och DV, omfattande anställda vid Arvidsjaur flygplats (brunnsvatten), permanent/fritidsboende i närheten av Luleå flygplats (brunnsvatten), permanent/fritidsboende i närheten av Visby flygplats (brunnsvatten), och invånare från Uppsala (kommunalt DV). En grupp vuxna från Karlshamn (kommunalt vatten) fick representera populationer som druckit rent DV. Linjära regressionsanalyser visade starka samband mellan uppmätta PFAS-halter i serum och DV. PFHxS uppvisade den högsta kvoten mellan halt i serum och DV (ca 100), medan PFHxA och PFBS hade kvoter i intervallet 1-2. Skillnaderna i kvoter, som illustrerar hur effektivt PFAS bioackumuleras i kroppen från DV, är relaterad till hur länge olika PFAS stannar i kroppen efter avslutad exponering (halveringstider). PFAS med långa halveringstider (PFOA, PFHxS, PFOS) hade klart högre kvoter, och därmed högre bioackumulering, än PFAS med korta halveringstider (PFHxA, PFBS). I separata regressionsanalyser observerades lägre kvoter mellan PFAS-halt i serum och DV hos kvinnor än hos män, vilket antyder att kvinnor inte bioackumulerar de studerade PFAS från DV i lika hög grad som män. Befolkningen i Sverige exponeras för PFAS från andra källor än DV, vilket leder till bakgrundshalter av PFAS i serum även bland dem som inte druckit förorenat DV. Resultaten från regressionsanalyserna användes för att uppskatta vid vilka halter av PFAS i DV som det med stor sannolikhet går att upptäcka PFAS-halter i serum som ligger över bakgrundshalterna. Dessa PFAS-halter i DV varierade mellan olika PFAS, från ca 50 ng/L för PFOA till ca 100 ng/L för PFOS. Dessa halter ligger mycket högre än de som normalt uppmäts i kommunalt och enskilt DV i Sverige, och representerar halter i starkt förorenade områden. Med den relativt enkla

populationsmodell som utvecklats i projektet kan man beräkna hur halterna av PFAS i serum påverkas av PFAS-halterna i DV. Dessutom kan man beräkna hur PFAS-halterna i serum påverkas av exponeringstiden för det förorenade DV, samt hur halterna minskar i serum efter övergång till rent DV. Som ingångsvärden i modellen användes de bakgrundshalter av PFAS i serum och kvoter mellan serum/DV-halter av PFAS som tagits fram i regressionsanalysen. Dessutom utnyttjades de halveringstider som tagits fram för de som arbetade (och konsumerade PFAS-förorenat DV) vid Luleå flygplats, samt en population vuxna från Canada. I ett test av modellen jämfördes de modellerade halterna av PFOA, PFHxS och PFOS i serum med uppmätta halter i tre populationer från Sverige (Ronneby), Italien (Veneto) och Arnsberg (Tyskland) som druckit förorenat DV under lång tid. Jämförelsen visade att modellen på ett bra sätt uppskattar variationen av halterna i serum i populationen, men att den underskattar medelhalterna, om medianen används vid jämförelsen. Om de modellerade medelvärdena (aritmetiskt medelvärde) istället används i jämförelsen med de uppmätta medianerna, ligger de modellerade och uppmätta medel-halterna nära varandra. De observerade skillnaderna kan bero på att den regressionsanalys som användes för att ta fram ingångsvärdena i modellen påverkat fördelningen av värdena på ett sätt som inte helt överensstämmer med fördelningen i de studerade populationerna. Eliminering av PFAS efter övergång till rent DV modellerades också. Som exempel användes haltdata från de Ronnebybor som druckit förorenat DV under lång tid. Som slutpunkt i modelleringen användes den serumhalt som i medeltal representerar ett långsiktigt intag av PFAS i nivå med det tolerabla veckointaget ( $\text{serum}_{\text{TVI}}$ ), som EFSA tagit fram i sin senaste riskbedömning.  $\text{Serum}_{\text{TVI}}$  är uppskattat för en summa-halt av PFOA, PFNA, PFHxS och PFOS i serum (6,9 ng PFAS<sub>4</sub>/ml). Modelleringen pekar mot en stor variation i den tid det tar innan



NATIONELL  
MILJÖÖVERVAKNING  
PÅ UPPDRAG AV  
NATURVÅRDSVERKET

ÄRENDENUMMER NV-01036-18  
AVTALSNUMMER 215-18-021  
PROGRAMOMRÅDE Hälsorelaterad MÖ  
DELPROGRAM Utredningsuppdrag

serum<sub>TVI</sub> nås i en befolkningsgrupp efter byte till rent DV. Den kortaste tiden modellerades till 14 år och den längsta till längre än en livstid. Resultaten i projektet uppmuntrar till fortsatt utveckling av modellen för uppskattning av PFAS-halter i serum från uppmätta halter i DV.

## Introduktion

Dricksvatten (DV) förorenat av per- och polyfluorerade alkylsubstanser (PFAS), så kallade högfluorerade ämnen, har visat sig ge PFAS-exponeringar som ligger klart över den exponering som erhålls från andra källor, såsom livsmedel och inomhusluft/damm [1, 2].. Flera dricksvattenverk i Sverige, med höga halter PFAS i råvattnet, har stängt ner eller installerat kostsamma reningsprocesser för att åtgärda PFAS-föroreningarna. Brandövningsplatser, där fluorinnehållande brandsläckningsskum använts, är viktiga källor för denna förorening [3].

Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (EFSA) har i sin senaste riskbedömning av PFAS fastställt ett tolerabelt veckointag (TVI) för summan av fyra PFAS, perfluoroktansyra (PFOA), perfluoronansyra (PFNA), perfluorhexansulfonsyra (PFHxS) och perfluoroktansulfonsyra (PFOS), på 4,4 ng PFAS/kg kroppsvikt/vecka, utifrån epidemiologiska studier av effekter på immunförsvaret bland barn [4]. TVI syftar till att skydda de mest känsliga populationerna, det vill säga foster/ammade spädbarn (immunologiska effekter). TVI skyddar även mot andra möjliga hälsorisker, såsom sänkt födelsevikt, och förhöjda kolesterolnivåer och leverskador efter exponering i vuxen ålder [4]. EFSA drog i riskbedömningen slutsatsen att delar av den Europeiska befolkningen har intag av PFAS<sub>4</sub> som överstiger TVI. EFSA beräknade vidare att för kvinnor i 35 års åldern motsvaras TVI av en medelhalt på 6,9 ng PFAS<sub>4</sub>/ml serum.

Vid traditionell riskbedömning av kemikalier i mat och DV jämförs intag av kemikalierna från DV och föda med hälsobaserade tolerabla intag, såsom TVI [5]. Har en population intag som ligger under TVI bedöms kemikalierna inte utgöra en hälsorisk. Omvänt anses intag över TVI kunna innebära en ökad risk för hälsoproblem. Vid intagsberäkningar kombineras data gällande halter av kemikalierna i DV och livsmedel med data om hur mycket DV och livsmedel som konsumeras i befolkningen. Eftersom det är mycket tidskrävande och kostsamt att ta fram sådana halt- och konsumtionsdata blir dessa ofta inte heltäckande, vilket bidrar till osäkerheter i intagsberäkningarna. Intagsberäkningar ger också enbart en indikation på aktuellt intag och säger inget om hur länge intaget pågått eller om det förändrats med tiden [5].

För kemikalier, såsom PFAS, som försvinner långsamt ur kroppen kan intag under många år orsaka en långsiktig ökning av kemikaliemängden i kroppen (bioackumulation) [5]. För sådana bioackumulerande kemikalier ger intagsberäkningar oftast endast en ögonblicksbild av exponeringssituationen vid tidpunkten för beräkningen, och säger ingenting om hur den långsiktiga, totala exponeringen ser ut. Biomonitorering, det vill säga

mätning av kemikaliehalter i till exempel blod, ger en mer heltäckande bild av den totala exponeringen av bioackumulerande kemikalier som individer har haft under sitt liv innan provtagning. Om det i publicerade riskbedömningar finns hälsobaserade värden för blodhalter som bedöms vara säkra ur hälsomässig synvinkel, kan uppmätta blodhalter jämföras med dessa ”säkra blodhalter” för att bedöma om åtgärder för att minska exponeringen bör vidtas.

Flera studier i Sverige och andra länder har visat att grupper som druckit PFAS-förorenat DV under lång tid har förhöjda halter av PFAS i blodserum eller -plasma jämfört med grupper som endast har bakgrundsexponering från andra källor än DV [2, 7-9]. Detta antyder att det, istället för biomonitorering, skulle vara möjligt att uppskatta blodhalterna av nämnda PFAS i olika befolkningsgrupper från mätningar av det förorenade DV som de druckit. Detta skulle underlätta bedömningen av exponeringen, eftersom biomonitorering är dyrt, tidskrävande och kräver invasiv provtagning (blodprover).

Syftet med vårt projekt är att pröva om det går att prediktera blodhalter av PFAS från halter i DV, genom att studera sambanden via regressionsmodellering. Vi inleder också utveckling av en toxikokinetisk modell som alternativ för biomonitorering som ett sätt att estimerar den långsiktiga exponeringen av PFAS från olika källor.

Frågeställningar som vi vill belysa är följande:

- Går det att predicera blodhalter av PFAS från halter i DV?
- Vilka halter i DV kan förväntas leda till förhöjda blodhalter jämfört med allmänbefolkningen?
- Hur påverkar exponeringstiden (hur länge personerna bott/arbetat i området) blodhalten vid konsumtion av förorenat DV?
- Påverkar ålder och kön blodhalterna?
- Hur lång tid det tar från att exponering via DV upphört tills halterna i blod sjunkit till nivåer som den Europeiska livsmedelssäkerhetsmyndigheten EFSA bedömt inte innebära någon ökad hälsorisk?

Några få studier har tidigare undersökt eventuella linjära samband mellan PFAS-halter i blod och DV. I en studie från USA, med kvinnor från allmänna befolkningen vars DV och blod provtagits 1989-1990, observerades signifikant ökande halter av PFOA och PFNA i plasma med ökande halter i DV [10]. Ett positivt samband mellan halter av PFOA och PFOS i serum och DV observerades i en population från Minnesota som exponerats via förorenat

brunnsvatten [11]. I vårt projekt används tillgängliga data gällande halter av nio olika PFAS i serum från grupper av vuxna som exponerats för olika koncentrationer av dessa via DV. Studiedeltagarna kom från Arvidsjaur [9], Luleå (Lulnäset) [12], Uppsala [2] och Visby [13]. Vuxna som biomonitorerats i Karlshamn, med rent DV [2], inkluderades som en jämförelsegrupp eftersom de exponerats via andra källor än DV (bakgrund).

## Genomförande

### *PFAS-förorenade områden inkluderade i studien*

PFAS-utsläpp till grundvatten nära kommunala och militära flygfält har upptäckts i de fyra svenska kommunerna Arvidsjaur [9], Luleå [12], Uppsala [2] och Region Gotland (Visby) [13]. I Arvidsjaur var DV på flygplatsen förorenat (egen brunn), i Uppsala det kommunala DV i ett av Uppsala stads två vattenverk, i Lulnäset (Luleå) brunnsvatten och vatten från ett enskilt vattenverk, och i Visby brunnsvatten. Föreningen i Uppsala stad upptäcktes 2012, och Gyllenhammar et al. [2] rapporterade att befolkningen i Uppsala hade exponerats för PFAS-förorenat DV under många år, beroende på var i Uppsala de bott fram till 2012. Ytterligare upptäckter av föreningar följde i Lulnäset (2015) och Visby (2016). I Lulnäset togs prov på DV från 32 olika privata brunnar förutom i det enskilda vattenverket. Från Visby rapporterades att prover från 34 olika privata brunnar analyserats på PFAS mellan 2015 och 2019. I Arvidsjaur upptäcktes föreningen 2018, där anställda från den kommunala flygplatsen hade utsatts för PFAS-kontaminerat DV från flygplatsens egen dricksvattentäkt.

