

Assisting Patients in PFAS Exposed Communities: Clinician Perspective

Alan Ducatman, MD, MS Professor emeritus, West Virginia University
aducatman@hsc.wvu.edu



Goals:

- ▶ Useful Guidance for Medical Screening & Health Communications
- ▶ PFAS exposure and Health outcomes
- ▶ What can Be Done? Clinical Program.

Clinical Discussion as
Aerobic Sport



L'assistenza ai pazienti nelle comunità esposte a PFAS: la prospettiva del medico

Alan Ducatman, MD, MS Professore Emerito, Università della
Virginia Occidentale aducatman@hsc.wvu.edu

Obiettivi:

Indicazioni utili per la sorveglianza sanitaria e la comunicazione sanitaria
Esposizione a PFAS e esiti sanitari
Cosa si può fare? La sorveglianza sanitaria.

la discussione clinica come sport aerobico

PFAS History/Declarations (including “COI”)

Project Design Consultation and Web Health Communications for the “C8 Health Project” (circa 2005, n=69,030)

More than 40 peer publications concerning PFAS
Medical monitoring programs for government, industry, academia, communities

Conflict of Interest Statement (“COI”):
Participate with entities interested in medical screening in affected communities, both as science advisor volunteer and as paid consultant (beginning 2018)



Esperienza professionale del relatore

Consulenza sul disegno e sulla comunicazione sanitaria sul web per il "C8 Health Project" (69.030 arruolati nell'anno 2005)

Oltre 40 pubblicazioni scientifiche sull'argomento PFAS

Programmi di monitoraggio medico per il governo USA, l'industria, l'Università e per le comunità

Dichiarazione di conflitto di interessi:

Collaborazione con vari soggetti interessati alla sorveglianza sanitaria nelle comunità esposte all'inquinamento da PFAS, sia come consulente scientifico volontario che come **consulente retribuito** (a partire dal 2018)



Background: US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (“ATSDR”) Guidance

ATSDR: Part of the US Dept of Health and Human Services, headquartered with the Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

ATSDR **mission** focuses on preventing communities from harmful health effects due to Toxic Exposures.

The Reason to mention this agency is that it has been given **historic guidance** concerning what to do when there is **community level pollution**.

Agenzia per le Sostanze Tossiche ed i Registri di Malattie correlate USA (ATSDR)

L'**ATSDR** fa parte del Dipartimento per i Servizi Sociali e Sanitari degli Stati Uniti, con sede presso i Centri per la Prevenzione e il Controllo delle Malattie (CDC).

La **missione** dell'ATSDR si concentra sulla prevenzione degli effetti nocivi per la salute delle comunità dovuti all'esposizione a sostanze tossiche.

Questa agenzia viene menzionata per il fatto che essa ha pubblicato in passato delle **linee guida su cosa fare in caso di inquinamento a livello di comunità**.

US ATSDR's Criteria for Screening 60 FR 388839; 1995:

<https://www.federalregister.gov/documents/1995/07/28/95-18578/atstdrs-final-criteria-for-determining-the-appropriateness-of-a-medical-monitoring-program-under>

- ▶ Target community with Exposure
- ▶ Outcome
- ▶ Early Detection
- ▶ Benefits/Harms

*"An **exposure** will be considered to be a sufficient level if there is documentation of an increased opportunity for exposure to a level that meets or exceeds some Reference Doses (RfDs) ...or that meets a level reported in the peer-reviewed literature....*

Documentation of individual levels of exposure is not required."

Criteria ATSDR per la sorveglianza sanitaria sulla popolazione esposta a sostanze tossiche 60 FR 388839; 1995

<https://www.federalregister.gov/documents/1995/07/28/95-18578/atstdrs-final-criteria-for-determining-the-appropriateness-of-a-medical-monitoring-program-under>

Step:

Individuazione della comunità target

Definizione degli esiti di salute

Individuazione precoce degli esiti di salute

Benefici/Danni

"Il livello di un'esposizione sarà considerato sufficiente se c'è un rischio documentato di esposizione a un livello che raggiunge o supera la dose di riferimento (RfD, Reference Dose)... o che raggiunge un livello riportato nella letteratura peer-reviewed ...

Non è richiesta la documentazione del livello di esposizione individuale".

Anything else about exposure concentrations? Yes....

ATSDR mentions
"Sensitive
subgroups."

- ▶ The implication is that higher risk groups (age, reproduction and breast feeding) and those with specific risk factors including comorbidities may have lower thresholds for harm.
- ▶ However, subgroups also usually considered in the generation of a sufficient "health comparison value."
- ▶ Presence/absence of subgroups generally not intended to affect program eligibility within the "target population." There is no implied need for prescreening, the population is defined by exposure, not conditions.

**Qualcos'altro riguardo alle concentrazioni di esposizione? Sì...
L'ATSDR menziona "sottogruppi sensibili."**

L'assunzione è che sottogruppi di popolazione a maggior rischio (bambini piccoli, anziani, donne in età riproduttiva, gestanti e donne che allattano) oppure di persone con specifici fattori di rischio individuali, come le comorbidità, potrebbero avere soglie più basse per il rischio di avere un danno alla salute.

Tuttavia, di solito nella definizione di un "valore soglia di interesse per la salute umana " si considerano anche questi sottogruppi.

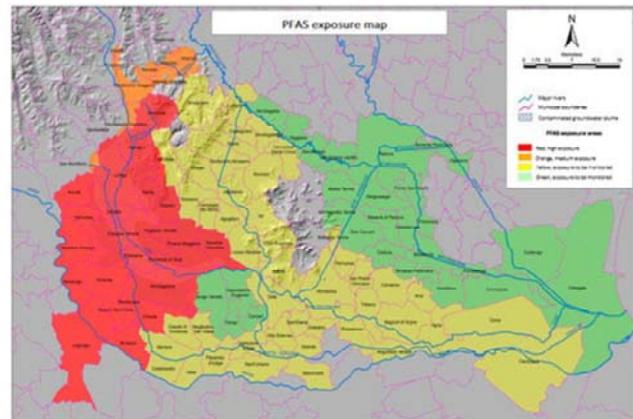
La presenza/assenza di sottogruppi a maggior rischio di regola non influenza l'eleggibilità al programma di sorveglianza sanitaria definito per la popolazione target. Non è necessario un prescreening: la popolazione target è definita dall'esposizione, non dalle condizioni di salute.

Veneto Region PFAS contamination - exposure

Image from Menegotto M, et al.
[.3390/ijerph192214761](https://doi.org/10.3390/ijerph192214761)

Contamination in the “red zone” was similar to the contamination of the averages in the “mid-Ohio Valley” of the C8 Health Project. Median PFOA reported at 44.4ng/mL

(Pitter G, et al. [10.1289/EHP5337](https://doi.org/10.1289/EHP5337))



La contaminazione da PFAS nella Regione Veneto esposizione umana

Immagine da Menegotto M, et al. [.3390/ijerph192214761](https://doi.org/10.3390/ijerph192214761)

La contaminazione rilevata nel siero dei residenti della "zona rossa" era simile alla contaminazione media rilevata nella Mid-Ohio Valley dal Progetto di salute C8.

Concentrazione media di PFOA nel siero: 44,4 ng/mL
(Pitter G, et al. [10.1289/EHP5337](https://doi.org/10.1289/EHP5337))

ATSDR OUTCOME Recommendations



- ▶ "...a scientific basis for a reasonable association between an exposure.....and a specific adverse health effect (such as an illness or a change in a **biological marker** of effect"). Note that many biomarkers have "ICD"-codes.
- ▶ Previous studies must demonstrate a reasonable association between a particular exposure and an adverse health effect." (Much of this presentation will be about the health effects.)
- ▶ (And, consider study quality and rules of evidence as regards causation)

Raccomandazioni dell'ATSDR rispetto agli esiti di salute

Elementi fondamentali

"... una base scientifica per un'**associazione ragionevole** tra un'esposizione... ed uno dato effetto avverso sulla salute (come una malattia o una variazione di un **marcatore biologico** che denota un effetto sulla salute".

Nota: molti biomarcatori hanno uno specifico codice nella Classificazione Internazionale delle Malattie dell'OMS.

Studi precedenti devono dimostrare un'associazione ragionevole tra una particolare esposizione e un effetto avverso sulla salute."

Nota: gran parte di questa presentazione tratterà degli effetti sulla salute

Inoltre, bisogna considerare la qualità delle evidenze scientifiche ed i criteri per il riconoscimento del nesso di causalità in medicina

Exposure and Outcome, Anything Else?

There is more: formal **medical monitoring must be of net benefit**. Three components:

- ▶ the proposed program has to work to detect disease **early** so that the referrals for care can **intervene successfully** to prevent, mitigate, or delay the onset of disease.
- ▶ *"The adverse health effects (disease process, illness, or biomarkers of effect) should be such that early detection and treatment or intervention interrupts the progress to symptomatic disease, improves the prognosis of the disease, improves the quality of life of the individual, or is amenable to primary prevention."*
- ▶ And..... Detecting disease earlier should lead to more benefit (from prevention or mitigation) than harm (from evaluations and treatments).
- ▶ Services should not be duplicative

Esposizione ed esito, qualcos'altro? C'è di più: la sorveglianza sanitaria effettuata dal medico deve apportare un beneficio netto.

