



Aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Onderwerp : Briefadvies *Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen*
Uw kenmerk : DGV/BMO-U-932542
Ons kenmerk : U 7800/BvdV/fs-459-R68 Publicatienr. 2013/14
Bijlagen : 3
Datum : 5 juli 2013

Geachte minister,

De Gezondheidsraad ontving van uw ministerie het verzoek om advies uit te brengen over de gevolgen van beroepsmatige blootstelling aan cadmium en anorganische cadmiumverbindingen (zie bijlage A). Deze stoffen zijn in 2010 geëvalueerd door de Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) van de Europese Unie.¹ De Commissie Gezondheid en beroepsmatige blootstelling aan stoffen (GBBS) (zie bijlage B) heeft het advies van de SCOEL bekeken tezamen met sinds 2010 verschenen studies. In dit briefadvies bericht ik u over de bevindingen van de commissie met betrekking tot de gezondheidkundige advieswaarden voor cadmium (Cd) en anorganische cadmiumverbindingen.

Evaluatie van de SCOEL¹

Op de werkplek vindt blootstelling aan cadmium en anorganische cadmiumverbindingen voornamelijk via inhalatie plaats. Daarnaast is er orale blootstelling aan cadmium door consumptie van gecontamineerd voedsel en/of roken. Cadmium accumuleert in het lichaam en heeft een zeer lange halfwaardetijd (10-20 jaar). Daarom bepaalt juist die opgebouwde lichaamslast aan cadmium, eerder dan de cadmium-concentratie in de lucht, de systemische effecten, vnl. op nieren en botten. Cadmium in urine (Cd-U) reflecteert het beste de opgebouwde lichaamslast en is de meest geschikte parameter voor risicobeoordeling. De cadmiumconcentratie in de omgevingslucht is daarentegen bruikbaar voor effecten in de longen, die immers direct in contact staan met de buitenlucht. De dosis-effect/response relaties tussen de lichaamslast en de systemische effecten zijn goed gedocumenteerd in een groot aantal epidemiologische studies, en zijn door de SCOEL benut voor de kwantitatieve risicobeoordeling, i.e. de afleiding van een biologische grenswaarde (biological limit value, BLV). De nier wordt door de SCOEL beschouwd als het meest gevoelige doelorgaan voor systemische toxiciteit van cadmium. Een BLV van 2 µg Cd/g creatinine in urine is door de SCOEL in 2010 aanbevolen om werknemers te beschermen tegen systemische toxiciteit van cadmium, met name tegen effecten op nieren en botten.



Onderwerp : Briefadvies *Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen*
Ons kenmerk : U 7800/BvdV/fs-459-R68 Publicatienr. 2013/14
Pagina : 2
Datum : 5 juli 2013

Langdurige inhalatie van cadmium-bevattend stof en damp kan echter ook leiden tot lokale effecten op de long, zoals longemfyseem en – mogelijk – longkanker. De SCOEL is van mening dat de BLV hiertegen onvoldoende bescherming biedt en dat een aanvullende grenswaarde, gebaseerd op cadmium in de omgevingslucht, noodzakelijk is om werknemers te beschermen tegen deze lokale effecten. Voor de afleiding van een dergelijke waarde bleken de bestaande epidemiologische studies naar de relatie tussen cadmium en longkanker niet bruikbaar. De gegevens uit deze studies laten niet toe de carcinogeniteit van alleen cadmium te beoordelen omdat er altijd sprake is van co-expositie aan andere stoffen. Er bestaat echter één epidemiologische studie, die wel gebruikt kan worden voor kwantitatieve risicobeoordeling, waarin niet-carcinogene respiratoire effecten (longfunctie) zijn onderzocht. Op basis van deze studie is door de SCOEL een OEL (occupational exposure limit) van $4 \mu\text{g Cd/m}^3$ afgeleid.

Evaluatie van de commissie

Afleiding van een biologische grenswaarde gebaseerd op de toxische effecten op de nier

Evenals de SCOEL beschouwt de commissie de nier als het meest gevoelige orgaan voor systemische cadmium toxiciteit na blootstelling op de werkplek. De commissie deelt de mening van de SCOEL dat cadmium in urine (Cd-U), als maat voor de totale lichaamslast aan cadmium, geschikter is voor risicoschatting van nierschade dan metingen van cadmium in de omgevingslucht. Bovendien deelt de commissie de mening van de SCOEL dat langdurige inhalatoire blootstelling aan cadmium kan leiden tot lokale effecten op de long, zoals longemfyseem en – mogelijk – longkanker.