*Tabell 1. Studiedeltagare och provtagningar. För ålder och BMI anges medelvärde (min-max).*

	Arvidsjaur	Lulnäset	Uppsala	Visby	Karlshamn
Deltagare	26 (K=7; M=19)	14 (K=7; M=7)	148 kvinnor	73 (K=42; K=31)	137 (K=76; M=61)
Ålder (år)	43 (22-62)	67 (36-81)	30 (21-40)	57 (18-82)	41 (18-60)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28 (23-31); N=14	25 (22-30); N=14	24 (18-37); N=145	27 (15-45); N=70	26 (19-38); N=135
Boendetyper	Arbetsplats	Permanent/fritidsboende	Permanent	Permanent/fritidsboende	Permanent
Vistelsestid per år (veckor)	46 (46); N=26	23 (7-46); N=14	Saknas	46 (2-51); N=72	Saknas
Total vistelsestid (år)	9 (0,5-28); N=26	23 (7-46); N=14	Saknas	18 (0,1-57); N=53	Saknas
Provtagning blod	2018	2015	2008-2011	2018	2016
Provtagning dricksvatten	2018	2015	2012-2014	2015-2019	2020
Typ av dricksvatten	Enskild brunn	Enskild brunn	Kommunalt dricksvatten	Enskild brunn	Kommunalt dricksvatten

## ***Studiedeltagare och provtagning***

Studiepopulationen bestod av 398 personer (18 år eller äldre), boende i de 4 förorenade områdena, som hade druckit PFAS-förorenat DV i olika hög grad. En grupp vuxna från Karlshamn i Blekinge representerade en population i Sverige med rent DV, dvs PFAS-halter under detektionsgränserna (Tabell 1). Antal studiedeltagare varierade från 14 i Lulnäset till 148 i Uppsala. 280 deltagare var kvinnor (70%), främst från Uppsala. Information om boende/arbete och livsstil inhämtades från enkäter som deltagarna svarade på. Majoriteten av deltagarna (91 %) var permanent boende i respektive område, förutom i Arvidsjaur där PFAS-halterna i DV avser flygplatsen där deltagarna arbetade heltid. I Lulnäset var 71 % av deltagarna fritidsboende och i Visby 37 %, vilket tillsammans motsvarar 9 % av deltagarna. Vistelsetid i studieområdena fram till provtagning uppskattades för deltagarna från Arvidsjaur (arbetstid på flygplatsen, månader), och från Lulnäset och Visby (vistelsetid i hemmet utanför arbetstid, vistelsetid i fritidshus, månader) (Tabell 1). För Uppsala och Karlshamn användes deltagarnas ålder som en uppskattning av vistelsetid, men det är för inflyttade deltagare med stor sannolikhet en överskattning. Blodprover togs efter upptäckten att DV var PFAS-kontaminerat, utom i Uppsala där provtagningen skedde 2008-2012, det vill säga innan föroreningen upptäcktes. Deltagarna från Arvidsjaur provtogs 11-14 dagar och deltagarna från Lulnäset cirka 2 månader efter upptäckt och distribution av rent vatten. Tidsperioden mellan distribution av rent vatten och provtagning i Visby är mer osäker. Även om de drabbade fick ekonomisk ersättning för att köpa vatten på flaska efter föroreningsupptäckten i Visby, avslöjade ett frågeformulär att endast 25% av försökspersonerna minskade konsumtionen av förorenat vatten från sina privata brunnar.

## ***Kemiska analyser***

### *Analyser av serum*

Totalt mättes 25 PFAS, 11 perfluoralkyl karboxylsyror (PFCA) och 13 perfluoralkyl sulfonsyror (PFSA), i DV och serumprover, med ett varierande antal beroende på studieområde. Analysmetoder för serum och DV har tidigare beskrivits av Gyllenhammar et al. [2], Forsell et al. [12], Isaksson et al. [13] och Xu et al. [9]. Eftersom analyserna av serum gjordes av två olika laboratorier, ACES, Stockholms universitet (Uppsala) och Avdelningen för arbets- och miljömedicin, Lunds universitet (Arvidsjaur, Lulnäset, Visby och Karlshamn), utfördes en kalibreringsstudie där de två laboratorierna mätte PFAS i samma serumprover (Bilaga, Fig. S1). Jämförelsen visar på god överensstämmelse mellan laboratorierna för PFOA, PFNA, PFDA och PFHxS (Pearson's korrelationskoefficient (r): 0,73-0,90). För

PFOS var överensstämmelsen medelgod ( $r=0,55$ ), efter att ett prov med mycket hög halt tagits bort. En mycket stark korrelation förelåg om detta avvikande prov inkluderades i korrelationsanalysen, så även för PFHxS (Bilaga, Fig. S1). Halterna av PFHpA och PFBS låg i många fall under kvantifieringsgränsen för endera laboratoriet, vilket omöjliggjorde jämförelser.

### *Beräkningar av PFAS-halter i DV*

PFAS-halterna i DV som användes i regressionsanalysen av samband mellan halt i serum och DV togs fram på följande sätt. För Arvidsjaur användes data från den DV-analys (3/9 2018) som gjordes i nära anslutning till provtagning av blod. I Lulnäset beräknades halterna i DV individuellt för varje deltagare, baserat på uppmätta PFAS-halter i den egna brunnen och i den allmänna vattentäkten som användes på sommaren. PFAS-bidraget från de två källorna viktades med hjälp av rapporterade perioder då DV från egen brunn och från den allmänna vattentäkten konsumerades. Halterna i DV i de olika distrikten i Uppsala (DV-distrikt) baserades på uppmätta PFAS-halter kombinerat med modellering av hur förorenat DV distribuerats i Uppsala [2]. Halterna i DV-distrikt 1 beräknades från analysresultat för DV-prover tagna i tre orter utanför Uppsala (N=3) och halterna i distrikt 2 från analyser av DV-prover tagna i delar av Uppsala som fått rent DV (N=2). Halterna i distrikt 3 och 4 beräknades från PFAS-halter i råvatten från de PFAS-förorenade produktionsbrunnarna (N=105), rapporterade under perioden 2012-2014, och de proportioner förorenat och rent vatten som distribuerades till distrikt 3 och 4 mellan 2008 och 2011. Distrikt 3 fick ett blandat DV med i medeltal 10 % härrörande från de förorenade produktionsbrunnarna och distrikt 4 med i medeltal 60 % vatten från de förorenade brunnarna. I Visby användes analysresultaten från de egna brunnarna under perioden 2015-2019. I de fall flera prover från samma brunn analyserats beräknades ett medelvärde.

### ***Regressionsmodellering***

#### *Regressionsanalys av kvantitativa samband mellan halter i serum och DV*

Regressionsanalyser genomfördes för sammanlagt 9 PFAS. Vi matchade individuella halter i serum och DV för åtta PFAS som hade mätts i minst 3 av de PFAS-exponerade populationerna, dvs perfluorhexansyra (PFHxA), perfluorheptansyra (PFHpA), PFOA, PFNA, perfluordekansyra (PFDA), perfluorbutansulfonsyra (PFBS), PFHxS och PFOS. Perfluorpentansyra (PFPeA) mättes endast hos personer som bodde i Visby men inkluderades ändå i studien eftersom halterna i de enskilda brunnarna visade en stor variation. I de fall

halterna i serum och DV låg under analysmetodernas kvantifieringsgräns (LOQ, limit of quantification), sattes halten till  $LOQ/\sqrt{2}$ . Regressionsanalysen gjordes med hjälp av en viktningssprocedur, som viktar ner betydelsen av avvikande mätvärden med hjälp av inversen av det absoluta residualfelet. Viktningen gjordes för att minska betydelsen av extrema PFAS-halter i serum.

I ett första steg undersökte vi sambandet mellan DV-koncentrationer ( $C_{DV}$ , ng/mL) och serumkoncentrationer ( $C_S$ , ng/mL) i en så kallad ojusterad modell.

$$C_S = C_B + SVR \times C_{DV} + \varepsilon \quad (1)$$

$C_B$  (ng/mL) står för bakgrundskoncentration i serum, vilket motsvarar regressionslinjens skärningspunkt med y-axeln. SVR är lutningskoefficienten för regressionslinjen och representerar kvoten mellan halterna av PFAS i serum och DV.  $\varepsilon$  står för residualfelet mellan individuellt uppmätta halter av PFAS i serum och estimerat populationsmedelvärde. Sambanden mellan halt av PFAS i serum och DV undersöktes också för kvinnor och män separat.

I nästa steg utökades regressionsmodellen med 5 potentiella determinanter av PFAS-koncentrationer i serum, det vill säga ålder, body mass index (BMI), kön, typ av boende (permanent/fritidsboende), och provtagningsår för serum.

$$C_S = C_B + SVR \times C_{DV} + \beta_i \times X_i + \varepsilon \quad (2)$$

där  $\beta_i$  är lutningskoefficienten för sambandet mellan  $C_S$  och determinanten  $X_i$ . Storleken på lutningen anger hur mycket determinanten påverkar serumhalten.

### *Halter i DV som ger signifikant förhöjda halter i serum*

Förhöjda halter av PFAS över bakgrundsnivån i serum definierades som de halter i DV som med 68 % ( $DV_{68}$ ) eller 95 % ( $DV_{95}$ ) sannolikhet kan sägas vara högre än medelhalten i serum vid bakgrundsexponering ( $C_B$ ).  $DV_{68}$  och  $DV_{95}$  erhöles genom att dra vertikala linjer i figurer av regressionsresultaten från den serumhalt som ligger en ( $DV_{68}$ ) eller två standardavvikelser ( $DV_{95}$ ) över medelhalten i serum vid halt i DV=0 ( $C_B$ ). Den halt i DV som motsvarar punkten där den vertikala linjen korsar regressionslinjen är  $DV_{68}$  eller  $DV_{95}$  (Fig. 1). De halter i DV som motsvarar de punkter där den vertikala linjen korsar den övre och undre gränsen för det 95 % konfidensintervallet för  $C_B$  bestämdes också som ett osäkerhetsmått.

### Utvecklad modellering

Målet var att utveckla en enkel toxikokinetisk modell som kan användas för att uppskatta halter av PFAS i serum från halter i DV bland vuxna i befolkningsgrupper som liknar de studerade grupperna, det vill säga som bott eller arbetat i områden med PFAS-förorenat DV. Med en sådan modell kan man även uppskatta hur exponeringstid (boende/arbete) påverkar halterna i serum, vilka halter i serum som uppnås vid steady-state, och hur lång tid det tar för halterna i serum i exponerade grupper att nå säkra nivåer efter att de skiftat till rent DV.