Ci sono tre componenti:

- 1) il programma proposto deve essere efficace nel rilevare la malattia in modo tempestivo, in modo che gli interventi sanitari possano prevenire, mitigare o ritardare l'insorgenza della malattia.

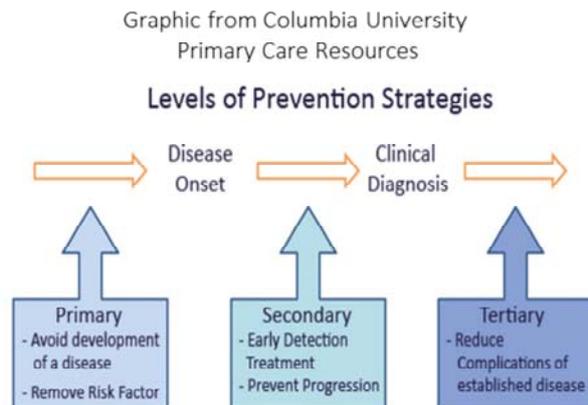
"Gli effetti avversi sulla salute (processo di malattia, malattia o marcatori biologici dell'effetto) dovrebbero essere tali da consentire una diagnosi e un trattamento o un intervento tempestivo che interrompa lo sviluppo di una malattia sintomatica, cioè **migliori la prognosi della malattia, migliori la qualità della vita dell'individuo o sia suscettibile di prevenzione primaria**".

- 2) ... rilevare la malattia in modo precoce dovrebbe portare a un beneficio (dalla prevenzione o dalla mitigazione) maggiore rispetto al danno (dagli accertamenti e dai trattamenti).

- 3) I servizi non dovrebbero essere duplicati

Implications for Clinical Preventive Services

- ▶ Primary, Secondary, and Tertiary Outcome mitigation are all part of the consideration
- ▶ Biomarkers of Disease Processes are a sufficient reason for the consideration.
- ▶ Screening for Lead exposure is the most common community environmental example in my country. **Note that many of the useful interventions are public health and preclinical (not in the clinic).**



Implicazioni per i servizi preventivi clinici

(Immagine dell'Università di Columbia: Risorse per le Cure Primarie)

Vanno considerate la mitigazione primaria, secondaria e terziaria degli eventi avversi di salute

- Prevenzione primaria:
Rimuovere il fattore di rischio: evitare l'insorgenza della malattia
- Prevenzione secondaria:
Diagnosi e trattamento precoce: evitare la progressione
- Prevenzione terziaria:
Ridurre le complicanze della malattia che si è già manifestata

La variazione di biomarcatori dei processi patologici è una ragione sufficiente per prendere in considerazione gli interventi di prevenzione e di sorveglianza sanitaria. Lo screening per l'esposizione al piombo è l'esempio di inquinamento ambientale di popolazione più comune negli USA.

Va notato molte degli interventi utili riguardano l'ambito della sanità pubblica e sono rivolti alla fase preclinica anziché alla sorveglianza medica ed alle cure mediche.

Most Questions about



Patient/Community goals

- ▶ Our help for water sources and water filtration (Public health role. Influence entities perceived as uncaring)
- ▶ Breast Feeding and Pregnancy Timing: (Honest advice includes unknowns)
- ▶ Decrease Health Risk, Screen for Outcomes
- ▶ Remove Internal Contamination (Clinical trial completed in FFs)
- ▶ Get, pay for, testing (Health Services Coverage/Insurance)
- ▶ PFAS, Health Outcomes of Concern
- ▶ Give blood? (A very complex question)

La maggior parte delle domande riguarda:

Cancro

Malformazioni congenite, ritardo dello sviluppo

Esposizione del feto in gravidanza, allattamento al seno

Riduzione della fecondità e fertilità

Stress emotivo

Gli obiettivi di salute per il paziente e la comunità sono:

Assicurare l'accesso ad acqua potabile non contaminata e la filtrazione dell'acqua (*ruolo della Sanità Pubblica, attivazione di istituzioni ed enti percepiti come disinteressati*)

Dare consulenza sull'allattamento al seno e sulla scelta di rimandare la gravidanza (*un consiglio onesto deve esplicitare anche le aree in cui non ci sono certezze scientifiche*)

Ridurre il rischio per la salute tramite la sorveglianza sanitaria
Rimuovere la contaminazione interna (*vedi il trial clinico completato nei Vigili del Fuoco*)

Come ottenere e come pagare i test per i PFAS e per la sorveglianza sanitaria sugli eventi avversi di interesse (*copertura/assicurazione sanitaria*)

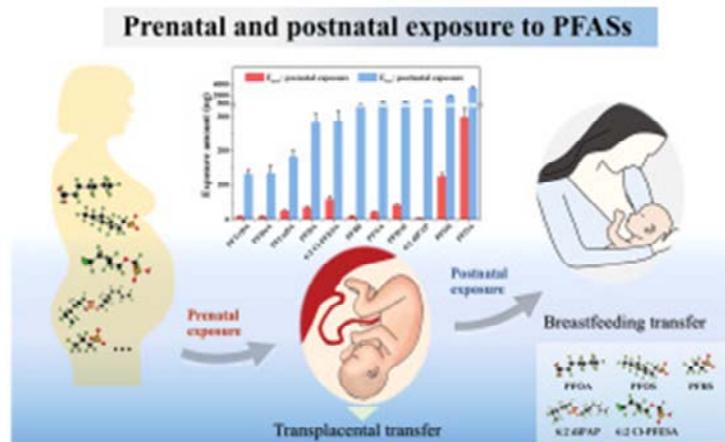
Donare sangue? (*Una domanda molto complessa*)

As you know:
Reproductive Age
Women Have
Lower PFAS, and its
not all good.

- ▶ Menstruation
- ▶ Transplacental
- ▶ Breast Feeding
- ▶

Image from Zheng et al.

<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152446>



Come ben sai: le donne in età riproduttiva hanno livelli più bassi di PFAS, e questo non è del tutto positivo

Immagine da Zheng et al. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152446>

Mestruazione
Trasferimento attraverso la placenta
Allattamento al seno

PFAS health outcomes evidence taxonomy

Substantial ("Sufficient*")

Multiple Populations and different study designs
Findings pertain to populations with a wide range of exposure (less focus on all high or all low)
Dose response
Unifying Experimental evidence such as histopathology and plausible pathways

Moderate ("Limited*")

Population Evidence but in fewer populations
Experimental: Mechanistic or histologic data less rich
* Clinicians less commonly use the scientific designations of federal agencies such as "Limited." Clinicians may mis-understand "Limited" to mean a negative statement about evidence.

At or above ("Limited*")

Population evidence only, Few Studies .
More Conflicting outcomes
Less Indication of Mechanisms or Parallel findings in experimental settings.
Analogy – Similar compound

Tassonomia delle evidenze sugli eventi avversi sulla salute dei PFAS

Sostanziale («evidenze sufficienti»*)

Evidenza in popolazioni multiple e con diversi disegni di studio
I risultati si riferiscono a popolazioni con un'ampia gamma di esposizione (minore focalizzazione sulle popolazioni ad elevato o a basso livello di esposizione)

Relazione dose-risposta

Evidenza sperimentale coerente ricavata da studi su animali e di laboratorio, come l'evidenza istopatologica e la documentazione di meccanismi d'azione plausibili

Probabile («evidenze limitate»*)

Evidenza in un numero minore di popolazioni

Sperimentale: dati sui meccanismi d'azione o istologici meno ricchi

Pari o superiore a possibile («evidenze limitate»*)

Evidenza in pochi studi di popolazione. Più risultati contrastanti

Minori evidenze sperimentali sui meccanismi d'azione

Analogia con sostanze chimiche simili

*I medici non sono abituati ad utilizzare alcuni termini scientifici adottati dalle agenzie federali come «evidenze limitate». I medici possono fraintendere "Evidenze limitate" come la dichiarazione di una evidenza negativa.

“C8” Science Panel
Findings from the
US, Mid-Ohio
Valley and other
evidence
circa 2012

► Probable Link Findings for PFOA

- Hypercholesterolemia¹
- Thyroid Disease²
- Ulcerative Colitis
- Testicular Cancer¹
- Kidney Cancer¹
- Pregnancy-induced Hypertension^{1,2}

1 Addition of substantial affirmative evidence over time

2 Addition of conflicting evidence over time. The thyroid disease topic is particularly complex, including consideration of timing life-stage of exposure and presence/absence of preexisting antibodies

**Conclusioni del C8 Science Panel degli Stati Uniti
(studi effettuati nella Mid-Ohio Valley ed altri studi): anno 2012**

Conclusioni di una probabile associazione (“probable link”) con il PFOA

Ipercolesterolemia ¹

Malattie funzionali della tiroide ²

Colite ulcerosa

Cancro dei testicoli ¹

Cancro dei reni ¹

Iperensione indotta dalla gravidanza ^{1,2}

¹ Si sono aggiunte nel tempo evidenze sostanziali di conferma

² Si sono aggiunte nel tempo evidenze contrastanti.