De SCOEL (2010)¹ rapporteert dat schade aan de niertubuli de eerste uiting is van niertoxiciteit bij individuen die op de werkplek zijn blootgesteld aan cadmium; concentraties van U- β 2M, U-NAG en U-ALB zijn hiervoor de gevoelige parameters.^a Gewoonlijk ziet men een verstoring van de tubulaire terugresorptie (U- β 2M, U-NAG). Uit een aantal onderzoeken blijkt dat een lichaamslast aan cadmium die correspondeert met een uitscheiding van 5-10 $\mu\text{g Cd/g}$ creatinine een grens is waarbij of waarboven deze schade aan de niertubuli wordt waargenomen (lowest observed adverse effect level, LOAEL). Uit een aantal van deze studies had een hogere LOAEL kunnen komen dan nu is berekend. Dit is een gevolg van de aanwezigheid van oudere werknemers in die studies; deze werknemers waren vroeger aan veel hogere

^a U- β 2M = β 2-microglobuline in urine, U-NAG = acetylglucosaminidase in urine, U-ALB=albumine in urine.



Onderwerp : Briefadvies *Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen*
Ons kenmerk : U 7800/BvdV/fs-459-R68 Publicatienr. 2013/14
Pagina : 3
Datum : 5 juli 2013

cadmiumconcentraties blootgesteld maar zijn waarschijnlijk al een aanzienlijk deel van hun cadmiumlast kwijt geraakt ten tijde van het uitvoeren van de studie, terwijl nierschade bij de hogere belasting al is opgetreden. Uiteindelijk beveelt de SCOEL een BLV aan van 2 µg Cd/g creatinine.

In aanvulling op de gegevens van de SCOEL is door de commissie een aantal recentere epidemiologische studies geëvalueerd, die niet in het SCOEL rapport genoemd zijn. Het gaat om studies waarin een BMD (bench mark dose) analyse is uitgevoerd om kritische concentraties vast te stellen voor het ontstaan van niereffecten.²⁻⁸ De BMDL-10^a voor U-β2M in de afzonderlijke studies varieerde van 3,37 tot 9,9 µg Cd/g creatinine. Voor U-NAG lag de BMDL-10 in de range van 2,13 tot 2,72 µg Cd/g creatinine. Voor U-ALB (verstoring van glomerulaire filtratie) lag de BMDL-10 in het gebied tussen 4,23 en 4,85 µg Cd/g creatinine. De commissie concludeert dat een lichaamslast aan cadmium die correspondeert met 2 µg Cd/g creatinine beschouwd kan worden als een NOAEL (no observed adverse effect level) voor niereffecten.

Mede op grond van de uitkomsten van de BMD analyses kan de commissie zich vinden in de door de SCOEL aanbevolen biologische grenswaarde (BLV) van 2 µg Cd/g creatinine.

Afleiding van een gezondheidskundige advieswaarde gebaseerd op de niet-carcinogene effecten op de long

Langdurige inhalatoire blootstelling aan cadmium kan, naast systemische effecten, leiden tot lokale effecten op de long, zoals longemphyseem en – mogelijk – longkanker.

De commissie deelt de mening van de SCOEL (2010)¹ dat het beperken van de lichaamslast aan cadmium met behulp van een biologische grenswaarde (BLV) niet voldoende is om de werknemers te beschermen tegen deze lokale effecten. De commissie stemt in met de redenering van de SCOEL dat, gegeven de lokale effecten van cadmium op de long, een gezondheidskundige advieswaarde (health based recommended occupational exposure limit, HBR-OEL) afgeleid van deze effecten op de long noodzakelijk is om werknemers te beschermen. Chronische inhalatie van cadmium-bevattend stof en damp wordt geassocieerd met de ontwikkeling van zowel niet-carcinogene als carcinogene effecten. De commissie is met de SCOEL van mening dat de bestaande epidemiologische studies naar de relatie tussen cadmium en longkanker niet bruikbaar zijn voor kwantitatieve risicobeoordeling. In deze studies is altijd sprake van co-expositie aan andere stoffen (zie volgende paragraaf). Er is echter één epidemiologische studie, waarin niet-carcinogene respiratoire effecten (longfunctie) worden onderzocht, die gebruikt kan worden voor

^a BMDL = onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval van een BMD.