Vi använde en en-kompartiment-modell med exponentiell avklingning av PFAS (elimineringskonstant  $k$ ), där hänsyn tagits till halter av PFAS i serum orsakade av bakgrundsexponering ( $C_B$ ) från andra källor än DV. Förändringen av PFAS-halter i serum över tid ( $C_S(t)$ ), efter att DV-exponering börjat, beskrivs som [14]:

$$C_S(t) = C_{SS} + (C_B - C_{SS}) * e^{-k*t} \quad (3).$$

Steady-state-halten ( $C_{SS}$ ) av de olika PFAS i serum beräknades från ekvation 4.

$$C_{SS} = C_{DV} \times SVR_{Corr} \times \frac{\text{konsumtion}}{4.5} + C_B \quad (4)$$

$C_{DV}$  är PFAS-halten i DV (ng/mL). Medelkonsumtionen av DV på 5,3 glas per dag (200 mL/glas), baserat på data från Säve-Söderbergh et al. [15], och mediankonsumtionen uppskattades till 4,5 glas per dag.  $SVR_{Corr}$  representerar det populationsbaserade medelvärdet för kvoten av halten i serum och DV för PFAS, korrigerad för dess co-linearitet med bakgrundsexponering.

$$SVR_{Corr} = SVR_{CB_{Corr}} * C_B + \sqrt{1 - SVR_{CB_{Corr}}^2} * SVR \quad (5)$$

$SVR_{CB_{Corr}}$  är korrelationsdeterminanten mellan  $SVR$  och  $C_B$  enligt den ojusterade regressionsmodellen. I fallen Arvidsjaur och Lulnäset, där blodprov togs efter att rent DV tillhandahölls, använde vi en minskning från steady-state koncentrationen av PFAS i serum enligt ekvationen:

$$C_S = C_{SS} * e^{-k*\Delta t} \quad (6)$$

För Arvidsjaur och Lulnäset uppskattades tiden från byte till rent DV och provtagning till 14 respektive 60 dagar. För att uppskatta tidsförloppet för serumkoncentrationen efter upphörande av dricksvatten, använde vi ekvationen:

$$C_{(t)} = C_{EE} + (C_B - C_{EE}) * (1 - e^{-k*\Delta t}). \quad (7)$$

där  $C_{EE}$  (ng/mL) representerar PFAS-koncentrationen i serum vid den tidpunkt då exponeringen för PFAS-kontaminerat DV upphörde och  $\Delta t$  är tiden från detta upphörande.

En-kompartiment-modellen validerades med användning av rapporterade PFAS-halter i serum och DV för de vuxna deltagarna i vår studie. Exponeringstiden (år) för varje deltagare beräknades som tiden från att deltagaren flyttade till fastigheten med det förorenade DV till tidpunkten för provtagning. I de fall deltagare rapporterat fritidsboende på fastigheten (Visby, Lulnäset) användes självrapporterade data om den tid under året som tillbringades vid fastigheten i fråga, och total vistelsetid justerades baserat på dessa data. För Arvidsjaur jämfördes anställningstid med vistelsetid, med avdrag för 6 veckors semester varje år. I Uppsala och Karlshamn användes i stället deltagarnas ålder, eftersom information om boendetid saknades. Halveringstider av PFAS för beräkning av elimineringskonstanten ( $k=\ln(2)/\text{halveringstid}$ ) togs från publicerade data [9, 16] och värden för  $SVR$  och  $C_B$  från resultaten av den ojusterade regressionsanalysen beskriven ovan och är listade i tabell 2.

Modellen validerades för 7 av de 9 studerade PFAS (PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFBS, PFHxS and PFOS). I ett första steg simulerades serum-halter av PFAS med användning av det aritmetiska medelvärdet av de uppmätta halterna i DV för de olika enskilda studieområdena. I nästa steg uppskattades individbaserade PFAS-halter i serum, baserat på deltagarnas individuella PFAS-halter i DV. För Arvidsjaur, Uppsala och Karlshamn användes medelhalterna rapporterade i Tabell 3, för Uppsala uppdelat på boende i distrikt 1-4. För Lulnäset och Visby användes de uppskattade individuella medelhalterna från enskilda brunnar och i Lulnäset också för det gemensamma sommarvatten, i de fall deltagarna uppgav att de tidvis drack detta vatten. I dessa simuleringar inkluderades också själv-rapporterad DV-konsumtion för deltagarna som bodde i Visby eller arbetade i Arvidsjaur (ekvation 4 med konsumtion lika med själv-rapporterad DV-konsumtion). I fallen Uppsala, Karlshamn och Lulnäset, där information om individuell dricksvattenförbrukning saknades, använde vi

slumpmässiga skattningar av dricksvattenförbrukningen med Monte Carlo-simulering, vilket beskrivs nedan.

Monte Carlo-simulering användes för att uppskatta variabiliteten för halter av PFAS i serum mellan individer, genom slumpmässigt urval av värden för parametrarna elimineringskonstant ( $k$ ), bakgrundhalt i serum ( $C_B$ ), halt i DV ( $C_{DV}$ ) och daglig DV-konsumtion från log-normala distributioner definierade med hjälp av medelvärden och standardavvikelser från Tabell 2 ( $k$ ,  $C_B$ ,  $SVR$ ,  $SVR\_CB_{Corr}$ ). Variabiliteten i DV-konsumtionen modifierades från [15] med ett medelvärde på 1,50 och en sdlog på 0,01. Variationen av DV-koncentrationerna av PFAS (3-faldig) uppskattades från variationen observerad i två produktionsbrunnar i Uppsala 2012-2014 [2]. Monte Carlo-simuleringarna upprepades 10 000 gånger för att generera medianer och 5 - 95 % percentiler.

En enkel Excell-kalkylator utvecklades också där aritmetiskt medelvärde, median och 5-95 % percentil av PFAS-halten i serum kan beräknas, baserat på Monte Carlo-simulering liknande den som beskrivits ovan med skillnaden att simuleringarna endast upprepas 1000 gånger (för att hålla nere storleken på Excel-filen). I denna kalkylator är det möjligt att variera ingångs-parametrarna beroende på de bakgrundsdata som finns tillgängliga, förutom DV-halter och exponeringstid. I en variant av kalkylatorn modelleras även tiden det tar för halten av PFAS<sub>4</sub> (PFOA+PFNA+PFHxS+PFOS) att efter avslutad exponering från DV nå den nivå som EFSA uppskattat är säker ur hälsomässig synvinkel (6,9 ng PFAS<sub>4</sub>/ml serum) [4]. I denna modell antas bakgrundshalterna av PFOA i serum att sjunka med i medeltal 7,3 % per år, PFNA 1,2 %, PFHxS 5,3 % och PFOS 4,5 % per år [17].

Tabell 2. PFAS-specifika medelvärden som används som ingångsparametrar för elimineringskonstanten ( $k$ ) [9, 16], kvoten av PFAS-halt i serum och DV ( $SVR$ ), bakgrundhalten i serum  $C_B$  och korrelationsdeterminanten mellan  $SVR$  och  $C_B$  för den toxikokinetiska modellen.

	$k$ [1/years] <sup>1,2</sup>		$SVR$ <sup>3</sup>		$C_B$ [ng/mL] <sup>3</sup>		$SVR$ $C_B$ correlation <sup>3</sup>
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
PFHxA	0,43	1,31	1,08	0,24	0,06	0,01	-0,908
PFHpA	4,11	1,91	5,81	3,31	0,04	0,02	-0,199
PFOA	0,39	0,18	43,20	16,74	1,67	0,39	-0,186
PFNA	0,15	0,20	79,06	171,30	0,77	0,25	-0,476
PFBS	5,96	2,55	1,91	2,10	0,04	0,02	-0,105
PFHxS	0,24	0,17	111,08	64,93	2,27	3,16	-0,242
PFOS	0,24	0,32	33,78	25,67	5,15	1,18	-0,451

## Resultat och Diskussion

### *PFAS-halter i dricksvatten*

Karlshamn hade de lägsta halterna av PFAS i DV (<1 ng/L av enskilda PFAS) (Tabell 3). Uppsala hade också låga halter av de studerade PFAS (<10 ng/L) utom för PFHxS och PFOS i distrikt 4. Medianhalterna av PFOS och PFHxS i distrikt 4 uppskattades ligga 20-50 gånger högre än i distrikt 1 och 2. Medianhalterna av PFOA, PFBS, PFHxS och PFOS i Visby låg på ungefär samma nivå som i DV från distrikt 4 i Uppsala, medan medianhalterna av PFHxA och PFHpA var ungefär dubbelt så höga (Tabell 3). I Arvidsjaur och Lulnäset var medianhalterna av PFHxS högst ( $\approx 700$  ng/L), följd av PFHxA i Arvidsjaur ( $\approx 500$  ng/L) och PFOS ( $\approx 400$  ng/L) i Lulnäset. Arvidsjaur och Lulnäset hade också klart förhöjda medianhalter av PFHpA och L-PFOA ( $\approx 50$  ng/L). För PFBS var halten mycket hög i Arvidsjaur (200 ng/L), medan övriga lokaler endast hade några få prover >10 ng/L. PFAS-halterna i de enskilda brunnarna i Lulnäset och Visby varierade kraftigt, för vissa PFAS observerades mer än 100-faldiga skillnader (Tabell 3).

Tabell 3. Halter av PFAS i dricksvatten (median, range; ng/L) från de studerade områdena.<sup>a</sup>

PFAS	Arvidsjaur N=1	Lulnäset N=33	Uppsala 1-4 N=4	Visby N=34	Karlshamn N=2
PFPeA	180	EA	EA	13 (0.3-97)	<0.6
PFHxA	469	EA	0.2 (<0.2-6.3)	11 (0.3-100)	<0.3
PFHpA	97	54 (28-55)	0.2 (<0.2-4.2)	11 (0.3-40)	<0.3
PFOA	210	55 (27-59)	0.2 (<0.2-4.7)	4.8 (0.3-39)	<0.3
PFNA	<0.6	7.1 (<3.9-7.1)	EA	0.3 (0.3-2.2)	<0.6
PFDA	<0.6	7.1 (<3.9-7.1)	EA	0.3 (0.3-0.4)	<0.6
PFBS	200	0.2 (<0.2-8.0)	0.2 (<0.2-8.0)	5.0 (0.3-18)	<0.3
PFHxS	710	680 (82-710)	0.9 (0.3-46)	27 (0.3-190)	<0.3
PFOS	62	430 (32-510)	0.8 (0.1-27)	48 (0.3-360)	<0.2
SumPFAS	1790	1240		120	<LOD

<sup>a</sup>Endast ett DV-prov analyserades i Arvidsjaur. EA – ej analyserat, LOD – detektionsgräns

Halterna av PFAS i kommunalt DV i Sverige har undersökts i några få tidigare studier, och rapporterade halter av enskilda PFAS ligger generellt inom de haltintervall som observerades i Karlshamn och Uppsala, med undantag för de högre PFHxS- och PFOS-halterna i distrikt 4 i Uppsala [20, 21]. Median-halterna av PFHxS och PFOS i Arvidsjaur och Lulnäset var högre än de som uppmätts i utgående DV från Tullinge vattenverk, där PFAS-förening upptäcktes 2011 [20], men lägre än de halter som uppmättes i Brantafors vattenverk i Ronneby 2013 [3, 21]. Halterna av PFPeA, PFHxA, PFOA och PFBS i Arvidsjaur var högre än de som rapporterades från Brantafors [3, 22].

Tabell 4. PFAS-halter i serum (median, range; ng/ml) bland studiedeltagarna.