La questione delle malattie funzionali della tiroide è particolarmente complessa (vanno considerate la fase della vita in cui è avvenuta l’esposizione e la presenza/assenza di anticorpi preesistenti).

California (US) Basis for PFAS Health Goals

(From 30 August 2021 Presentation)

	PFOA	PFOS
Health Effects in Humans	<ul style="list-style-type: none"> • Kidney cancer • Liver toxicity • Immune system toxicity • Increases in cholesterol • Suggestive evidence of preeclampsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Increases in cholesterol • Immune system toxicity • Suggestive evidence of preeclampsia
Health Effects in Animals	<ul style="list-style-type: none"> • Liver, pancreatic, and testicular cancer • Liver toxicity • Immune system toxicity • Thyroid toxicity • Developmental and reproductive toxicity 	<ul style="list-style-type: none"> • Liver and pancreatic cancer • Liver toxicity • Immune system toxicity • Thyroid toxicity • Developmental and reproductive toxicity



Esiti di salute rispetto ai quali definire concentrazioni protettive di PFAS nell'acqua potabile

OEHHA California - presentazione del 30 agosto 2021

Effetti sulla salute umana

- PFOA Cancro del rene, Tossicità epatica, Tossicità per il sistema immunitario, Ipercolesterolemia
Evidenze suggestive per la pre-eclampsia
- PFOS Ipercolesterolemia, Tossicità per il sistema immunitario
Evidenze suggestive per la pre-eclampsia

Effetti sulla salute animale

- PFOA Cancro del fegato, del pancreas e del testicolo, Tossicità epatica, Tossicità per il sistema immunitario, Tossicità per la tiroide
Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo
- PFOS Cancro del fegato e del pancreas, Tossicità epatica, Tossicità per il sistema immunitario, Tossicità per la tiroide, Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

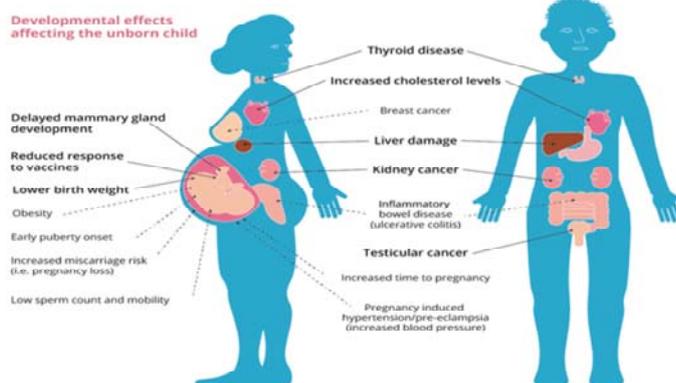
E.U. Info-
graphic
29 Aug 2023

Effects of PFAS on human health

Per- and polyfluorinated alkyl substances (PFAS) are a group of extremely persistent chemicals that are used in many consumer products. PFAS are used in products because they can, for example, increase oil and water repellence or resist high temperatures. Currently, there are more than 4 700 different PFAS that accumulate in people and the environment.

— High certainty
- - - Lower certainty

Developmental effects affecting the unborn child



Sources: US National Toxicology Program (2016); CR Health Project Reports (2012); WHO IARC (2017); Barry et al. (2013); Fenton et al. (2009); and White et al. (2011) apud Emerging chemical risks in Europe — "PFAS".

Effetti sulla salute dei PFAS Infografica dell'UE del 29 agosto 2023

Fonte: European Environment Agency, 2020
<https://www.eea.europa.eu/signals-archived/signals-2020/infographics/effects-of-pfas-on-human-health/view>

Certezza elevata versus *Minore certezza*

Uomo

Malattia della tiroide, Ipercolesterolemia, Tossicità epatica, Cancro del rene, Cancro dei testicoli
Colite ulcerosa

Donna

Malattia della tiroide, Ipercolesterolemia, Tossicità epatica, Cancro del rene
Menarca precoce, Ipertensione in gravidanza e pre-eclampsia, Aumentato rischio di aborto
Obesità, Colite ulcerosa, Cancro della mammella

Nuovo nato

Ritardo nello sviluppo della mammella, Basso peso alla nascita, Ridotta risposta ai vaccini.
Riduzione della conta e mobilità degli spermatozoi nel nuovo nato

IARC (Centre International de Recherche sur le Cancer)

Currently Class II, 2016 PFOA (etc) document. New committee also convening on this topic



Understanding Class II (B)

Group 2 (A and B): "This category includes agents, mixtures and exposure circumstances for which, at one extreme, the degree of evidence of carcinogenicity in humans is almost sufficient, as well as those for which, at the other extreme, there are no human data but for which there is evidence of carcinogenicity in experimental animals. Agents, mixtures and exposure circumstances are assigned to either group 2A (probably carcinogenic to humans) or group 2B (possibly carcinogenic to humans) on the basis of epidemiological and experimental evidence of carcinogenicity and other relevant data."

IARC (Centro Internazionale di Ricerca sul Cancro dell'OMS)

Attualmente PFOA è in classe 2B; il documento è del 2016
Una nuova commissione si sta riunendo in queste settimane
per rivalutare l'evidenza sulla cancerogenicità di PFOA e PFOS

Gruppo 2 (A e B):

"Questa categoria include agenti, miscele e circostanze di esposizione per cui il grado di evidenza di cancerogenicità nell'uomo è quasi sufficiente, nonché quelli per cui non ci sono dati sull'uomo, ma esiste evidenza di cancerogenicità in animali da esperimento.

Agenti, miscele e circostanze di esposizione sono assegnati a gruppo 2A (probabilmente cancerogeni per l'uomo) o gruppo 2B (possibilmente cancerogeni per l'uomo) sulla base delle evidenze epidemiologiche, delle evidenze sperimentali di cancerogenicità e altri dati rilevanti".

My taxonomy: Near Certain/Sufficient

We can learn more, but not likely to change

▶ Immune response, certain vaccines	Amenable to monitoring??
▶ Altered thyroid protein binding	Not that feasible as a routine test
▶ Lower birthweight	Not clinically useful
▶ Altered sterol hormone environment	Recorded regardless
	Not sufficiently specific
▶ Lipid sterol interference ; Cholesterol and LDL Cholesterol *	Useful medical monitoring topics in a high exposure population
▶ Liver function (ALT etc, abnormal values)	
▶ Uric acid/hyperuricemia	

La mia tassonomia: quasi certo/sufficienti evidenze Possiamo imparare di più, ma è improbabile che cambi

	Si presta ad un monitoraggio clinico?
Risposta immunitaria ad alcuni vaccini	Non molto fattibile come test di routine
Alterazione della Thyroid Binding Protein	Non utile clinicamente
Basso peso alla nascita	Registrato comunque di routine
Alterazioni degli ormoni steroidei	Non abbastanza specifico
Aumento del Colesterolo totale e LDL *	
Alterazione della funzione epatica (ALT, bilirubina ecc.) * Iperuricemia *	

* Monitoraggio medico utile in una popolazione ad alta esposizione

More likely than not

Topics with “Veneto” peer review contributions have *

Topics that do not necessarily have an approach to medical monitoring are not bolded

- ▶ Kidney cancer* (and kidney disease)
- ▶ Testicular cancer
- ▶ The near certain Liver and Lipid alterations (Near certain) are or resemble “NAFLD” (Probably)
- ▶ Pregnancy-induced hypertension/Preeclampsia (very difficult to study because of serum concentration shifts and albuminuria)
- ▶ Diminished Capability to Breast Feed
- ▶ Osteoporosis
- ▶ Thyroid disease in susceptible settings (TSH)
- ▶ Altered menarche

La mia tassonomia: più probabile che no

Cancro ai reni * (e malattia renale)

Cancro ai testicoli

Alterazioni della funzione epatica simili al fegato grasso non-alcoolico (NAFLD)

Ipertensione indotta dalla gravidanza/pre-eclampsia

(molto difficile da studiare per le variazioni delle concentrazioni sieriche di PFAS e dell'albuminuria in corso di gravidanza)

Ridotta capacità di allattare al seno

Osteoporosi

Malattia tiroidea in soggetti suscettibili (aumento del TSH)

Menarca alterato

** contributi veneti su riviste peer -reviewed*

i problemi di salute che non hanno necessariamente un approccio di monitoraggio medico non sono in grassetto

Some Evidence or Conflicting Evidence

- ▶ Asthma, Allergy
- ▶ Cardiovascular/BP
- ▶ Diabetes/insulin resistance (*evidence increasing*)
- ▶ Fecundity diminished (with physiology evidence for ovarian, testicular function and sperm morphology motility, and conflicting population evidence, mostly but not exclusively supportive)
- ▶ Liver cancer * & Breast cancer
- ▶ Infections in early childhood
- ▶ Thyroid disease without preexisting risk factors (Alterations in thyroid markers cut across groups, risk may vary in subgroups.)
- ▶ Developmental: Intrauterine Growth Retardation (IUGR), small for gestational age (SGA), Preterm birth
- ▶ Ulcerative Colitis
- ▶ Small for Gestational Age

La mia tassonomia: alcune evidenze, o evidenze contrastanti

Asma, allergie

Malattie cardiovascolari/ipertensione arteriosa

Diabete/resistenza all'insulina (evidenze in aumento)

Riduzione della fecondità/fertilità (prove fisiologiche sulla riduzione della funzione ovarica, testicolare e sulla morfologia e motilità degli spermatozoi)

Cancro al fegato *

Cancro al seno

Infezioni nell'infanzia

Malattie funzionali della tiroide in assenza di fattori di rischio preesistenti (le alterazioni nei marcatori tiroidei interessano diversi sottogruppi di esposti, il rischio può variare nei diversi sottogruppi)

Ritardo nella crescita intrauterina (IUGR), piccoli per età gestazionale (SGA), prematurità

Colite ulcerosa

Obesità

** contributi veneti su riviste peer -reviewed*

Population evidence examples

- ▶ Lipids* >>25 populations and many study designs, replicable dose response, longitudinal diagnoses and need for RX, estimate of Strength from meta-analysis, findings include children.
- ▶ Liver* functions (and case-control results from studies of patients undergoing liver workup for NAFLD) > 10 populations with multiple study designs. Meta analysis in EHP <https://doi.org/10.1289/EHP10092>. A small clinical study indicates increased evidence of steatohepatitis (not just steatosis) in children.