Onderwerp : Briefadvies *Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen*
Ons kenmerk : U 7800/BvdV/fs-459-R68 Publicatienr. 2013/14
Pagina : 4
Datum : 5 juli 2013

een kwantitatieve risicobeoordeling.⁹ Daarom geeft de commissie er de voorkeur aan om de niet-carcinogene respiratoire effecten van cadmium te gebruiken voor het vaststellen van een gezondheidskundige advieswaarde.

De SCOEL heeft de studie van Cortona e.a. (1992)⁹ gekozen voor de risicobeoordeling. De resultaten van de studie van Cortona e.a. (1992)⁹ laten zien dat een cumulatieve blootstelling aan cadmiumoxide dampen (CdO) van 500 µg Cd/m³ x jaar tot veranderingen leidt in het residueel volume^a van de long (RV, toename ca 7%). Deze cumulatieve waarde van 500 µg Cd/m³ x jaar komt overeen met een blootstelling aan 12,5 µg Cd/m³ (LOAEL) gedurende 40 jaar. Bij toepassing van een onzekerheidsfactor 3 volgt hieruit een waarde (occupational exposure limit, OEL) van 4 µg Cd/m³. De commissie realiseert zich dat de studie van Cortona e.a. (1992)⁹ een aantal beperkingen kent maar realiseert zich ook dat er geen andere geschikte studies zijn en beschouwt daarom de keuze van deze studie als gerechtvaardigd. Deze waarde van 4 µg Cd/m³, gebaseerd op niet-carcinogene effecten, wordt door de commissie beschouwd en aanbevolen als een gezondheidskundige advieswaarde (HBR-OEL).

Beschermt deze gezondheidskundige advieswaarde ook tegen longkanker?

De commissie evalueert vervolgens in hoeverre de door de SCOEL afgeleide gezondheidskundige advieswaarde (HBR-OEL) van 4 µg Cd/m³ beschermt tegen mogelijke carcinogene effecten van cadmium en cadmiumverbindingen op de long in de mens. De commissie maakt hierbij gebruik van de rapportage en aanbevelingen van de GBBS Subcommissie Classificatie van carcinogene stoffen (zie bijlage C). De subcommissie komt in haar rapportage tot de conclusie dat niet kan worden uitgesloten dat cadmium longkanker veroorzaakt, doch dat de humane gegevens niet toelaten om onderscheid te maken tussen het effect van cadmium alleen en het effect van andere factoren (zoals arseen). Bij ratten, maar niet bij andere species, zijn longtumoren gevonden na inhalatoire blootstelling aan cadmium oxide, -chloride, -sulfaat en -sulfide. Deze studies tonen aan dat blootstelling aan lage cadmiumconcentraties bij ratten longtumoren kunnen veroorzaken maar dat deze tumoren worden geïnduceerd onder onrealistische blootstellings-condities (23 uur/dag, 7 dagen per week gedurende 18 maanden). De subcommissie classificeert derhalve cadmium in categorie 1B ('de stof moet beschouwd worden als kankerverwekkend voor de mens').¹⁰ Verder is de subcommissie van mening dat cadmium genotoxisch is. De genotoxiciteit wordt echter niet veroorzaakt door een directe interactie van cadmium met DNA, maar door een ander mechanisme zoals de vorming van reactieve zuurstof, de inductie van celproliferatie of de remming van DNA-

^a Volume dat in de longen achterblijft na maximale uitademing.



Onderwerp : Briefadvies *Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen*
Ons kenmerk : U 7800/BvdV/fs-459-R68 Publicatienr. 2013/14
Pagina : 5
Datum : 5 juli 2013

herstel mechanismen. Hierbij gaat het dus om niet-stochastisch genotoxische mechanismen. Dit betekent dat voor een kwantitatieve risicobeoordeling gebaseerd op carcinogene effecten een drempelwaardebenadering de voorkeur zou hebben.