PFAS	Arvidsjaur N=26	Lulnäset N=14	Uppsala 1-4 N=149	Visby N=73	Karlshamn N=137
PFPcA	EA	EA	EA	0.02 (0.01-0.07)	EA
PFHxA	0.38 (0.16-1.1)	EA	EA	0.09 (0.02-0.41)	<0.07
PFHpA	0.45 (0.07-2.2)	0.30 (<0.1-2.2)	0.04 (<0.04-0.30)	0.04 (0.01-1.1)	<0.05
PFOA	9.1 (10-31)	3.5 (0.30-11)	1.5 (0.20-13)	1.7 (0.33-14)	1.7 (0.26-5.1)
PFNA	0.89 (0.37-2.0)	1.3 (0.10-4.3)	0.46 (0.06-2.2)	0.70 (0.15-4.1)	0.65 (0.22-1.5)
PFDA	0.36 (0.16-0.76)	0.40 (<0.10-1.2)	0.25 (<0.05-1.1)	0.30 (0.06-1.5)	0.27 (0.11-0.75)
PFBS	0.33 (<0.05-1.3)	0.2 (<0.2-8.0)	0.03 (<0.01-0.80)	0.02 (0.004-0.07)	<0.03
PFHxS	76 (17-400)	42 (3.8-192)	3.5 (0.29-33)	3.2 (0.35-60)	0.60 (<0.05-1.1)
PFOS	9.5 (5.4-28)	19 (3.0-49)	4.4 (0.21-12)	5.7 (1.2-35)	4.3 (0.30-44)

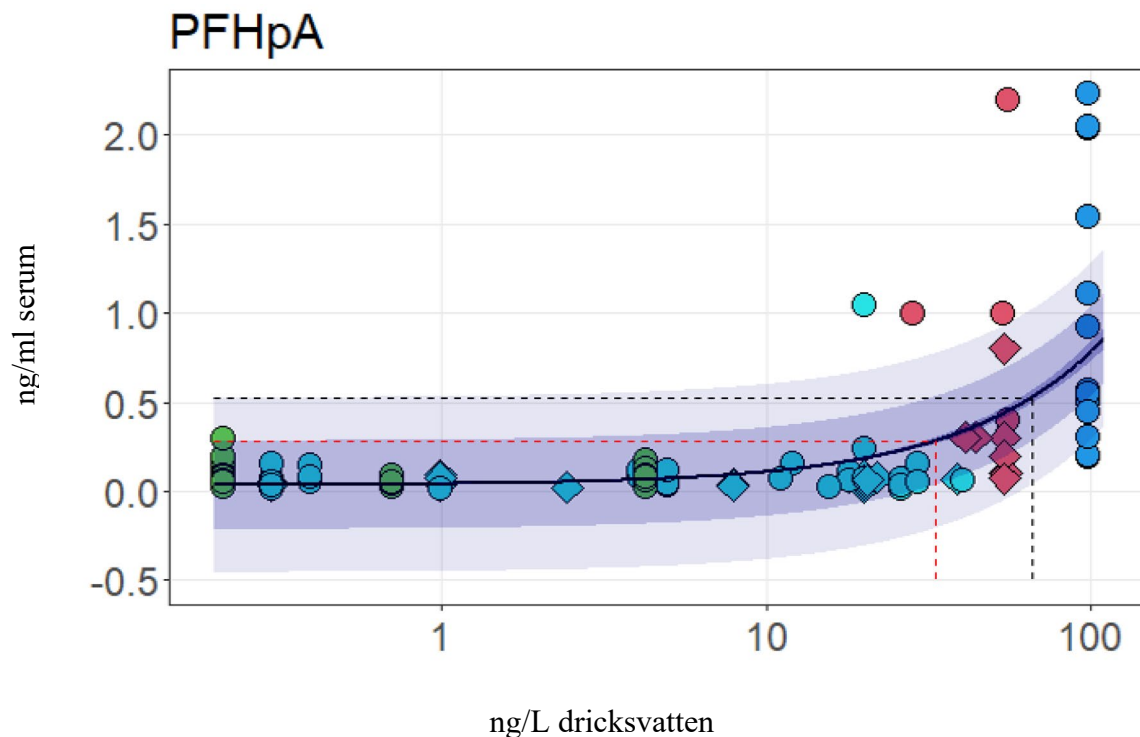
### **PFAS-halter i serum**

PFHxS var den PFAS som uppvisade de högsta medianhalterna, i detta fall i Arvidsjaur och Lulnäset (>40 ng/ml) (Tabell 4). Även i Uppsala och Visby var medianhalterna av PFHxS klart högre än i Karlshamn. Deltagarna från Arvidsjaur hade i allmänhet de högsta medianhalterna av PFHpA, PFOA, och PFBS följt av Lulnäset, Uppsala, Visby och Karlshamn. Variationen mellan enskilda prover var störst för PFHpA (ca 200-faldig). Medianhalterna av PFNA och PFDA låg på ungefär samma nivå i alla undersökningsområden. Enskilda deltagare i Arvidsjaur, Lulnäset, Uppsala och Visby hade halter av PFHxS i serum som var mer än 500 gånger högre än de lägsta halterna i Karlshamn. Medianhalterna av PFOS skiljde sig inte nämnvärt mellan Uppsala, Visby och Karlshamn, och endast i Lulnäset observerades en medianhalt >10 ng/ml. Variationen i PFOS-halter (ca 200-faldig) var inte lika stor som för PFHxS, med maxhalter på liknande nivå i alla studieområden (Tabell 4). De observerade halterna av PFAS i Arvidsjaur, Lulnäset och Visby låg i många fall klart högre än de halter som observerats i Livsmedelsverkets matvaneundersökning Riksmaten vuxna 2020-11, förutom för PFDA och PFNA [23].

### **Regressionsmodellering**

#### *Regressionsmodeller för kvantitativa samband mellan halter i serum och DV*

Den ojusterade regressionsanalysen gav statistiskt säkerställda positiva samband mellan halter PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFBS, PFHxS och PFOS i serum och DV (Tabell 5; Bilaga Fig. S2). Detta visar att DV är en betydande källa för dessa PFAS, vid de halter som observerats i förorenat DV. Exempel för hur sambanden ser ut visas i Figur 1 för PFHpA. Lutningskoefficienten för de observerade sambanden ger en uppskattning av kvoten mellan PFAS-halt i serum (ng/mL) och DV (ng/mL), så kallad SVR.



Figur 1. Sambandet mellan PFHpA-halter i serum och DV analyserat med hjälp av linjär regression, med individuell viktning av halt i serum (1/absolut residual). Observera att x-axeln är logaritmisk, därav kurvformen. Färgade symboler: uppmätta halter i serum hos enskilda studiedeltagarna; grå-Karlshamn, grön-Uppsala, turkos-Visby, röd-Lulnästet, mörkblå-Arvidsjaur. Runda symboler: permanent boende deltagare. Diamant-formade symboler: fritidsboende deltagare. Det smala mörk-lila området nära regressionslinjen representerar ett 95 % konfidensintervall som avspeglar skattningen av sambandet mellan PFHpA i serum och DV med hög säkerhet på populationsnivå med ett stort antal mätningar. Prediktionsintervallet (medium-lila 65 %, ljus-lila ett 95 % är avsevärt vidare och avspeglar sambandet på individnivå. De två prickade linjerna som pekar ner mot x-axeln (halter i DV) representerar en halt i DV som med 68 % sannolikhet (röd) och 95% sannolikhet (blå) resulterar i halter i serum som ligger högre än medelhalten i populationen med serumhalter vid halt i DV=0 (bakgrundshalt).

Bland PFCA ökade SVR med ökad kolkedjelängd från cirka 1 till 40 i ordningen PFHxA<PFHpA<PFOA, för att sedan minska för PFNA till cirka 15 (Tabell 5). Bland PFSA ökade SVR i ordningen PFBS<PFOS<PFHxS, från cirka 2 till 110. Kvoterna avspeglar till stor del förmågan av de olika PFAS att bio-ackumuleras i kroppen från DV, vilket är kopplat till halveringstiden. Ökningen i SVR stämmer sålunda väl överens med rapporterade halveringstider. Enligt EFSA [4] har halveringstiden för PFHxA uppskattats till i medeltal 32 dagar, för PFHpA till 0,8-1 år, PFOA 1.2-8,5 år och PFNA 1.7-3.2 år. Halveringstiderna för PFBS har uppskattats till 28 dagar, PFHxS 4.7-25 år och för PFOS till 1,9-18 år. Den stora variationen i halveringstider mellan studier beror sannolikt på stora skillnader i hur halveringstiderna har uppskattats och på att populationer med stora skillnader i PFAS-

exponering har studerats. I Arvidsjaur, där 17 deltagare lämnade flera blodprover under 4 månader efter att de börjat dricka rent DV på arbetsplatsen (Arvidsjaur flygplats), uppskattades halveringstiderna för PFHpA, PFOA, PFBS, PFHxS och PFOS till i medeltal 62 dagar, 1,8 år, 44 dagar, 2,9 år och 2,9 år [9].

Tabell 5. Linjär regressionsanalys av sambanden mellan PFAS-halt i serum och DV (geometriska medelvärde (standard error)).  $C_B$ =serumhalt där regressionslinjen korsar y-axeln (halt i DV=0; bakgrundshalt); SVR=lutningskoefficient (kvot halt i serum/halt i DV);  $DV_{68}$  och  $DV_{95}$  = halt i DV som med 68 % och 95 % sannolikhet resulterar i halter i serum över  $C_B$ .<sup>a</sup>

PFAS	Regressionsmodell	$C_B$ (ng/mL)	SVR	$DV_{68}$ (ng/L) <sup>b</sup>	$DV_{95}$ (ng/L) <sup>b</sup>
PFHxA	Enkel	0,064 (0,001)*	1,08 (0,02)*	233 (220-247)	
	Multipel	-0,057 (0,021)*	0,98 (0,02)*	232 (189-248)	
PFHpA	Enkel	0,037 (<0,001)*	5,81 (0,17)*	47 (46-48)	91 (89-94)
	Multipel	0,07 (0,01)*	9,01 (0,20)*	33 (31-35)	64 (61-67)
PFOA	Enkel	1,67 (0,02)*	43,2 (0,9)*	24 (23-25)	47 (45-49)
	Multipel	1,80 (0,19)*	57,9 (0,9)	18 (17-20)	35 (33-37)
PFNA	Enkel	0,77 (0,02)*	15,2 (5,90)*		
	Multipel	0,32 (0,20)	38,3 (14,3)*		
PFBS	Enkel	0,036 (0,001*)	1,91 (0,11)*	116 (109-122)	
	Multipel	0,06 (<0,01)	2,54 (0,08)*	74 (69-79)	146 (137-157)
PFHxS	Enkel	2,27 (0,18)*	111 (3,70)*	31 (27-34)	61 (57-65)
	Multipel	1,70 (3,01)	104 (1,95)*	20 (11-29)	30 (31-39)
PFOS	Enkel	5,15 (0,06)*	33,7 (1,31)*	50 (46-55)	100 (94-105)
	Multipel	4,17 (0,55)	28,6 (2,02)*	81 (61-101)	138 (118-159)

Tom ruta betyder att  $DV_{68}$  eller  $DV_{95}$  inte gick att bestämma.

\* $p < 0,05$

<sup>a</sup>I den justerade regressionsmodellen ingick deltagarnas ålder, kön, BMI, typ av boende (permanent/fritidsboende) och provtagningsår.

<sup>b</sup>Värdena inom parantesen representerar övre och undre 95% konfidensintervall för  $DV_{68}$  och  $DV_{95}$ .

SVR för olika PFCA och PFSA, som uppskattats i vår studie, stämmer relativt bra överens med serum/DV-kvoterna rapporterade i den separata studien av Arvidsjaur-deltagare, där kvoter beräknades för varje enskild deltagare separat (N=26) [9]. I den studien ökade, liksom här, medelkvoten i ordningen PFHxA<PFHpA<PFOA från cirka 1 till 30. Kvoten för PFBS (cirka 2) var också mycket lägre än kvoten för PFHxS och PFOS (cirka 100-150) [9]. I en population från Ohio som konsumerat PFOA-förorenat DV med medelhalt på över 3000 ng/L, det vill säga avsevärt högre halter än i vår studie, observerades en medelkvot mellan halter av PFOA i serum och DV på 105 [24]. I denna studie baserades medelkvoten, i likhet med Arvidsjaurstudien, på beräkningar av kvoten för varje enskild deltagare. Den högre kvoten i Ohio kan bero på exponering av deltagare för höga halter av PFOA från andra källor än DV [24].