*These health outcomes also include examples of occupational exposure populations

Esempi di evidenze a livello di popolazione / 1

Lipidi*

oltre 25 popolazioni studiate con numerosi disegni di studio.

Relazione dose-risposta replicabile.

Diagnosi e trattamenti farmacologici individuati in maniera longitudinale. Stima della forza dell'associazione mediante metanalisi.

Risultati che includono anche i bambini.

Alterazioni della funzionalità epatica *

oltre 10 popolazioni studiate con numerosi disegni di studio (e studi caso-controllo su pazienti sottoposti ad accertamenti per NAFLD)

Stima della forza dell'associazione mediante metanalisi:

<https://doi.org/10.1289/EHP10092>

Uno studio clinico di piccole dimensioni indica un'evidenza di steatoepatite (non solo steatosi) nei bambini

* Questi esiti di salute includono anche popolazioni con esposizione occupazionale

Population evidence examples

- ▶ Kidney cancer. Strongest study is US NCI PFOA nested case-control in 8yr f/u of >150000 with 324 cases OR continuous 1.71. OR high-low quartile 2.63 (1.33,5.20, p<.007)
- ▶ Testicular cancer, US “DOD” longitudinal population with nested case control (PFOS) <https://doi.org/10.1289/EHP12603> *
C8 Health Project (PFOA)

*These health outcomes also include examples of occupational exposure populations

Esempi di evidenze a livello di popolazione / 2

Cancro del rene

Lo studio più solido è lo studio caso-controllo entro coorte sul PFOA effettuato dal National Cancer Institute degli USA su oltre 150.000 persone, con un follow-up di 8 anni.

Nei 324 casi incidenti si rileva un OR continuo 1.71 e un OR tra il quartile più alto e quello più basso di 2.63 (1.33-5.20, p<.007)

Cancro dei testicoli *

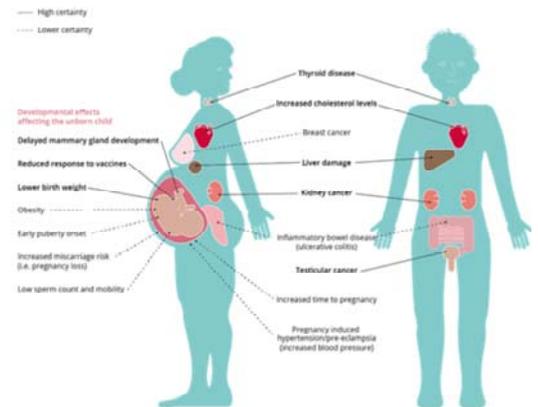
Studio longitudinale sulla popolazione militare esposta a PFOS negli USA, con studio caso-controllo entro coorte <https://doi.org/10.1289/EHP12603>

Studi caso-controllo geografico e longitudinale del C8 Science Panel sulla popolazione esposta a PFOA nella Mid-Ohio Valley

* Questi esiti di salute includono anche popolazioni con esposizione occupazionale

Bias & Outcomes

- ▶ Multiple study designs, reasonable consistency, high consistency in large populations with wide exposure range
- ▶ Noncausal Explanations not found in 15 years of increasingly intense research for lipid and liver outcomes
- ▶ Studies also point to systemic underestimation of outcomes associated with kidney disease (such as diabetes and hypertension) due to complicated excretion mechanics, especially with albuminuria
- ▶ Multiple pathways in play from experimental data



Possibili distorsioni negli studi sugli esiti di salute dei PFAS?

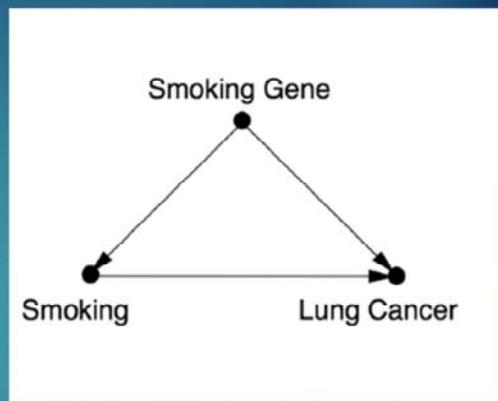
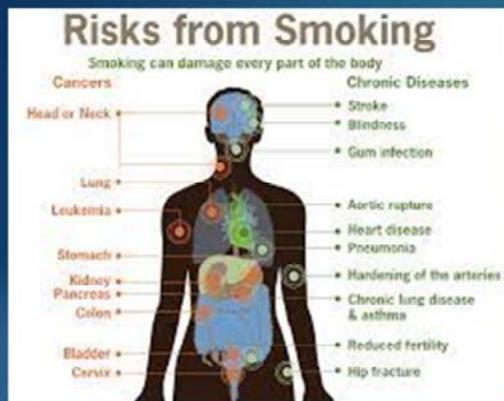
Sono stati adottati numerosi disegni di studio.

Vi è una ragionevole coerenza nei risultati, ed una alta coerenza elevata in grandi popolazioni con ampia gamma di esposizione.

In 15 anni di intensa ricerca sugli esiti di alterazione dei lipidi e degli enzimi epatici non sono state trovate convincenti spiegazioni non causali.

Gli studi indicano anche una sottostima sistematica degli esiti di salute associati alle malattie renali (come il diabete e l'ipertensione) a causa dei meccanismi complicati dell'escrezione dei PFAS, specialmente per quanto riguarda l'albuminuria.

Dai dati sperimentali emergono molteplici meccanismi d'azione che entrano in gioco.



We can accept or ignore evidence of when association is causation. We can choose to focus on particular evidence, or we can examine the evidence as scientists.

Possiamo accettare o ignorare le evidenze che documentano quando l'associazione è causale

Possiamo scegliere di concentrarci su specifiche evidenze, oppure possiamo esaminare le evidenze come «scienziati».

A destra: tutte le evidenze cliniche dimostrano che il fumo di tabacco può causare danni in ogni parte dell'organismo

A sinistra: non possiamo escludere in via teorica che vi sia **un gene** che predispone al fumo di sigaretta, causando da una parte la dipendenza dal fumo di tabacco, dall'altra la comparsa del cancro del polmone.

In termini tecnici, diremmo in questo caso che l'abitudine al fumo è un confondente della relazione causale tra la predisposizione genetica a fumare ed il cancro del polmone.

Templates for Evidence-Based Patient Communications

- ▶ The Association of State and Territorial Health Officials (ASTHO) communications to patients and to clinicians. Topics: Differences in PFAS compounds; Different PFAS health outcomes have different weights of evidence. Most important, public health primary and secondary prevention interventions and shared (rather than top-down) decision making. <https://www.astho.org/PFAS/>
- ▶ C8 Medical Monitoring Program
- ▶ **PFAS REACH** (Silent Spring Institute in association with Northeastern U and others) Has useful fact sheets on a PFAS Exchange including a detailed medical screening rubrics for patients and for clinicians. <https://pfas-exchange.org/resources/>
- ▶ National Academies of Sciences, Engineering & Medicine (NASEM) <https://www.nationalacademies.org/our-work/guidance-on-pfas-testing-and-health-outcomes>

Materiali disponibili per una comunicazione con i pazienti sui PFAS basata sulle evidenze scientifiche

Comunicazione con i pazienti e con i medici dell'Associazione degli Ufficiali Sanitari statali e territoriali (ASTHO). Argomenti: diversi livelli di evidenza scientifica per l'effetto sulla salute di diversi PFAS; possibili interventi di prevenzione primaria e secondaria; decisioni cliniche condivise con il paziente <https://www.astho.org/PFAS/>