De commissie neemt de aanbevelingen van de subcommissie over en gebruikt deze vervolgens bij de nadere beoordeling van de argumenten die in het SCOEL rapport ¹(op pagina 16 en 17) genoemd worden ter validatie van de HBR-OEL:

- De SCOEL stelt vast dat co-exposities aan andere stoffen dan cadmium (dikwijls arseen) altijd een rol spelen in de epidemiologische studies. Daarom is de SCOEL van mening dat de humane data inadequaaf zijn voor een kwantitatieve risicobeoordeling van cadmium alleen. De Commissie GBBS is het met dit standpunt eens. Verder constateert de commissie dat in de epidemiologische studie van Nawrot e.a. (2006)¹¹, die in het SCOEL rapport wel genoemd maar niet uitgebreid besproken wordt, weliswaar gecorrigeerd is voor co-expositie aan arseen maar dat deze studie niet representatief is voor individuen in de arbeidssituatie vanwege de orale blootstelling en de gemengde samenstelling van de studiepopulatie. Deze studie kan daarom ook niet gebruikt worden voor kwantitatieve risicobeoordeling van werknemers.
- De SCOEL is van mening dat het mechanisme van de carcinogeniteit niet exact bekend is maar dat er indirecte genotoxische mechanismen bij betrokken zijn, waar een drempelwaarde voor zou kunnen worden geïdentificeerd (Bolt & Huici-Montagud, 2008¹²). De commissie is het met deze mening eens, die ook de conclusie is van het rapport van de subcommissie (zie bijlage C).
- De SCOEL wijst er op dat een drempelwaarde voor genotoxische effecten van 1.000 µg/m³ x jaar (of 25 µg/m³ gedurende 40 jaar) afgeleid kan worden uit de epidemiologische studie van Forni e.a. 1992.¹³ De commissie ondersteunt dit. In deze studie werden in 40 werknemers in de cadmiumindustrie genotoxische effecten bestudeerd na inhalatoire blootstelling aan cadmium damp en stof. Alleen in de subgroep met de hoogste cumulatieve blootstelling (>1.000 µg/m³ x jaar wordt een toename in het aantal chromosoom-aberraties gezien.
- De SCOEL wijst ook op het bestaan van enig epidemiologisch bewijsmateriaal waaruit blijkt dat blootstelling aan cadmium niet tot extra kankergevallen leidt bij concentraties die hoog genoeg zijn om renale en respiratoire toxiciteit te veroorzaken (Sorahan & Esmen, 2004¹⁴). De commissie bevestigt dit.
- Tenslotte wijst de SCOEL er op dat uit de dierexperimenten (rat) blijkt dat de laagste concentratie die leidt tot de vorming van primair longcarcinoom 12,5 µg Cd/m³ bedraagt^{15,16}, terwijl er geen longtumoren gevonden worden bij de rat na blootstelling aan 10 µg Cd/m³.¹⁷ De commissie is het hiermee eens en merkt op dat deze tumoren worden geïnduceerd onder onrealistische blootstellingscondities (23 uur/dag, 7 dagen per week gedurende 18 maanden).



Onderwerp : Briefadvies *Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen*
Ons kenmerk : U 7800/BvdV/fs-459-R68 Publicatienr. 2013/14
Pagina : 6
Datum : 5 juli 2013

De SCOEL is van oordeel dat bovengenoemde gegevens voldoende aannemelijk maken dat de HBR-OEL van $4 \mu\text{g Cd/m}^3$ beschermt tegen genotoxische en – eventuele – carcinogene effecten bij de mens. De commissie is het hiermee eens en merkt op dat met name de humane gegevens dit oordeel onderbouwen. In aanvulling hierop geeft zij aan dat, zoals ook uit humane studies blijkt, de nieren gevoeliger zijn voor cadmium dan de longen. Dit impliceert dat maatregelen die de nieren in voldoende mate beschermen, tezelfdertijd ook de longen zullen beschermen. Daarom verwacht de commissie dat de combinatie van een BLV en een HBR-OEL voldoende bescherming biedt tegen de niet-carcinogene en – eventuele – carcinogene effecten van cadmium en anorganische cadmiumverbindingen.