Några få studier har tidigare undersökt eventuella linjära samband mellan PFAS-halter i serum/plasma och DV. I en studie från USA, med kvinnor från allmänna befolkningen vars

DV och blod provtagits 1989-1990, observerades signifikant ökande halter av PFOA och PFNA i plasma med ökande halter av dessa PFAS i DV [10]. Sambandet sågs dock främst bland deltagare som uppgivit att de druckit  $\geq 8$  glas vatten/dag under lång tid. Inga signifikanta samband observerades för PFHxS och PFOS. I studien från USA var de högsta halterna i DV i de flesta fall klart lägre än i vår studie, i majoriteten av proverna  $< 100$  ng/L av enskilda PFAS. Detta kan åtminstone till viss del förklara varför så få samband kunde observeras. Ett positivt samband mellan halter av PFOA och PFOS i serum och DV observerades i en population från Minnesota som exponerats via förorenat brunsvatten [11]. Halterna i DV varierade kraftigt med de högsta halterna  $> 1000$  ng/L både för PFOA och PFOS. I dessa två studier rapporterades inte kvoter mellan halter av undersökta PFAS i serum och DV.

Vi försökte uppskatta de halter i DV som med stor sannolikhet orsakar förhöjda PFAS-halter i serum över bakgrundsnivåer i befolkningen. DV<sub>68</sub> för PFCA minskade i ordningen PFHxA>PFHpA>PFOA (Tabell 5). För PFSA var ordningen PFBS>PFHxS  $\approx$  PFOS. DV<sub>95</sub> för PFHxA, PFNA och PFBS gick, i likhet med DV<sub>68</sub> för PFNA, inte att uppskatta på grund av för snävt intervall av DV-koncentrationer. För PFOA uppskattades DV<sub>95</sub> till cirka 50 ng/L, vilket är ungefär dubbelt så högt som DV<sub>68</sub>. Samma tendens med dubbelt så höga DV<sub>95</sub> än DV<sub>68</sub> observerades för PFHpA, PFHxS och PFOS (Tabell 5).

I Riksmaten 2020-11 observerades högre medelhalter av PFHxS i serum bland vuxna deltagare som bodde i Uppsala- och Stockholmstrakten jämfört med deltagare från andra regioner i Sverige [23]. En jämförelse mellan uppmätta halter i DV i Uppsala- och i Stockholmsområdet med uppskattade DV<sub>68</sub> och DV<sub>95</sub> i vår studie pekar mot att DV-exponering är en bidragande orsak till de förhöjda halterna i Riksmaten. I Uppsala uppmättes de högsta PFHxS-halterna i DV från södra delen av Uppsala-stad 2012 (40-45 ng PFHxS/L) [25] som ligger mellan DV<sub>68</sub> och DV<sub>95</sub> (Tabell 5). En del deltagare i Riksmaten från Stockholm bodde i Botkyrka där halten av PFHxS i DV från Tullinge vattenverk uppmätts till cirka 70 ng/L [20], vilket ligger klart över DV<sub>95</sub>. För PFOS låg de uppmätta halterna i södra Uppsala (25-35 ng/L) lägre än DV<sub>68</sub> och i Botkyrka i nivå med DV<sub>95</sub>. Riksmaten-deltagarna från Uppsala-regionen hade inte förhöjda halter i serum i förhållande till andra regioner, medan Stockholmregionen i medeltal låg högst av alla regioner [23].

### *Multipel regressionsanalys*

De olika grupperna i vår studie skiljde sig åt bland annat gällande ålder, könsfördelning, och provtagningsår. Därför gjordes en multipel regressionsanalys där modellen, förutom PFAS i DV, inkluderade ålder, body mass index (BMI), kön, typ av boende (permanent/fritidsboende), och provtagningsår för serum (Bilaga, Tabell S1). Jämfört med den enkla regressionsanalysen resulterade den multipla analysen i högre SVR, förutom för PFHxA, PFHxS och PFOS (≈oförändrad), och minskade DV<sub>68</sub> och DV<sub>95</sub> med undantag för PFHxA (oförändrad) och PFOS (ökade) (Tabell 5). De minskade värdena på DV<sub>68</sub> och DV<sub>95</sub> visar att de inkluderade determinanterna i många fall förklarar en del av variationen av halter av PFAS i serum i de studerade grupperna. Könsskillnader för sambanden mellan PFAS-halt i serum och DV studerades genom analys av separata regressionsmodeller för kvinnor och män (Bilaga, Tabell S2). Resultaten pekade, med några få undantag (PFHpA), mot lägre SVR hos kvinnor än hos män i studien, vilket antyder att kvinnor inte bioackumulerar de studerade PFAS från DV i lika hög grad som män. En hypotes är att kvinnornas elimination av PFAS via barnafödande, amning och menstruationsblödning bidrar till denna skillnad [32-34].

Resultaten för den multipla regressionsmodellen visade att halterna av PFOA, PFNA, PFDA, och PFOS i serum ökade med ökad ålder (Bilaga, Tabell S1). Detta kan förklaras av långa halveringstider i kroppen [4], vilket leder till fortsatt bioackumulering över tid. PFHxS visade också en tendens till positivt samband med ålder, men utan statistisk signifikans. Liknande resultat rapporterades för vuxna i Riksmaten 2010, med signifikant ålders-beroende ökning av PFOA, PFNA, PFDA och PFOS, och icke-signifikant ökning av PFHxS [23]. Bland deltagarna i vår studie observerades även en ökad serumhalt av PFHpA med ökad ålder (Bilaga, Tabell S1), vilket dock inte kan förklaras med en lång halveringstid. I Arvidsjaur uppskattades den till i medeltal 62 dagar [9]. Ett annat oväntat fynd i vår studie var att PFBS-halterna i serum (halveringstid 44 d i Arvidsjaur) minskade med ökad ålder. De två sistnämnda sambanden kan bero på slumpen eller på okända faktorer, ej studerade av oss, som samverkar med både serumhalter och ålder. PFHpA och PFBS studerades inte i Riksmaten 2010-11 [23].

Kvinnorna i vår studie hade i medeltal lägre halter än männen av PFOA, PFNA, PFHxS och PFOS i serum (Bilaga, Tabell S1), vilket tidigare observerats i Riksmaten 2010-11 [23]. Detta beror med stor sannolikhet på att kvinnor mellan puberteten och klimakteriet eliminerar PFAS i samband med barnafödande och amning, samt via blodförluster under menstruationen [23]. I en studie av patienter med blodsjukdomar som behandlas med åderlåtning observerade i medeltal 40 % lägre PFOA-, PFHxS- och PFOS-halter bland patienterna än bland

kontrollpersoner från den allmänna befolkningen [26]. Sambanden med BMI varierade, med minskande PFHpA- och PFBS-halter i serum med ökande BMI, men ökande halter av PFHxS (Bilaga, Tabell S1). Det är väl känt att blodhalter av fettlösliga persistenta organiska föreningar, såsom PCB och dioxiner, minskar med ökad BMI. Detta beror med stor sannolikhet på en koppling mellan ökat BMI och ökad fettvolym i kroppen, vilket leder till en utspädning av de fettlösliga ämnena i kroppen [27, 28]. PFAS är inte fettlösliga, vilket gör att ett liknande starkt samband med BMI som för fettlösliga ämnen inte är att förvänta.

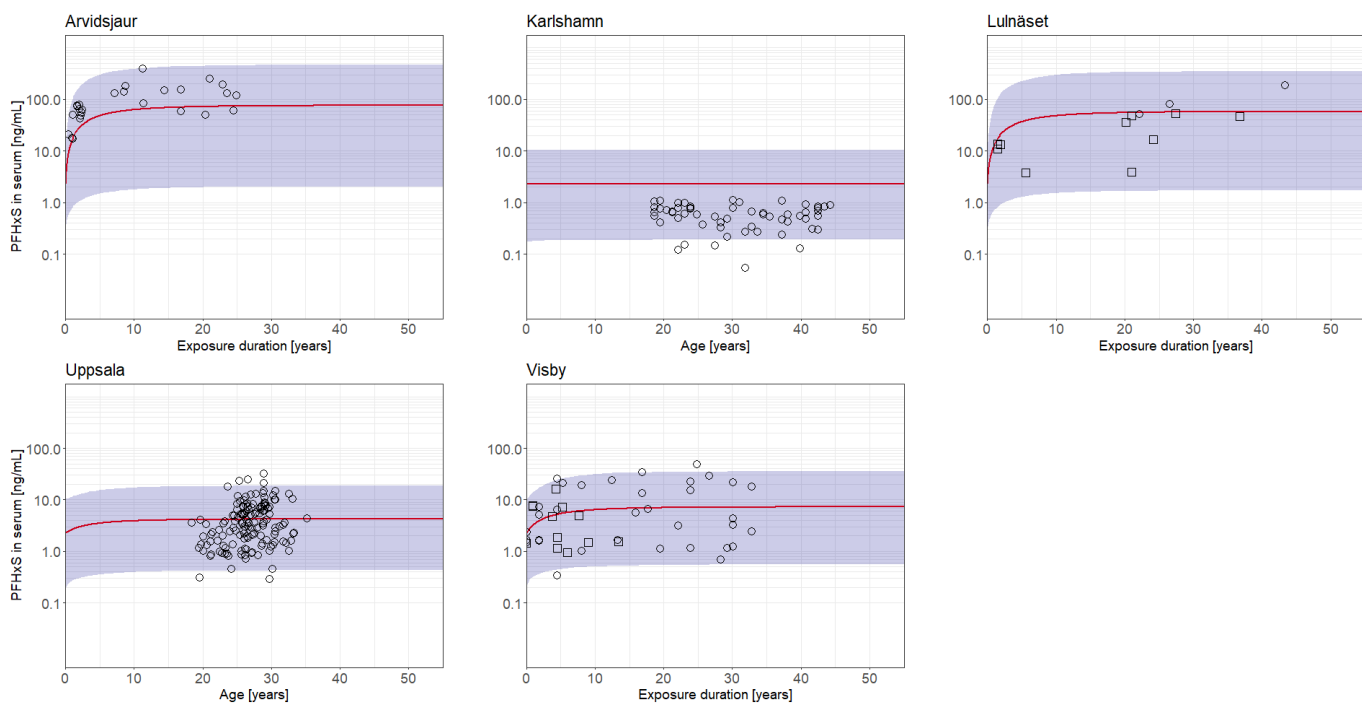
Som väntat hade deltagare som bodde permanent i områden med förorenat DV högre halter av PFHpA, PFOA, PFBS, PFHxS och PFOS i serum än de som rapporterade fritidsboende (Bilaga, Tabell S1). Halterna av PFHpA, PFOA, PFBS och PFOS i serum minskade mellan 2008 och 2018. De minskade halterna av PFOA och PFOS stämmer överens med de minskande halterna i serum hos populationen av förstfödorskor i POPUP under studieperioden 2008-2018 [29], och har även observerats i andra populationer i Sverige [17, 30]. Detta beror framförallt på att tillverkningen och användningen av dessa två PFAS och relaterade substanser mer eller mindre stoppats med start runt millennieskiftet [31]. Minskande halter av PFHpA och PFBS mellan 2008 och 2017 har även rapporterats från POPUP [29], men inte i studier av andra populationer i Sverige, bland annat beroende på svårigheterna att mäta de relativt låga halterna av dessa PFAS i kroppen. Inga signifikanta trender observerades för PFHxS, PFNA och PFDA halterna i serum (Bilaga, Tabell S1), i motsats till långsamt sjunkande trender hos andra populationer i Sverige från 2008-2018 [17, 30, 31]. Skillnaderna mellan trender i vår studie och andra svenska studier beror sannolikt på att de senare studierna designats specifikt för att studera tidstrender av exponering. I trendstudier rekryteras deltagarna i homogena populationer, ofta av samma kön, från samma område, och med liten spridning i ålder.

### ***Utvecklad modellering***

Målet med denna del av projektet är att ta fram en enkel toxikokinetisk modell som kan användas för att modellera halter av PFAS i serum från uppmätta halter i DV. Med denna modell kan vi bland annat uppskatta hur exponeringstid (boende/arbete) påverkar halterna i serum vid olika halter av PFAS i DV, och hur lång tid det tar för halterna i exponerade populationer att nå säkra nivåer efter att de fått rent DV.