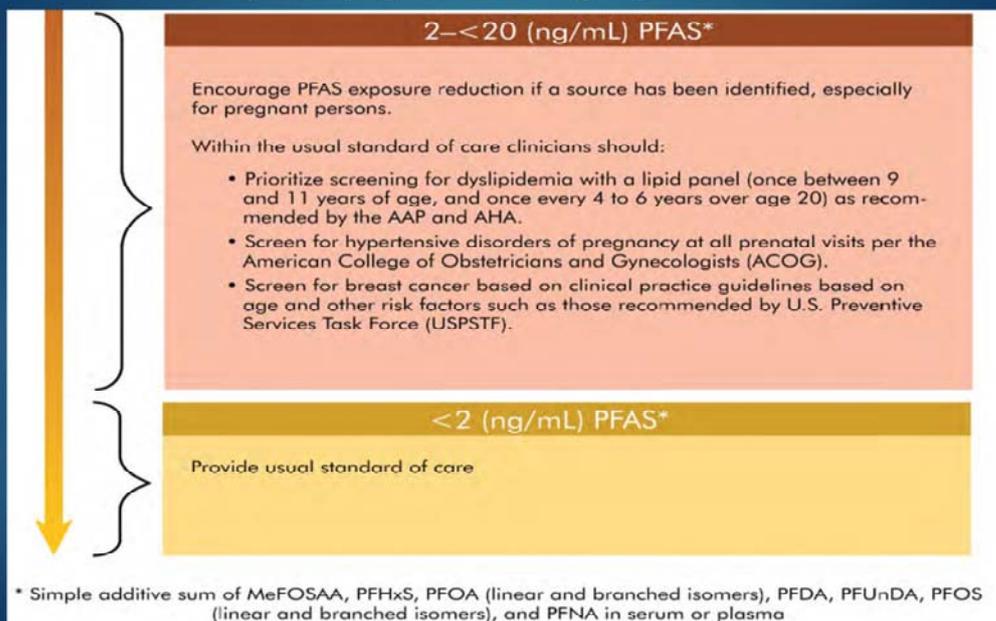
Programma di monitoraggio medico C8 (Mid-Ohio Valley): http://www.c-8medicalmonitoringprogram.com/docs/med_panel_education_doc.pdf

PFAS REACH (prodotte dal Silent Spring Institute in collaborazione con la Northeastern University e altri). Ha utili schede informative, tra cui un dettagliato programma di sorveglianza sanitaria, spiegato sia ai cittadini sia ai medici. <https://pfas-exchange.org/resources/>

Accademia Nazionale di Scienze, Ingegneria e Medicina (NASEM) <https://www.nationalacademies.org/our-work/guidance-on-pfas-testing-and-health-outcomes>

NASEM Guidance to ATSDR (and others)

(Voluminous, nearly 300 pages, some highlights)



Indicazioni proposte NASEM ad ATSDR e altre Agenzie Federali

Report voluminoso, quasi 300 pagine

Pazienti con concentrazione sierica di 7 PFAS ≥ 2 e <20 ng/mL

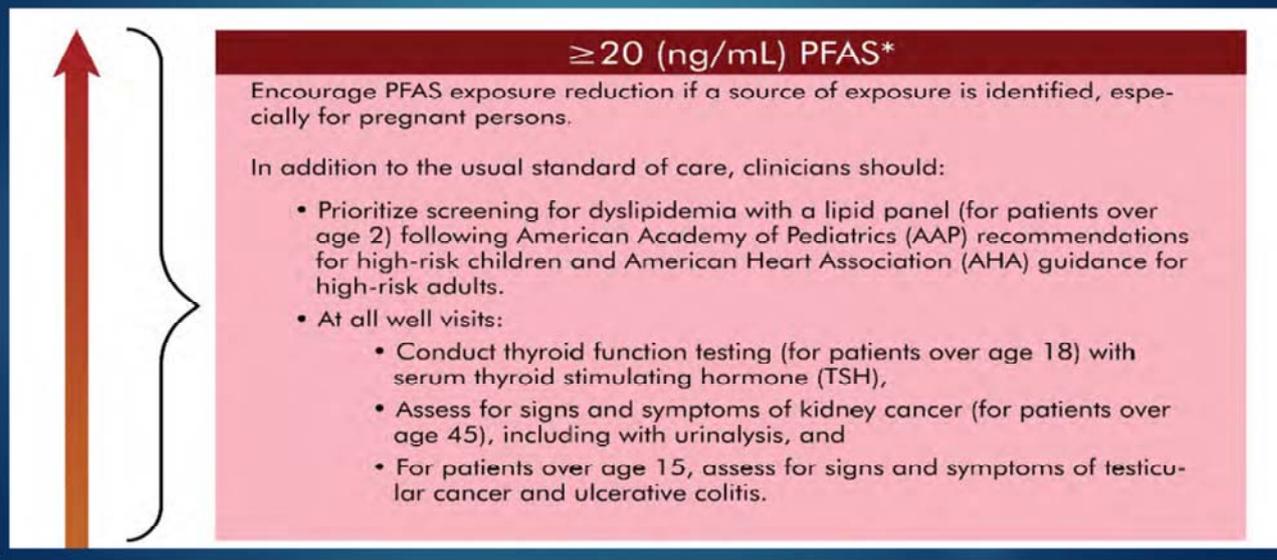
I medici dovrebbero incoraggiare la riduzione dell'esposizione a PFAS se è stata identificata una fonte di esposizione, soprattutto per le donne incinte.

Nell'ambito del **consueto standard di cura** i medici dovrebbero:

- 1) dare priorità allo **screening per la dislipidemia** con un pannello lipidico (una volta tra 9 e 11 anni e una volta ogni 4-6 anni oltre i 20 anni), come raccomandato dal American Academy of Pediatrics (AAP) e American Heart Association (AHA).
- 2) effettuare lo **screening per l'ipertensione gravidica** in occasione di tutte le visite prenatali come indicato dal American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG).
- 3) effettuare lo **screening per il cancro al seno** secondo le linee guida basate sull'età e altri fattori di rischio, come raccomandato dall' United States Preventive Services Task Force (USPSTF).

NASEM Guidance to ATSDR (and others)

(Voluminous, nearly 300 pages, some highlights)



≥20 (ng/mL) PFAS*

Encourage PFAS exposure reduction if a source of exposure is identified, especially for pregnant persons.

In addition to the usual standard of care, clinicians should:

- Prioritize screening for dyslipidemia with a lipid panel (for patients over age 2) following American Academy of Pediatrics (AAP) recommendations for high-risk children and American Heart Association (AHA) guidance for high-risk adults.
- At all well visits:
 - Conduct thyroid function testing (for patients over age 18) with serum thyroid stimulating hormone (TSH),
 - Assess for signs and symptoms of kidney cancer (for patients over age 45), including with urinalysis, and
 - For patients over age 15, assess for signs and symptoms of testicular cancer and ulcerative colitis.

Indicazioni proposte dal NASEM ad ATSDR (e ad altre Agenzie Federali)
Report voluminoso, quasi 300 pagine

Pazienti con concentrazione sierica di 7 PFAS ≥20 ng/mL

I medici dovrebbero **incoraggiare la riduzione dell'esposizione a PFAS** se viene identificata una fonte di esposizione, soprattutto per le donne incinte.

In aggiunta al consueto standard di cura, i medici dovrebbero:

- 1) dare priorità allo screening per la dislipidemia con un pannello lipidico (per pazienti di età superiore a 2 anni), seguendo le linee guida dell'American Academy of Pediatrics (AAP) per i bambini ad alto rischio e le linee guida dell'American Heart Association (AHA) per gli adulti ad alto rischio.
- 2) Ad ogni visita di controllo:
 - testare la funzionalità tiroidea con TSH (per i pazienti di età superiore a 18 anni)
 - valutare segni e sintomi di cancro al rene (per i pazienti di età superiore a 45 anni), prevedendo anche con un esame urine completo
 - valutare segni e sintomi di cancro ai testicoli e colite ulcerosa o per i pazienti di età superiore a 15 anni.

ATSDR Guidance Current Status Clinician Version

An example of a *problematic communication*.

"The types of health problems that may be associated with PFAS are also caused by a variety of factors (lifestyle, environmental, social, genetic). It is possible that PFAS contributed to your health problems but there is no way to know if PFAS exposure has caused your illness or made it worse.

or

"Based on what we know at this time, there is no reason to think your health problem is associated with exposure to PFAS. Researchers continue to evaluate the potential health risks from PFAS so more may be known in the future."

<https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/clinical-guidance-12-20-2019.pdf&clen=482645&chunk=true>

Situazione attuale delle linee guida ATSDR per i clinici: un esempio di comunicazione problematica

"I problemi di salute che possono essere associati ai PFAS sono causati anche da molti altri fattori (stili di vita, ambientali, sociali, genetici). È possibile che i PFAS abbiano contribuito ai tuoi problemi di salute, ma non c'è modo di sapere se l'esposizione ai PFAS ha causato la tua malattia o l'ha peggiorata".

oppure

"Sulla base di ciò che sappiamo al momento, non c'è motivo di pensare che il tuo problema di salute sia associato all'esposizione ai PFAS. I ricercatori continuano a valutare i potenziali rischi per la salute derivanti dai PFAS, quindi potrebbero esserci più informazioni in futuro.«

<https://www.atsdr.cdc.gov/pfas/docs/clinical-guidance-12-20-2019.pdf>

Status of Federal Monitoring Guidance

“ PUNTARE” in English is slang for trasferire la responsabilita (asked advice from NASEM)

- ▶ ATSDR and other federal agencies asked NASEM to consider what should be done.
- ▶ In several days of testimony to NASEM, patients, community leaders, and scientists identified guidance needs, including tone, tactics, science, and prevention focus, needs of exposed occupations, and transparency about gaps in knowledge.
- ▶ Guidance on PFAS Testing and Health Outcomes. Webinar videos of town hall meetings available at <https://www.nationalacademies.org/our-work/guidance-on-pfas-testing-and-health-outcomes>. Accessed January 10, 2022



Situazione delle linee guida federali di monitoraggio clinico (PUNTARE in inglese è un termine gergale per ” trasferire la responsabilità”)

ATSDR ed altre agenzie federali hanno chiesto a NASEM di valutare cosa dovrebbe essere fatto.