Conclusie en aanbeveling

Op grond van bovenstaande overwegingen kan de Commissie GBBS instemmen met de redeneringen en afleidingen van de SCOEL. De Commissie GBBS concludeert dat de door de SCOEL aanbevolen advieswaarden voldoende bescherming bieden tegen niet-carcinogene en carcinogene effecten tengevolge van blootstelling aan cadmium en anorganische cadmiumverbindingen op de werkplek.

De Commissie GBBS doet de aanbeveling om voor cadmium en anorganische cadmiumverbindingen:

- een biologische grenswaarde van $2 \mu\text{g Cd/g}$ creatinine in urine en
- een gezondheidskundige advieswaarde van $4 \mu\text{g Cd/m}^3$ vast te stellen.

Ik onderschrijf de conclusies en aanbevelingen van de commissie en hoop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Met vriendelijke groet,

prof. dr. W.A. van Gool,
voorzitter



Onderwerp : Briefadvies *Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen*
Ons kenmerk : U 7800/BvdV/fs-459-R68 Publicatienr. 2013/14
Pagina : 7
Datum : 5 juli 2013

Literatuur

- 1 Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Recommendation from the Scientific Expert Group on Occupational Exposure Limits for Cd and its inorganic compounds. 2010: SCOEL/SUM/136G.
- 2 Chen L, Jin T, Huang B, Nordberg G, Nordberg M. Critical exposure level of cadmium for elevated urinary metallothionein--an occupational population study in China. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 215(1): 93-99.
- 3 Chen L, Jin T, Huang B, Chang X, Lei L, Nordberg G e.a.. Plasma metallothionein antibody and cadmium-induced renal dysfunction in an occupational population in China. *Toxicol Sci* 2006; 91(1): 104-112.
- 4 Suwazono Y, Sand S, Vahter M, Filipsson AF, Skerfving S, Lidfeldt J e.a.. Benchmark dose for cadmium-induced renal effects in humans. *Environ Health Perspect* 2006; 114(7): 1072-1076.
- 5 Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Inaba T, Oishi M, Kido T e.a.. Estimation of benchmark dose for renal dysfunction in a cadmium non-polluted area in Japan. *J Appl Toxicol* 2006; 26(4): 351-355.
- 6 Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Inaba T, Oishi M, Kido T e.a.. Estimation of benchmark dose as the threshold levels of urinary cadmium, based on excretion of total protein, beta2-microglobulin, and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in cadmium nonpolluted regions in Japan. *Environ Res* 2006; 101(3): 401-406.
- 7 Shao B, Jin TY, Wu XW, Kong QH, Ye TT. Application of benchmark dose (BMD) in estimating biological exposure limit (BEL) to cadmium. *Biomed Environ Sci* 2007; 20(6): 460-464.
- 8 Shimizu A, Kobayashi E, Suwazono Y, Uetani M, Oishi M, Inaba T e.a.. Estimation of benchmark doses for urinary cadmium based on beta2-microglobulin excretion in cadmium-polluted regions of the Kakehashi River basin, Japan. *Int J Environ Health Res* 2006; 16(5): 329-337.
- 9 Cortona G, Apostoli P, Toffoletto F, Baldasseroni A, Ghezzi I, Goggi E e.a.. Occupational exposure to cadmium and lung function. In: Nordberg GF, Herber RFM, Alessio L, editors. *Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogenicity*. 1992: 205-210. Internet: PM:1303942.
- 10 Gezondheidsraad. Leidraad classificatie carcinogene stoffen. Den Haag: Gezondheidsraad; 2010: publicatienr. A10/07.
- 11 Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L e.a.. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2006; 7(2): 119-126.



Onderwerp : Briefadvies *Cadmium en anorganische cadmiumverbindingen*
Ons kenmerk : U 7800/BvdV/fs-459-R68 Publicatienr. 2013/14
Pagina : 8
Datum : 5 juli 2013

-
- 12 Bolt HM, Huici-Montagud A. Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol* 2008; 82(1): 61-64.
- 13 Forni A. Chromosomal effects of cadmium exposure in humans. In: Nordberg GF, Herber RFM, Alessio L, editors. *Cadmium in the Human Environment*. Lyon: IARC; 1992: 377-383.
- 14 Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med* 2004; 61(2): 108-116.
- 15 Oldiges H, Hochrainer D, Takenaka SHOG, Konig H. Lung carcinomas in rats after low level cadmium inhalation. *Tox Env Chem* 1984; 9: 41-51.
- 16 Takenaka S, Oldiges H, Konig H, Hochrainer D, Oberdorster G. Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in W rats. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70(2): 367-373.
- 17 Glaser U, Hochrainer D, Otto FJ, Oldiges H. Carcinogenicity and toxicity of four cadmium compounds inhaled by rats. *Tox Env Chem* 1990; 27: 153-162.