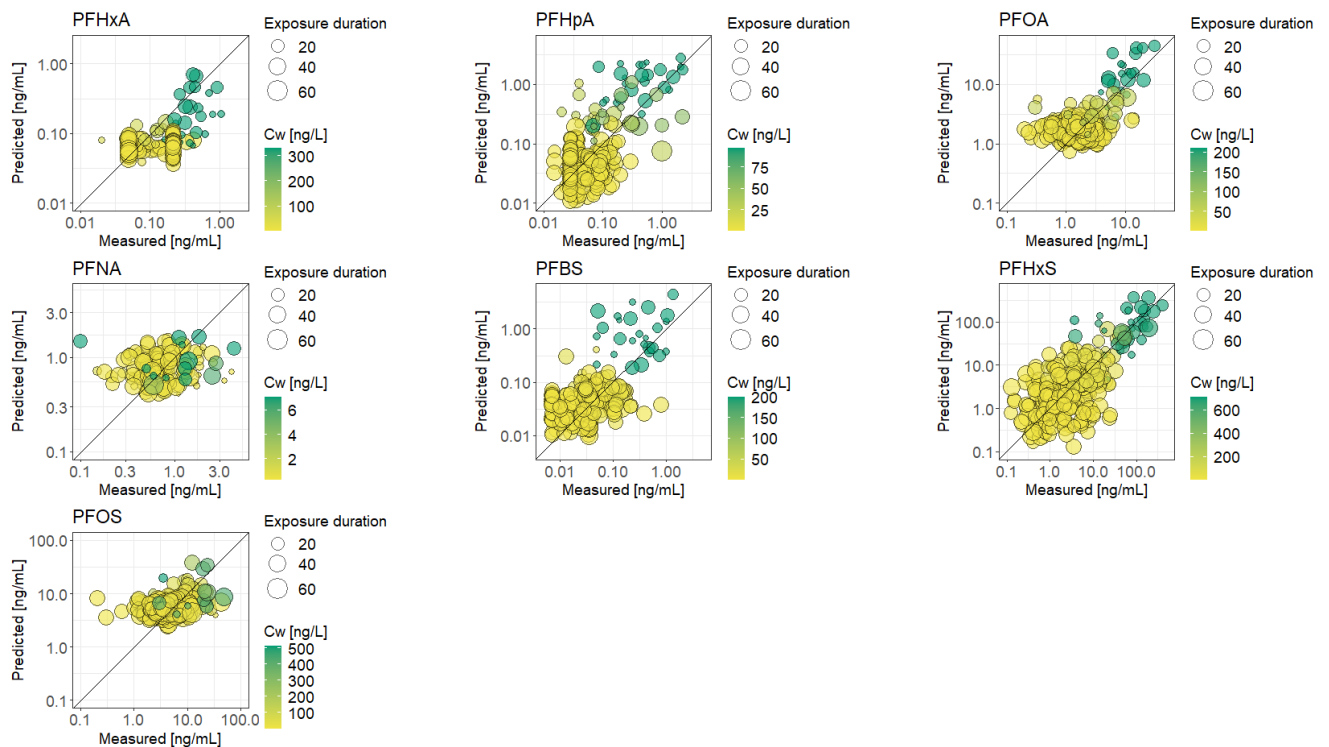
Figur 2 visar resultaten av simuleringen av sambanden mellan PFHxS-halter i serum och exponeringstid, baserat på det aritmetiska medelvärdet av halter i DV i de olika studieområdena. I Bilagan, Fig. S3-S8, visas sambanden för PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA,

PFBS, och PFOS. I diagrammen är också de enskilda värdena för deltagarna i studien plottade, som en jämförelse mellan uppmätta och simulerade halter i serum. Simuleringen visade att en-kompartiment-modellen i de flesta fallen ger en acceptabel beskrivning av halternas variation i serum i förhållande till uppmätta halter. Figur 2 visar att modellen fångar upp de stora skillnader i PFHxS-halter som förelåg mellan deltagarna i områden med låga PFHxS-halter i DV och de med höga halter i DV. För Arvidsjaur, Lulnäset och Visby fångar modellen också upp ökningen av PFHxS-halter i serum med ökad exponeringstid. Största avvikelserna i överensstämmelse mellan simulerade halter och uppmätta observerades för PFHxA, sannolikt på grund av att halterna i både serum och DV i vissa fall var så låga att de inte gick att mäta och att uppskattningen av halveringstiden i serum är mer osäker än för de andra PFAS [9] (Bilaga, Fig. S3). Simulerade halter av de olika PFAS och uppmätta halter skiljde sig också ibland för Karlshamn, möjligen beroende på en stor osäkerhet i uppskattningen av PFAS-halterna i DV som låg under LOQ.



Figur 2. Samband mellan PFHxS-halter i serum och exponeringstid för PFHxS-föreningar DV enligt ekvation (3) och (4). Exponeringstid (Exposure duration): självrapporterad vistelsetid i år på hemadressen (Exposure duration). För Arvidsjaur användes antal år som anställd på flygplatsen istället för boende tid. I Karlshamn och Uppsala ersattes deltagarnas exponeringstid med deras ålder (Age). Det aritmetiska medelvärdet för halterna i DV i de olika studieområdena användes i denna analys: Arvidsjaur 710 ng/L, Karlshamn 0.21 ng/L, Lulnäset 574 ng/L, Uppsala 20 ng/L, Visby 48 ng/L. Medelvärde (röd linje) och 5%/95% percentiler (blåskuggat område) baserat på 10 000 Monte Carlo simuleringar från distributioner som beskriver variation i halveringstider, serum/DV-kvot, bakgrundhalt i serum, halt i DV och daglig DV-konsumtion. Uppmätta PFHxS-halter i studiedeltagarna visas som runda cirklar (permanentboende) och fyrkanter (fritidsboende).

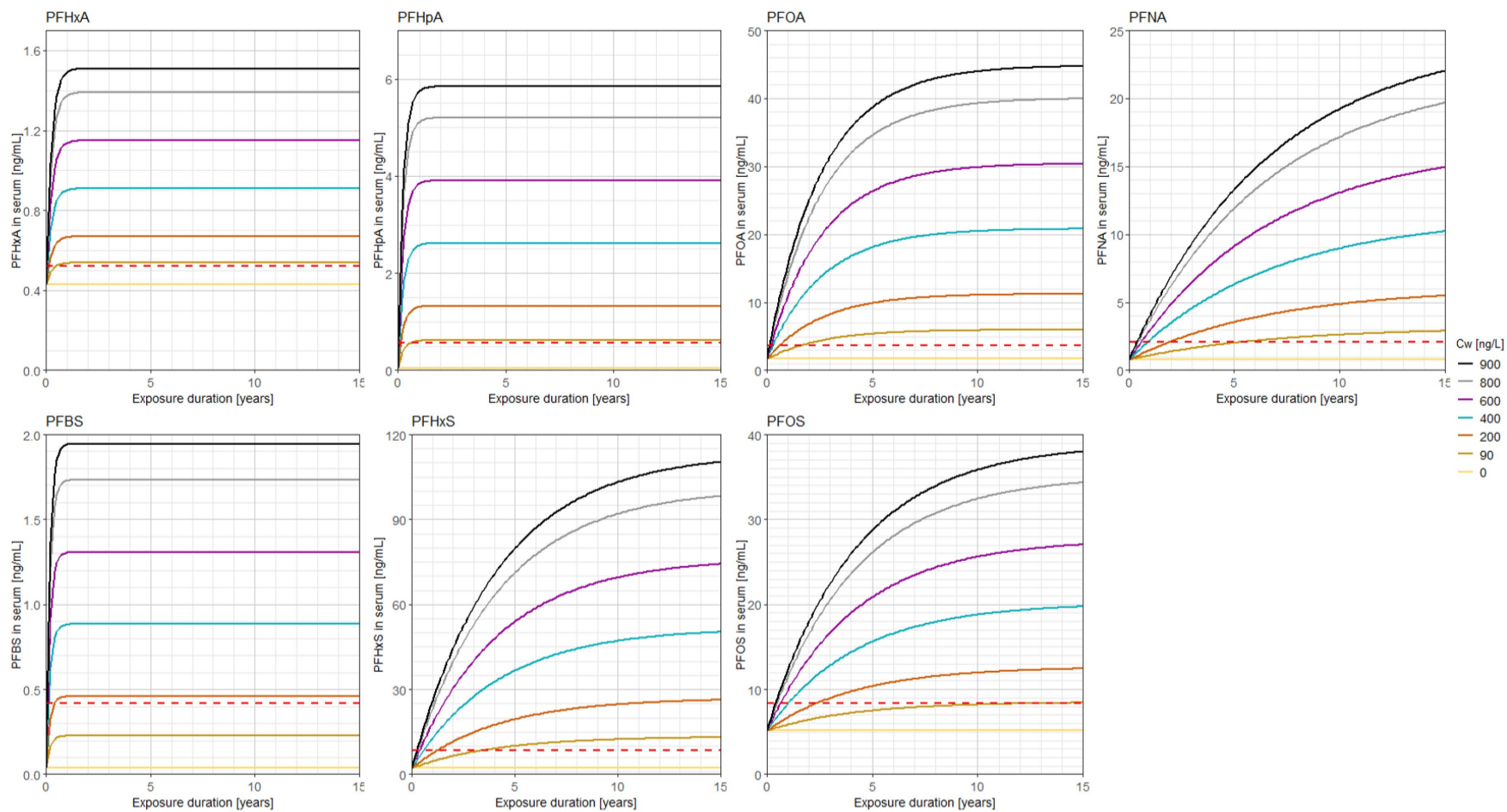
Figur 3 visar en jämförelse mellan modellpredikterade och uppmätta PFAS-halter i serum i de olika studieområdena, baserat på uppmätta halter i de enskilda deltagarnas DV. Resultaten visar en acceptabel överensstämmelse mellan predikterade och uppmätta halter för PFHxA, PFBS och PFHxS, med ett klart samband med ökande PFAS-halter i DV. För PFHxA, PFOA, PFNA, och PFOS är överensstämmelsen god vid höga halter i DV, men vid lägre halter i DV observeras inte ett tydligt samband. Detta beror sannolikt framförallt på att de uppmätta halterna i serum då ligger nära bakgrunds nivåerna. En annan tänkbar anledning till den sämre modell-anpassningen vid låga halter är att PFAS-elimineringen beskrivs bättre med en mer avancerad modell än en-kompartiment-modellen. Aktuella serumdata är inte tillräckliga för att undersöka detta men ett eventuellt framtida mer omfattande data-set skulle kunna bekräfta eller dementera den teorin.