In diversi giorni di testimonianze rese al NASEM, pazienti, leader comunitari e scienziati hanno identificato le necessità di indicazioni pratiche rivolte alle popolazioni esposte (contenuti scientifici, tono, modalità di comunicazione), i bisogni specifici dei lavoratori esposti e la necessità di trasparenza rispetto alle lacune della conoscenza scientifica.

I video dei webinar delle riunioni pubbliche tenute da NASEM sono disponibili su <https://www.nationalacademies.org/our-work/guidance-on-pfas-testing-and-health-outcomes>

Accesso del 10 gennaio 2022

However, US ATSDR has not yet revised nor withdrawn its heavily criticized Guidance

In one external lecture, the reason provided by the agency is related to the required bureaucratic steps.

US ATSDR is mostly not a regulatory agency. Outsiders cannot discern if that is the only or most important reason for delayed alterations..



Aiuto!

Tuttavia, l'ATSDR non ha ancora rivisto né ritirato la sue Linee Guida, che sono state fortemente criticate.

In una conferenza, la motivazione addotta dall'Agenzia è la necessità di effettuare diversi passaggi burocratici.

Tuttavia l'ATSDR non ha in prima istanza compiti normativi.

Coloro che vedono le cose dall'esterno non sono in grado di discernere se quella addotta è l'unica o la più importante ragione per aver fin qui ritardato le modifiche.

SCREENING BY AGE	
< 15 years	<ul style="list-style-type: none"> - High cholesterol - Thyroid disease (at parents' discretion) - Testicular cancer (exam not part of Program, but done as regular care)
15-18 years	<ul style="list-style-type: none"> - High cholesterol - Thyroid disease (at parents' discretion) - Ulcerative colitis - Testicular cancer
18-19 years	<ul style="list-style-type: none"> - High cholesterol - Thyroid disease - Ulcerative colitis - Testicular cancer
20 or older years	<ul style="list-style-type: none"> - High cholesterol - Thyroid disease - Ulcerative colitis - Testicular cancer - Kidney cancer
Pregnant Females	<ul style="list-style-type: none"> - Blood pressure & urine protein should be measured at each prenatal visit – these tests are part of standard prenatal care and may not be reimbursed by the Program. Pregnant women may receive blood pressure monitoring devices provided by the Program.

Other guidance: C8 Medical Monitoring Program

based on “Probable Links.” The “Science Panel,” three epidemiologists considered mostly epidemiology in their deliberations (circa November 2013)

[HTTP://WWW.C-8MEDICALMONITORINGPROGRAM.COM/DOCS/MED_PANEL_EDUCATION_DOC.PDF](http://www.c-8medicalmonitoringprogram.com/docs/med_panel_education_doc.pdf)

Altre indicazioni: il programma di monitoraggio clinico C8 (Novembre 2013)

Si basa sui “probable links” del C8 Science Panel e si basa principalmente su valutazioni epidemiologiche

<15 anni

Ipercolesterolemia, Malattie funzionali della tiroidea (su richiesta dei genitori), Cancro del testicolo (viene considerato parte dell’assistenza routinaria)

15-19 anni

Ipercolesterolemia, Malattie funzionali della tiroidea, Cancro del testicolo

20+ anni

Ipercolesterolemia, Malattie funzionali della tiroidea, Colite ulcerosa, Cancro del testicolo, Cancro del rene

Donne incinte

L’ipertensione e la proteinuria dovrebbero essere misurate ad ogni visita prenatale come parte della cura routinaria. La donne incinte possono ricevere degli apparecchi per il monitoraggio della pressione arteriosa

http://www.c-8medicalmonitoringprogram.com/docs/med_panel_education_doc.pdf



PFAS Exposure: Information for patients and guidance for clinicians to inform patient and clinician decision making

→ For people in PFAS-impacted communities

Purpose

This guidance document is intended for people living in communities with contaminated water or who have had some other source of substantial exposure to PFAS. This guidance document is not targeted to those at average risk from PFAS.

What is medical screening?

Medical screening is the testing for early signs of disease. Screening for certain conditions or subclinical changes may be advised for those who have or have had known elevated exposure to PFAS. Medical screening may identify early indicators of disease and allow you to work with your clinician to determine next steps.

What are PFAS?

Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are a large group of over 9,000 human-made chemicals, exposure to which has been associated with several serious health effects. They are extremely resistant to breakdown, highly mobile in the environment, and have contaminated hundreds of drinking water supplies. PFAS have been found in the blood of over 99% of Americans and some PFAS can remain in the body for years.

Guida PFAS-REACH per le persone che vivono in comunità impattate dai PFAS Informazioni per i cittadini e linee guida per i medici per facilitare decisioni cliniche condivise

Scopo

Il documento è destinato alle persone che vivono in comunità con acqua contaminata, o che hanno avuto un'altra fonte di esposizione importante a PFAS.

Cos'è il monitoraggio clinico ?

Il monitoraggio clinico è la ricerca dei primi segni di malattia. La ricerca di alcune condizioni di salute o di alcuni cambiamenti che si possono verificare prima che una persona sviluppi una malattia possono essere importanti per coloro che hanno attualmente o hanno avuto in precedenza un'esposizione elevata a PFAS.

Il monitoraggio clinico può identificare i primi indicatori di malattia e consentirti di collaborare con il tuo medico per definire i passaggi successivi.

PFAS Exchange: Available Fact Sheets: easiest follow



SILENT SPRING INSTITUTE Home About Us Resources News & Events Contact Search English (English)

PFAS Exchange WHAT'S MY EXPOSURE WHAT ARE PFAS? CONNECTING COMMUNITIES CHILDREN'S HEALTH STUDY



Fact Sheets

PFAS Exposure and Health

- [How to Reduce Your Exposure to PFAS](#)
- [How Can PFAS Affect Your Health](#)
- [PFAS and the Immune System: What Do We Know?](#)

PFAS in Drinking Water

- [PFAS in Drinking Water: What You Should Know](#)
- [PFAS: A Word About Drinking Water Guidelines](#)

PFAS Medical Screening

- [Medical screening guidance – for people in PFAS-impacted communities](#)
- [Medical screening guidance – for clinicians](#)

Schede informative disponibili prodotte dal progetto PFAS-EXCHANGE: facili da seguire

Esposizione ai PFAS e salute

- come ridurre la tua esposizione ai PFAS
- come i PFAS possono avere una ricaduta sulla tua salute
- i PFAS e il sistema immunitario: cosa sappiamo?

I PFAS nell'acqua potabile

- PFAS nell'acqua potabile: cosa dovresti sapere
- Alcune considerazioni sui valori guida di concentrazione stabiliti dalla normativa

Il monitoraggio clinico dei PFAS

- Guida al monitoraggio clinico per le persone che vivono in comunità impattate dai PFAS
- Guida al monitoraggio clinico per i medici

REACH Detailed Medical Screening Guidance

Community Members

Clinicians

PFAS-REACH
Research, Education, and Action for Community Health

PFAS Exposure: Information for patients and guidance for clinicians to inform patient and clinician decision making

For people in PFAS-impacted communities

Purpose
This guidance document is intended for people living in communities with contaminated water or who have had some other source of substantial exposure to PFAS. This guidance document is not targeted to those at average risk from PFAS.

What is medical screening?
Medical screening is the testing for early signs of disease. Screening for certain conditions or subclinical changes may be advised for those who have or have had known elevated exposure to PFAS. Medical screening may identify early indicators of disease and allow you to work with your clinician to determine next steps.

What are PFAS?
Per- and polyfluoroalkyl substances (PFAS) are a large group of over 10,000 human-made chemicals, exposure to which has been associated with several serious health effects. They are extremely resistant to breakdown, highly mobile in the environment, and have contaminated hundreds of drinking water supplies. PFAS have been found in the blood of over 98% of Americans and some PFAS can remain in the body for years.

How can I be exposed to PFAS?

At home <ul style="list-style-type: none">Drinking contaminated waterEating food contaminated from environmental sources or from processing and packagingUsing stain- and water-resistant products, grease-proof food packaging, nonstick cookware, and many other consumer products	At work <p>Some people, such as firefighters and those in chemical production and application industries, may be exposed to products containing PFAS at work.</p>	Early in life <p>PFAS can cross the placenta and accumulate in breast milk, so children can be exposed in the womb and during early life through breastfeeding.</p>
---	--	--

How are PFAS regulated in drinking water?

- PFAS are not regulated under the U.S. Environmental Protection Agency's Safe Drinking Water Act. This means there are no federally enforceable standards and public water suppliers are not required to routinely test or treat for PFAS under federal law.
- In 2016, the U.S. Environmental Protection Agency established a non-enforceable Lifetime Health Advisory of 70 parts per trillion (ppt) for PFOA and PFOS (two of the most common PFAS chemicals) individually or combined, for municipal drinking water. Some scientists and regulators think this advisory is not sufficiently protective of human health.
- As of April 2021, 12 states have adopted more stringent, and in some cases enforceable, drinking water guidelines. The [EPA website](#) provides more information about national and state drinking water guidelines. Some states have established guidelines for additional PFAS chemicals, down to 10-20 ppt.
- The [Northwestern University Environmental Health Sciences Center](#) has documented hundreds of contaminated sites in the U.S., with more sites being added as testing continues.

This fact sheet is a product of the PFAS-REACH (Research, Education, and Action for Community Health) study. PFAS-REACH is funded by the National Institute of Environmental Health Sciences (Grant No. R01ES030311). June 2027

PFAS-REACH
Research, Education, and Action for Community Health

PFAS Exposure: Information for patients and guidance for clinicians to inform patient and clinician decision making

For clinicians

About this guidance document
The guidance summarized here is to help inform discussion and decision making for physicians and their patients. Many of the tests and screenings noted are part of basic primary care annual appointments. In 2019, the American Medical Association (AMA) resolved to support research and policy to address the effects of PFAS exposure.

We based the following suggestions for medical screening tests on those previously developed and implemented for a PFAS-impacted community as well as peer-reviewed research and scientific assessments using weight of evidence approaches from:

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2021)
- Centers for Disease Control and Prevention (2019)
- CB Science and Medical Panels (2005-2013)
- European Environment Agency (2019)
- International Agency for Research on Cancer (2017)
- National Toxicology Program (2016)

These recommendations are for those living in communities with contaminated water or who are exposed to other sources of PFAS that substantially increases their internal burden of PFAS. These recommendations are not targeted to those with average levels of PFAS exposure.

Guidance for adult patients

Laboratory tests

- Lipid panel (cholesterol, LDL, HDL, triglycerides).** PFAS exposure has been associated with higher total and LDL cholesterol and fatty liver.
- Liver function tests,** such as ALT, AST, and GGT. PFAS exposure has been associated with higher-than-normal liver function tests, as well as hepatotoxicity, including hepatocyte and liver architecture damage.
- Serum creatinine and urine protein and urine albumin.** PFAS exposure is associated with chronic kidney disease and kidney cancer. An important note for researchers is that there is enhanced excretion of PFAS in moderate-to-severe kidney disease, especially if there is albuminuria. Reduced serum PFAS concentrations for those individuals introduces a bias towards the null if not controlled for in epidemiologic studies.
- Thyroid tests,** such as TSH with or without FT4. PFAS exposure has been associated with thyroid disease.

Clinical examinations

- Regular testicular examinations.** Exposure to high levels of PFAS has been associated with increased risk of testicular cancer.

Counseling topics

- Vaccine response.** There is currently no consensus on re-vaccinating patients with low vaccine titer when tested a month following vaccination (i.e., Tdap, MMR); more research is needed.
- Home blood pressure monitoring during pregnancy.** PFAS are associated with elevated blood pressure during pregnancy and with pre-eclampsia.
- Breastfeeding.** Infants can be exposed to PFAS during pregnancy since PFAS can cross the placenta. PFAS chemicals also accumulate in breast milk. However, the benefits of breastfeeding are clear, and include benefits to maternal as well as child health. There is insufficient evidence to recommend against breastfeeding based on maternal PFAS exposure.

Progetto PFAS-REACH: schema dettagliato di indicazioni per il monitoraggio clinico

Per i cittadini

Per i medici

PFAS-REACH: Clinical guidance for pediatric patients / 1

Laboratory tests

- **Lipid panel (cholesterol, LDL, HDL, triglycerides).** PFAS exposure has been associated with higher total and LDL cholesterol and fatty liver.
- **Liver function tests,** such as ALT, AST, and GGT. PFAS exposure has been associated with higher-than-normal liver function tests, as well as other evidence of hepatotoxicity, including hepatocyte and liver architecture damage.
- **Thyroid test,** such as TSH with or without FT4. PFAS exposure has been associated with thyroid disease.

Progetto PFAS-REACH: Monitoraggio clinico pediatrico

Test di laboratorio

- Colesterolo, LDL, HDL, trigliceridi: *l'esposizione a PFAS è stata associata ad un aumento del colesterolo totale ed LDL ed al fegato grasso*
- Test di funzionalità epatica (ALT, AST, GGT): *l'esposizione a PFAS è stata associata ad un aumento al di sopra della norma dei normali test di funzionalità del fegato, nonché ad altre prove di epatotossicità, compreso il danno alle cellule ed all'architettura del fegato*
- Test di funzionalità della tiroide (TSH con o senza FT4): *l'esposizione a PFAS è stata associata a malattie funzionali della tiroide*

Esami clinici

- Esame obiettivo routinario dei testicoli: *l'esposizione a PFAS è stata associata ad un aumento del rischio di cancro ai testicoli.*

Counselling

- Risposta vaccinale: *l'esposizione ai PFAS è stata associata ad una diminuzione della risposta anticorpale ai vaccini. Al momento non c'è consenso sull'opportunità di misurare i titoli anticorpali o di rivaccinare i pazienti pediatrici con bassi livelli titoli vaccinali.*
- Disturbi endocrini: *i PFAS sono stati associati a livelli più bassi di ormoni sessuali nei bambini piccoli.*

PFAS-REACH: Clinical guidance for pediatric patients / 2

Clinical examinations

- **Regular testicular examinations.** Children have a longer duration of exposure and therefore may have greater risk for development of the presumed long-term effects of PFAS exposure, such as testicular cancer.

Counseling topics

- **Vaccine response.** There is currently no consensus on revaccinating pediatric patients with low vaccine titer when tested a month following vaccination (i.e., DTaP, MMR); more research is needed.
- **Endocrine disruption.** PFAS exposure has been associated with lower levels of sex hormones in young children.

Progetto PFAS-REACH: Monitoraggio clinico pediatrico

Test di laboratorio

- Colesterolo, LDL, HDL, trigliceridi: *l'esposizione a PFAS è stata associata ad un aumento del colesterolo totale ed LDL ed al fegato grasso*
- Test di funzionalità epatica (ALT, AST, GGT): *l'esposizione a PFAS è stata associata ad un aumento al di sopra della norma dei normali test di funzionalità del fegato, nonché ad altre prove di epatotossicità, compreso il danno alle cellule ed all'architettura del fegato*
- Test di funzionalità della tiroide (TSH con o senza FT4): *l'esposizione a PFAS è stata associata a malattie funzionali della tiroide*

Esami clinici

- Esame obiettivo routinario dei testicoli: *l'esposizione a PFAS è stata associata ad un aumento del rischio di cancro ai testicoli.*

Counselling

- Risposta vaccinale: *l'esposizione ai PFAS è stata associata ad una diminuzione della risposta anticorpale ai vaccini. Al momento non c'è consenso sull'opportunità di misurare i titoli anticorpali o di rivaccinare i pazienti pediatrici con bassi livelli titoli vaccinali.*
- Disturbi endocrini: *i PFAS sono stati associati a livelli più bassi di ormoni sessuali nei bambini piccoli.*

PFAS-REACH: Clinical guidance for adult patients / 1

Laboratory tests

- **Lipid panel (cholesterol, LDL, HDL, triglycerides).** PFAS exposure has been associated with higher total and LDL cholesterol and fatty liver.
- **Liver function tests (ALT, AST, GGT).** PFAS exposure has been associated with higher-than-normal liver function tests, as well as hepatotoxicity, including hepatocyte and liver architecture damage.
- **Serum creatinine and urinalysis (including protein, albumin, and cell counts).** PFAS exposure has been associated with chronic kidney disease and kidney cancer. Note that there is enhanced excretion of PFAS in moderate to severe kidney disease, leading to misleadingly lower levels of PFAS in blood serum, especially if there is albuminuria.
- **Thyroid tests (TSH with or without FT4).** PFAS exposure has been associated with thyroid disease.

Progetto PFAS-REACH: Monitoraggio clinico dell'adulto / 1

Test di laboratorio

- Colesterolo, LDL, HDL, trigliceridi: *L'esposizione a PFAS è stata associata ad un aumento del colesterolo totale ed LDL ed al fegato grasso.*
- Test di funzionalità epatica (ALT, AST, GGT): *L'esposizione a PFAS è stata associata ad un aumento al di sopra della norma dei normali test di funzionalità del fegato, nonché ad altre prove di epatotossicità, incluso il danno alle cellule ed all'architettura del fegato*
- Creatinina sierica e analisi delle urine completo (comprensivo di proteinuria, albuminuria ed esame microscopico per la ricerca di microematuria):
L'esposizione a PFAS è stata associata con malattia renale cronica e cancro al rene. Si noti che vi è una maggiore escrezione di PFAS nei pazienti con malattia renale moderata o grave, che porta a livelli più bassi di PFAS nel siero del sangue, soprattutto se è presente albuminuria
- Test di funzionalità della tiroide (TSH con o senza FT4): *L'esposizione a PFAS è stata associata a malattie funzionali della tiroide*

PFAS-REACH: Clinical guidance for adult patients / 2

Clinical examinations

- **Regular testicular examinations.** Exposure to high levels of PFAS has been associated with increased risk of testicular cancer.