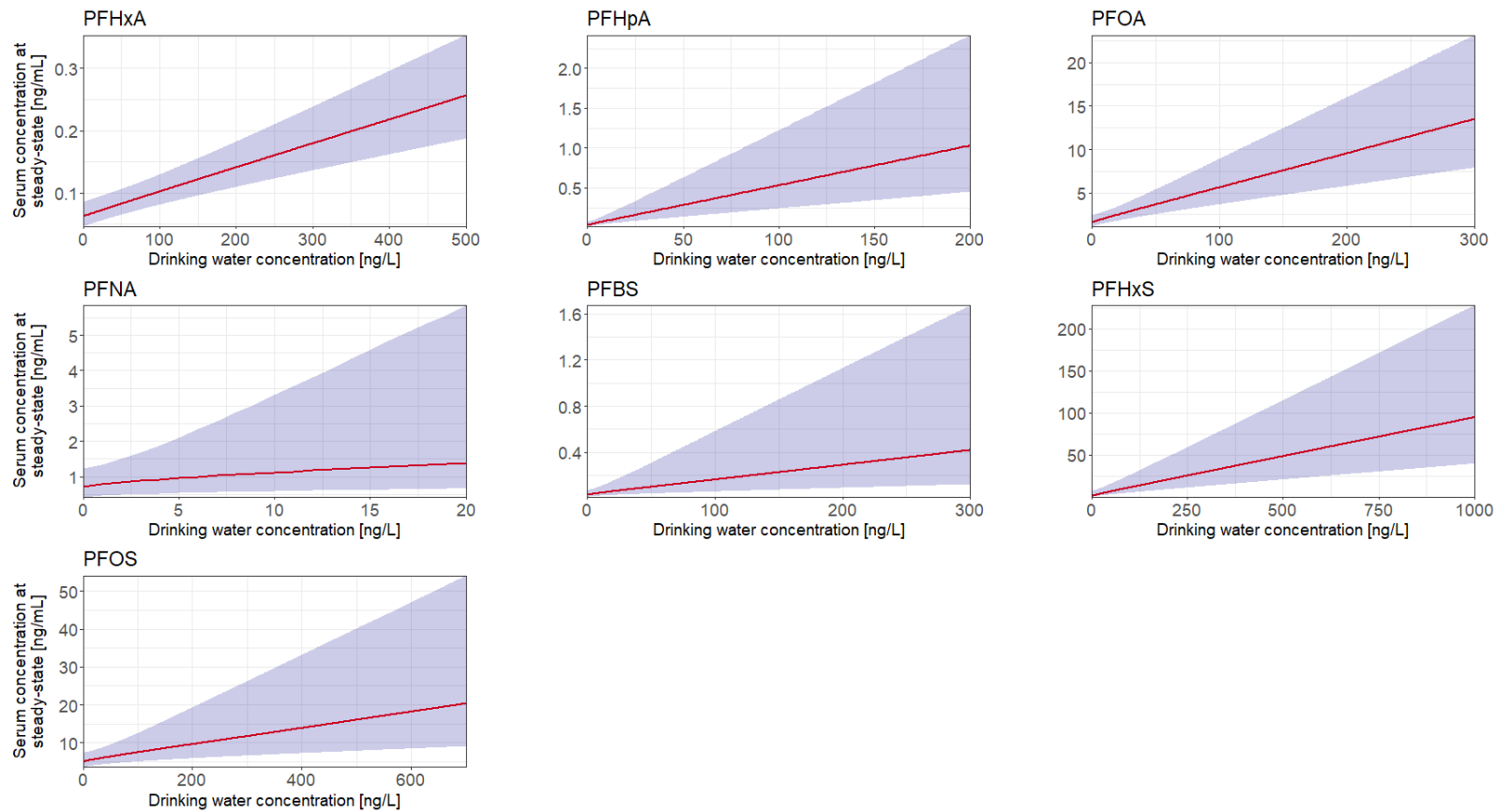
Figur 3. Jämförelse mellan modellpredikterade (Predicted) och uppmätta PFAS-koncentrationer (Measured) i serum i de olika studieområdena (cirklar), enligt ekvation (3) och (4). Den heldragna linjen anger fullständig överensstämmelse (predikterade = uppmätta koncentrationer). Halter av PFAS i DV (C<sub>w</sub>) baserades på medelvärden av de beräknade halterna av PFAS i DV i varje enskild deltagares egna DV. Exponeringstid (Exposure duration) uppskattades från självrapporterad vistelsetid på hemadressen (år) vid provtagningen av blod. För Karlshamn och Uppsala saknades information om hur länge deltagarna bott i studieområdena och deltagarnas exponeringstid ersattes med deras ålder.

En-kompartiment-modellen användes för att illustrera hur medelhalten av de studerade PFAS i serum utvecklas under 15-års exponering för DV med olika PFAS-halter (Fig. 4). Figuren visar att halterna av PFHxA, PFHpA och PFBS snabbt når steady-state

(absorption=utsöndring). PFOA har nästan nått steady-state efter 15 år, medan PFHxS och PFOS har ett antal år kvar av exponering innan steady-state nås (Fig. 4). De olika bioackumulerings-egenskaperna av PFAS illustreras också med att PFHxA och PFBS, till exempel, vid den högsta halten i DV (900 ng/L) inte når över 2 ng/mL serum i medeltal, och PFHpA inte över 6 ng/mL serum. PFOA, PFNA, PFHxS och PFOS visar hög förmåga att bioackumulera, med PFHxS i topp (Fig. 4). I Bilagan finns förstörade figurer för varje PFAS för att underlätta avläsning av samband mellan halt i serum och exponeringstid vid olika halter i DV (Bilaga, S9-S15).



Figur 4. Beräknat aritmetiskt medelvärde för halter av PFAS i serum under de första 15 åren vid kontinuerlig exponering för olika halter av PFAS i dricksvatten (Exposure duration), enligt ekvation 3 och 4. PFAS-halterna 90 ng/L och 900 ng/L motsvarar de åtgärdsgränser för summahalter av 11 PFAS som Livsmedelsverket fastslagit för DV. Streckad röd linje visar halten i serum som med 95 % sannolikhet ligger högre än medelvärdet för bakgrundshalt i serum.



Figur 5. Beräknade median (rött streck) och 5 % - 95 % percentil (blått fält) av PFAS-halter i serum vid steady-state (Serum concentrations at steady-state) i relation till PFAS-halter i DV (Drinking water concentration), enligt ekvation 3 och 4. Baseras på 10 000 Monte Carlo simuleringar från distributioner av halveringstider, kvoter av PFHA-halter i serum/DV, bakgrundhalt i serum och daglig DV-konsumtion

Figur 5 visar sambandet mellan PFAS-halt i serum och DV vid steady-state. Figureerna kan användas för att visuellt uppskatta vilka serum-halter som kan förväntas efter långvarig exponering för förorenat DV. För PFHpA, till exempel, beräknas en halt i DV på 100 ng/L resultera i halter mellan 0,25 ng/mL serum (5:e percentilen) till 1,25 ng/mL serum (95:e percentilen), med en median på ca 0,6 ng/mL serum. Halter av PFOA i serum vid 100 ng/L DV beräknas variera mellan ca 4 ng/ml och ca 9 ng/mL med en median på ca 6 ng/mL (Fig. 5).

Tabell 6. Jämförelse mellan simulerade halter av PFAS i serum enligt ekvation 3 och 4 och uppmätta halter i grupper av vuxna som druckit PFAS-förorenat DV. Halt i DV=uppmätt halt rapporterad i studierna. Beräknad genom 1000 simuleringar av en exponeringstid på 35 år innan rent vatten distribuerats.<sup>a</sup>

Område	PFAS	Halt i DV (ng/L)	Simulerad serumhalt (ng/ml)		Uppmätt serumhalt (ng/mL)
			Geometriskt medelvärde (5-95 percentil)	Aritmetiskt medelvärde	
Ronneby <sup>a</sup>	PFOA	100	3,7 (1,5-18)	5,7	6,8 (1-37)
0-92 år [2]	PFHxS	1700	53 (5,6-677)	166	114 (7-715)
	PFOS	8000	63 (8,5-776)	181	135 (12-718)
Veneto <sup>b</sup> (Italien)	PFOA	320	6,9 (1,8-52)	15	14 (2,2-248)
	PFHxS				
20-51 år [36]	PFOS	18	5,4 (3,6-5,6)	5,6	8,7 (2,7-29)
Arnsberg <sup>c</sup> (Tyskland)	PFOA	519	9,7 (2,1-81)	22	23-25 (5,4-100)
	PFHxS	-			
23-69 år [37]	PFOS	5	5,1 (3,5-7,6)	5,3	5,8-11 (1,7-36)

<sup>a</sup>Provtagning 6-17 månader efter att rent vatten distribuerats. N=1945. Uppmätt serumhalt: geometriskt medelvärde (5-95 percentil).

<sup>b</sup>Provtagning 2-3 år efter upptäckt av förorening. N=257. Uppmätt serumhalt: median (5-95 percentil).

<sup>c</sup>Provtagning innan rent vatten distribuerats. N=254. Uppmätt serumhalt för kvinnor-män: geometrisk medelvärde (min-max).

I Tabell 6 visas resultaten av simulerad PFAS-halt i serum enligt ekvation 3 och 4, baserat på PFAS-halter i DV rapporterade från Brantafors vattenverk i Ronneby [2], från Veneto-området, Italien [36], och från Arnsberg, Tyskland [37]. Dessa initiala simuleringar tyder på att medianhalten underskattas i förhållande till uppmätt median/geometriskt medelvärde (GM), medan beräknade 5-95 percentiler ligger inom samma intervall som de uppmätta 5-95 percentilerna (Tabell 6). Det simulerade aritmetiska medelvärdet ligger däremot i närheten av uppmätt median/GM. Avvikelserna mellan simulerade och uppmätta halter är för tillfället svåra att förklara, men det finns begränsad information om hur distributionerna för de olika ingångsparametrarna i modellerna, såsom bakgrundshalter i serum, halveringstider och serum/DV-kvoter. Regressionsanalysen förutsattes att sambandet mellan PFAS-halt i serum och DV är linjärt, men det kan vara möjligt att bioackumuleringen från dricksvattnet varierar

beroende på exponeringsnivå. Kunskap saknas dock för att dra slutsatser om detta. Dessutom finns fortfarande osäkerheter gällande halveringstider av de undersökta PFAS i kroppen.

Andra osäkerheter som påverkar överensstämmelsen mellan simulerade halter och uppmätta är bland annat uppskattningen av PFAS-halterna i DV, möjliga skillnader i exponeringstid mellan populationer, och skillnader i konsumtion av kranvatten. Uppskattade PFAS-halter i DV baseras ofta på enstaka mätningar i anslutning till tidsperioden då åtgärder satts in för att distribuera rent DV till drabbad population. Det saknas helt kunskap om hur halterna varierat under de årtionden som exponeringen pågått. Skillnader i exponeringstid kan till exempel bero på skillnader gällande den tid DV har varit förorenat mellan olika förorenade områden, och variationen inom populationerna i boendetid i de förorenade områdena. Skillnader mellan populationer gällande konsumtion av förorenat DV kan bland annat bero på om delar av befolkningen vistas kortare (jobbet/skolan/hemmet) eller längre tid (semester/fritidsboende/säsongsboende) på ställen där rent dricksvatten finns tillgängligt, variation av konsumtion av förpackat vatten, och hur mycket kranvatten används för preparation av drycker och matlagning. En viss del av dessa osäkerheter har dock fångats upp i modelleringen eftersom den baseras på data från flera olika populationer.

Tabell 7. Efter rening av förorenat vatten. Simulering av den tid det tar för summahalter av PFOA+PFNA+PFHxS+PFOS (PFAS<sub>4</sub>) i serum att nå den halt i serum (6,9 ng PFAS<sub>4</sub>/ml serum) som motsvarar ett livslångt intag i nivå med EFSA's tolerabla veckointag bland kvinnor vid 35 års ålder [4]. Simulerad PFAS-halt i serum (geometriskt medelvärde (GM)) efter 35-års exponering för förorenat vatten med halter rapporterade från Brantafors vattenverk i Ronneby [2], vid 1000 Monte Carlo-simuleringar enligt Tabell 6 och PFAS-eliminering enligt ekvation 7.<sup>a</sup>

PFAS	Halt dricksvatten (ng/L)	Simulerad halt i serum (ng/mL) GM (5-95 percentil)	Simulerad tid (år) GM (5-95 percentil)
PFOA	100	3,7 (1,6-18)	
PFNA	<1 (0,5)	0,80 (0,45-1,3)	
PFHxS	1700	56 (5,0-662)	
PFOS	8000	57 (8,0-1085)	
PFAS <sub>4</sub>		194 (34-1708)	63 (14->65)

<sup>a</sup> Geometriskt medelvärde (5-95 percentil). Hänsyn taget till att bakgrundsexponeringen av PFOA i serum sjunker med i medeltal 7,3 % per år, PFNA 1,2 %, PFHxS 5,3 % och PFOS 4,5 % per år under elimineringsperioden [17].