Progetto PFAS-REACH: Monitoraggio clinico dell'adulto / 2

Esami clinici

- Esame obiettivo routinario dei testicoli: *L'esposizione ad alti livelli di PFAS è stata associata ad un aumento del rischio di cancro ai testicoli.*
- Screening per il cancro al seno: *secondo le raccomandazioni di screening correnti basate basati sull'età e su altri fattori di rischio. Ci sono alcune evidenze sul fatto che l'esposizione ai PFAS può portare ad un aumento del rischio di cancro al seno.*
 - Screening per la colite ulcerosa: *L'esposizione ad alti livelli di PFAS è stata associata ad un aumento del rischio di colite ulcerosa.*
- Monitoraggio della pressione arteriosa durante la gravidanza: *I PFAS sono associati ad un aumento della pressione sanguigna durante la gravidanza e preeclampsia. Incoraggiare il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa nelle gravide con elevati livelli di esposizione.*

PFAS-REACH: Clinical guidance for adult patients / 3

Counseling topics

- **Vaccine response.** There is currently no consensus on revaccinating patients with low vaccine titer when tested a month following vaccination (i.e., Tdap, MMR); more research is needed.
- **Home blood pressure monitoring during pregnancy.** PFAS are associated with elevated blood pressure during pregnancy and with preeclampsia.
- **Breastfeeding.** Babies can be exposed to PFAS during pregnancy since PFAS can cross the placenta. PFAS chemicals also accumulate in breast milk. However, the benefits of breastfeeding are clear, and include benefits to maternal as well as child health. There is insufficient evidence to recommend against breastfeeding based on maternal PFAS exposure.

Progetto PFAS-REACH: Monitoraggio clinico dell'adulto / 3

Counselling

- *Risposta vaccinale: L'esposizione ai PFAS è stata associata ad una diminuzione della risposta anticorpale ai vaccini. Al momento non c'è consenso sull'opportunità di misurare i titoli anticorpali o di rivaccinare i pazienti pediatrici con bassi livelli titoli vaccinali. Per ulteriori informazioni consultare la scheda informativa PFAS-REACH su PFAS e vaccini.*
- *Allattamento al seno: I PFAS possono attraversare la placenta e passare dalla madre al figlio durante la gravidanza. I PFAS si accumulano anche nel latte materno, quindi i neonati possono risultare esposti attraverso l'allattamento al seno. Tuttavia, l'allattamento al seno offre evidenti vantaggi sia alla salute della mamma sia a quella del bambino. Non ci sono evidenze sufficienti per sconsigliare l'allattamento al seno nelle gestanti esposte a PFAS.*

Screening is described for those with Substantial Exposure

(Lower PFAS doses are biologically active & important across society.
Medical screening PFAS guidelines for those with high exposure)



**Il monitoraggio clinico è indicato per i soggetti
con esposizione sostanziale ai PFAS**

Può riguardare lavoratori esposti (es. pompieri) o comunità esposte
ad acqua potabile contaminata

Dosi più basse di PFAS sono biologicamente attive e comunque
importanti per la popolazione generale

In 1995, ATSDR Described the outcomes & program that meets the goals



“An easily detectable effect is one that can be found on clinical examination, or through the use of simple, diagnostic tests in an outpatient setting.”



Also, the test procedures must be acceptable to the patient and the community (speaker note, this includes the medical community in the geography, they are the referral base)



“The diagnostic tests must be nonexperimental, relatively noninvasive (such as the drawing of a tube of blood for laboratory tests), and simple to administer.”

Criteria ATSDR per la sorveglianza sanitaria sulla popolazione esposta 60 FR 388839; 1995

Nel 1995, ATSDR ha descritto come definire gli esiti di salute ed il programma di monitoraggio clinico

- “Un effetto sulla salute facilmente individuabile è un effetto che si può individuare con un esame clinico, o attraverso l'utilizzo di semplici test diagnostici in un contesto ambulatoriale”
- Inoltre, le procedure del test devono essere accettabili per il paziente e per la comunità (nota dello speaker: questo comprende anche la comunità medica del posto, sulla quale di fonda la successiva presa in carico)
- “I test diagnostici non devono essere sperimentali, devono essere relativamente non invasivi (come un prelievo di sangue per i test di laboratorio) e devono essere semplici da effettuare”

<https://www.federalregister.gov/documents/1995/07/28/95-18578/atsdrs-final-criteria-for-determining-the-appropriateness-of-a-medical-monitoring-program-under>

What is really the more expensive route?

The longer legitimate community concerns are not met, the longer there will be impact on the social structure and economy of a contamination region.

It is not clear who is helped by delay and denial.

Qual è davvero il percorso più costoso?

Quanto più a lungo le legittime preoccupazioni della comunità sono ignorate, tanto più lungo sarà l'impatto sulla struttura sociale ed economica di un'area contaminata

Non è chiaro chi venga aiutato da dilazioni e rifiuti

Other clinical concerns: Can we actively remove that contamination?

Yes, but that does *not* mean that we have studies or could fund studies that show the intervention has net benefits.

- ▶ Serial phlebotomy. Australian clinical trial in Firefighters.
- ▶ Cholestyramine or similar bile acid sequestrants, especially for PFOS
- ▶ There is also evidence for phlebotomy, and plasmapheresis.

Image from Public Health England Abstract. Article by Ducatman et al in Environ Toxicol Pharmacol PMID 33819618

TABLE 3. Association between Cholestyramine use and PFAS levels

Cholestyramine	Sample size	Unadjusted geometric mean ratio (95% CI)	Multivariable adjusted* geometric mean ratio (95% CI)
PFHxS			
Non-users	56136	1 (referent)	1 (referent)
Users	36	0.38 (0.29-0.49)	0.43 (0.33-0.56)
p-value		0.00	0.00
PFOA			
Non-users	56136	1 (referent)	1 (referent)
Users	36	0.723 (0.48-1.09)	0.55 (0.41-0.74)
p-value		0.12	0.00
PFOS			
Non-users	56136	1 (referent)	1 (referent)
Users	36	0.07 (0.05-0.08)	0.07 (0.05-0.08)
p-value		0.00	0.00
PFNA			
Non-users	56136	1 (referent)	1 (referent)
Users	36	0.38 (0.32-0.44)	0.39 (0.33-0.46)
p-value		0.00	0.00

* Adjusted for age, gender, body mass index, water district, and estimated glomerular filtration rate

Altre preoccupazioni cliniche: possiamo rimuovere attivamente la contaminazione dell'organismo?

Sì, ma ciò non significa che disponiamo di studi o che potremmo finanziare studi che dimostrino che l'intervento abbia un beneficio netto per il paziente.

- Prelievo seriale: trial clinico australiano sui vigili del fuoco.
- Colestiramina o sequestranti simili degli acidi biliari, in particolare per PFOS
- Studi osservazionali sui prelievi seriali, sui donatori di sangue e sulla plasmapheresi

Immagine da Public Health England

Cfr. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33819618/>

“Noi non sappiamo in che misura le alterazioni nel metabolismo epatico ed altri cambiamenti che fanno seguito all'esposizione a PFAS siano reversibili. (...) Fondamentalmente, i dati non possono dimostrare che un aumento della velocità di escrezione migliori le condizioni di salute di coloro che sono esposti”.

We can hasten excretion



However, proving it is of net benefit is probably impossible. It is a clinician patient decision, should probably be rare, and is most advantageous if the mechanism will otherwise be of potential benefit (for example, cholestyramine as an adjunct treatment of a cholesterol disorder)



Social issue to be aware of. Heavily contaminated individuals have decided to be blood donors.

Possiamo accelerare l'escrezione

Tuttavia, dimostrare che vi è un beneficio netto è probabilmente impossibile. E' una decisione del medico e del paziente, Dovrebbe probabilmente essere rara, ed è più vantaggiosa se il meccanismo di azione può portare altri benefici (for esempio: uso della colestiramina in aggiunta al trattamento per l'ipercolesterolemia).

Un tema di interesse sociale di cui essere consapevoli:
persone con elevati livelli serici di PFAS che decidono di donare il sangue

Other important topics with no data and likely best consensus answers

Delay pregnancy for excretion? - Not usually, there may be exceptions in the highly worried, and it is important to acknowledge the absence of data .

Avoid breast feeding for the sake of the infant? - Same answer

Altri argomenti importanti per cui non vi sono dati e che probabilmente la migliore risposta in una scelta condivisa tra medico e paziente

Rimandare la gravidanza in attesa di una riduzione dei livelli serici di PFAS?

Non come soluzione usuale, ma ci possono essere delle eccezioni in donne che sono molto preoccupate, ed è importante riconoscere che mancano dati.

Evitare l'allattamento al seno per il bene del neonato?

Stessa risposta

Grazie per l'opportunità di visitare con voi
oggi le vostre bellissime regioni

Near Bolzano



Travel when its real and not virtual



**Grazie per l'opportunità di visitare con voi oggi le vostre bellissime
regioni**

Quando il viaggio diventa reale e non virtuale