I Tabell 7 illustreras en beräkning av den tid det tar för PFAS-halterna i serum att nå ner till den halt av PFAS<sub>4</sub> (PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS) i serum (6,9 ng PFAS<sub>4</sub>/ml serum) som av EFSA uppskattats motsvara den medelhalt som kvinnor uppnår vid 35 års ålder efter livslångt PFAS<sub>4</sub>-intag i nivå med TVI [4]. DV-data från Ronnebypopulationen har använts (Tabell 6). Modelleringen ger vid handen att det för vissa delar av populationen, främst med PFAS-halter i serum i det lägre intervallet, tar lite mer än 10 år innan serumhalterna når ner till den nivå i serum som EFSA bedömt motsvarar TVI. För den del av populationen som har halter i det övre intervallet nås inte TVI-nivån alls under livstiden. Variationen i

modelleringen beror bland annat på den inter-individuella variationen i halveringstid av enskilda PFAS som rapporterats [9, 16]. En osäkerhet i denna modellering är hur bakgrundshalterna av de enskilda PFAS, som härrör från andra exponeringskällor än DV, förändras med tiden under elimineringsperioden. Dessutom behövs bättre data gällande elimineringen av PFAS från kroppen, bland annat finns en osäkerhet om elimineringen är oberoende av hur stor kroppsbelastningen av PFAS är, och om elimineringen bara har en fas med endast en halveringstid eller flera faser med olika halveringstider.

### **Tack till**

Naturvårdsverkets miljöövervakning (Miljögiftsamordning, Screening: överenskommelse 219-19-005) för finansiering av studien. Personal i berörda kommuner, miljösamordnare Jimmy Holpers (Swedavia), Folke Borg (Försvarsmakten), Ulf Lavergren (Länsstyrelsen i Gotlands län), och alla deltagare i blodprovstagningarna tackas för deras insatser för att möjliggöra studien.

## Referenser

1. Gyllenhammar, I., et al., *Influence of contaminated drinking water on perfluoroalkyl acid levels in human serum--A case study from Uppsala, Sweden*. Environ Res, 2015. **140**: p. 673-83.
2. Xu, Y., et al., *Serum perfluoroalkyl substances in residents following long-term drinking water contamination from firefighting foam in Ronneby, Sweden*. Environ Int, 2021. **147**: p. 106333.
3. Enander, G., *Utredningen om spridning av PFAS-föreningar i dricksvatten*. Regeringskansliet M 2015:B, 2016.  
<https://www.regeringen.se/contentassets/014c3e70e27c4ecf8d5b91553dd34559/utredningen-om-spridning-av-pfas-foreningar-i-dricksvatten.pdf>.
4. EFSA, *Risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food*. EFSA Journal, 2020. **18 (9)**:6223.
5. Abramsson, L., et al., *A review of Risk and Benefit Assessment procedures - development of a procedure applicable for practical use at NFA*. Livsmedelsverket Rapport, 2014. **Rapport 24**: p. <https://www.livsmedelsverket.se/publikationer/sok-publikationer/artiklar/2014/2014-nr-24-a-review-of-risk-and-benefit-assessment-procedures-development-of-a-procedure-applicable-for-practical-use-at-nfa>.
6. Ng, C.A. and K. Hungerbuhler, *Bioaccumulation of perfluorinated alkyl acids: observations and models*. Environ Sci Technol, 2014. **48(9)**: p. 4637-48.
7. Hoffman, K., et al., *Private drinking water wells as a source of exposure to perfluorooctanoic acid (PFOA) in communities surrounding a fluoropolymer production facility*. Environ Health Perspect, 2011. **119(1)**: p. 92-7.
8. Pitter, G., et al., *Serum Levels of Perfluoroalkyl Substances (PFAS) in Adolescents and Young Adults Exposed to Contaminated Drinking Water in the Veneto Region, Italy: A Cross-Sectional Study Based on a Health Surveillance Program*. Environ Health Perspect, 2020. **128(2)**: p. 27007.
9. Xu, Y., et al., *Serum Half-Lives for Short- and Long-Chain Perfluoroalkyl Acids after Ceasing Exposure from Drinking Water Contaminated by Firefighting Foam*. Environ Health Perspect, 2020. **128(7)**: p. 77004.
10. Hu, X.C., et al., *Tap Water Contributions to Plasma Concentrations of Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFAS) in a Nationwide Prospective Cohort of U.S. Women*. Environ Health Perspect, 2019. **127(6)**: p. 670069.
11. Landsteiner, A., et al., *Biomonitoring for perfluorochemicals in a Minnesota community with known drinking water contamination*. J Environ Health, 2014. **77(5)**: p. 14-9.
12. Forsell, K., et al., *Miljömedicinsk utredning och riskbedömning PFAS i dricksvattnet på Lulnäset*. [https://www.regionvasterbotten.se/VLL/Filer/Milj%C3%B6medicinsk-riskbed%C3%B6mning-PFAS-Luln%C3%A4set\\_20160304kf.pdf](https://www.regionvasterbotten.se/VLL/Filer/Milj%C3%B6medicinsk-riskbed%C3%B6mning-PFAS-Luln%C3%A4set_20160304kf.pdf), 2016.
13. Isaksson, P., et al., *Exponering för perfluorerade ämnen från egen brunn; blodprovstudie i befolkningen kring Visby flygplats*. Rapport till Naturvårdsverkets miljöövervakning, miljösamordning, 2020. <http://naturvardsverket.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1430129&dswid=-2098>.
14. Bartell, S.M., *Online Serum PFOA Calculator for Adults*. Environ Health Perspect, 2017. **125(10)**: p. 104502.
15. Save-Soderbergh, M., et al., *Drinking water consumption patterns among adults-SMS as a novel tool for collection of repeated self-reported water consumption*. J Expo Sci Environ Epidemiol, 2018. **28(2)**: p. 131-139.
16. Zhang, Y., et al., *Biomonitoring of perfluoroalkyl acids in human urine and estimates of biological half-life*. Environ Sci Technol, 2013. **47(18)**: p. 10619-27.

- 17 Nyberg, E., et al., *Inter-individual, inter-city, and temporal trends of per- and polyfluoroalkyl substances in human milk from Swedish mothers between 1972 and 2016*. Environ Sci Process Impacts, 2018. **20**(8): p. 1136-1147.
18. Lindfeldt, E., et al., *Kartläggning av per- och polyfluorerade alkylsubstanser (PFAS) i Sveriges kommunala rå och dricksvatten*. Livsmedelsverket L-2021 nr 21, 2021. <https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2021/1-2021-nr-21-kartlaggning-av-per-och-polyfluorerade-alkylsubstanser.pdf>.
19. Holmström, K., S. Wetterstrand, and G. Hedenberg, *National screening of perfluorinated contaminants (PFAA) in drinking water*. Report from the Swedish Water & Wastewater Association (in Swedish), 2014. **2014-20**: p. [http://vav.griffel.net/filer/SVU-rapport\\_2014-20.pdf](http://vav.griffel.net/filer/SVU-rapport_2014-20.pdf).
20. Filipovic, M., *PFOA och PFOS nya miljögifter i dricksvatten*. LMT-nytt 2014:1, 2014. [file://storage.slu.se/Home\\$/asgl0003/Downloads/lmnt2014.pdf](file://storage.slu.se/Home$/asgl0003/Downloads/lmnt2014.pdf).
21. Glynn, A., et al., *Koppling mellan halter av per- och polyfluorerade alkylsubstanser i dricksvatten och blodserum bland deltagarna i Riksmaten ungdom 2016-17*. 2020.
22. Glynn, A., *Perfluorerade alkylsyror (PFAA) i Ronnebys dricksvatten*. [https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/livsmedel-innehall/oonskade-amnen/pfaa/riskvardering\\_pfaa\\_ronneby\\_dricksvatten.pdf](https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/livsmedel-innehall/oonskade-amnen/pfaa/riskvardering_pfaa_ronneby_dricksvatten.pdf), 2013.
23. Bjermo, H., et al., *Serum concentrations of perfluorinated alkyl acids and their associations with diet and personal characteristics among Swedish adults*. Mol Nutr Food Res, 2013. **57**(12): p. 2206-15.
24. Emmett, E.A., et al., *Community exposure to perfluorooctanoate: relationships between serum concentrations and exposure sources*. J Occup Environ Med, 2006. **48**(8): p. 759-70.
25. Glynn, A., *Perfluorinated alkyl acids (PFAA) in Uppsala drinking water (in Swedish)*. [https://www.slu.se/globalassets/nyhet-kalend/2017/pfasuppsalavattenklar\\_120830.pdf](https://www.slu.se/globalassets/nyhet-kalend/2017/pfasuppsalavattenklar_120830.pdf), 2012.
26. Lorber, M., et al., *The effect of ongoing blood loss on human serum concentrations of perfluorinated acids*. Chemosphere, 2015. **118**: p. 170-7.
27. Glynn, A.W., et al., *Organochlorines in Swedish women: determinants of serum concentrations*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(3): p. 349-55.
28. Knutsen, H.K., et al., *Sex, BMI and age in addition to dietary intakes influence blood concentrations and congener profiles of dioxins and PCBs*. Mol Nutr Food Res, 2011. **55**(5): p. 772-82.
29. Miaz, L.T., et al., *Temporal trends of suspect- and target-per/polyfluoroalkyl substances (PFAS), extractable organic fluorine (EOF) and total fluorine (TF) in pooled serum from first-time mothers in Uppsala, Sweden, 1996-2017*. Environ Sci Process Impacts, 2020. **22**(4): p. 1071-1083.
30. Noren, E., et al., *Temporal trends, 2000-2017, of perfluoroalkyl acid (PFAA) concentrations in serum of Swedish adolescents*. Environ Int, 2021. **155**: p. 106716.
31. Glynn, A., et al., *Jämförelser av tidstrender av miljöföroreningarna PCBer, HCB, dioxiner, bromerade flamskyddsmedel och perfluorerade alkylsyror i biota och människa – vilka faktorer bidrar till skillnader?* Report to the Swedish EPA (the Health-Related Environmental Monitoring Program), 2020. <http://www.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A1424840&dswid=5947>.
32. Yu, C.H., et al., *Biomonitoring: A tool to assess PFNA body burdens and evaluate the effectiveness of drinking water intervention for communities in New Jersey*. Int J Hyg Environ Health, 2021. **235**: p. 113757.

33. Wong, F., et al., *Enhanced elimination of perfluorooctane sulfonic acid by menstruating women: evidence from population-based pharmacokinetic modeling*. Environ Sci Technol, 2014. **48**(15): p. 8807-14.
34. Brantsaeter, A.L., et al., *Determinants of plasma concentrations of perfluoroalkyl substances in pregnant Norwegian women*. Environ Int, 2013. **54**: p. 74-84.
35. Poothong, S., et al., *Distribution of Novel and Well-Known Poly- and Perfluoroalkyl Substances (PFASs) in Human Serum, Plasma, and Whole Blood*. Environ Sci Technol, 2017. **51**(22): p. 13388-13396.
36. Ingelido, A.M., et al., *Biomonitoring of perfluorinated compounds in adults exposed to contaminated drinking water in the Veneto Region, Italy*. Environ Int, 2018. 110: p. 149-159.
37. Hölzer, J., et al., *Biomonitoring of Perfluorinated Compounds in Children and Adults Exposed to Perfluorooctanoate-Contaminated Drinking Water*. Environ Health Perspect, 2008. **116**: p. 651-657.