De adviesaanvraag

In een brief gedateerd 11 oktober 1993, kenmerk DGA/G/TOS/93/07732A, schreef de Minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid aan de Staatsecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport:

Enige tijd geleden is in het kader van de vereenvoudiging van de adviesstructuur van de rijksoverheid het voornemen ontwikkeld om een betere integratie tot stand te brengen ten aanzien van de advisering bij de gezondheidskundige onderbouwing van de normering voor de werkplek met die voor het algemene gezondheidsbeleid. Een gevolg van dit voornemen is het initiatief om de activiteiten van de Werkgroep van Deskundigen (WGD) te brengen onder de vleugelen van de Gezondheidsraad. De WGD is een bij ministeriële beschikking van 2 juni 1976 ingestelde adviescommissie. De WGD heeft als belangrijkste taak om gezondheidskundige adviezen op te stellen als eerste stap in het proces van vaststelling van Maximaal Aanvaarde Concentraties (MAC-waarden) voor stoffen op de werkplek.

In een bijlage licht de minister zijn verzoek aan de Gezondheidsraad als volgt toe:

De Gezondheidsraad zal de Minister van SZW adviseren ten aanzien van gezondheidskundige aspecten van het arbeidsbeschermingsbeleid inzake chemische stoffen op de werkplek. Met name gaat het hierbij om het opstellen van gezondheidskundige adviezen ter onderbouwing van (wettelijke) grenswaarden voor

de kwaliteit van de lucht op de werkplek. In concreto betreft het:

- Een wetenschappelijke evaluatie van de van belang zijnde beschikbare gegevens over de gezondheidskundige aspecten van de stoffen aan de hand van het bij de adviesaanvraag toegeleverde criteria-document.
- Zo mogelijk wordt een advies afgesloten met een gezondheidskundige advieswaarde, dan wel, voor genotoxische carcinogenen, met een “blootstelling versus tumorincidentie range”, waarbij inbegrepen een berekende luchtconcentratie corresponderend met een tumorreferentie-incidentie van 10^{-4} en 10^{-6} per jaar.
- Het evalueren van korte toetsingsdocumenten i.c. van onderbouwingen van recentelijk vastgestelde buitenlandse werkplek grenswaarden.
- Het adviseren over, dan wel opstellen van onderbouwde classificatievoorstellen t.b.v. het plaatsen van stoffen op lijsten zoals die in het kader van het arbeidsbeschermingsbeleid gehanteerd worden. Dit betreft in elk geval de lijst van kankerverwekkende stoffen, waarbij als classificatiecriteria de criteria gelden zoals die in EG-verband in het kader van de Richtlijn van de Raad van de Europese Gemeenschappen van 27 juni 1967 (67/548/EEG) zijn opgesteld.
- Het opstellen van adviezen m.b.t. andere (nader to specificeren) onderwerpen.

In zijn brief van 14 december 1993, kenmerk U 6102/WP/MK/459, aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid gaat de voorzitter van de Gezondheidsraad akkoord met het onderbrengen van de WGD als commissie van de Gezondheidsraad. De samenstelling van de commissie is in bijlage B weergegeven.

De commissie

-
- prof. dr. R.A. Woutersen, *voorzitter*
hoogleraar translationele toxicologie, Wageningen Universiteit en Research centrum en TNO Innovation for life, Zeist
 - dr. P.J. Boogaard
toxicoloog , Shell International BV, Den Haag
 - prof. dr. ir. D.J.J. Heederik
hoogleraar gezondheids-risicoanalyse, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
 - dr. ir. R. Houba,
arbeidshygiënist, Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen, Utrecht
 - prof. dr. H. van Loveren
hoogleraar immunotoxicologie, Universiteit Maastricht en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - prof. dr. G.J. Mulder
emeritus hoogleraar toxicologie, Universiteit Leiden
 - dr. T.M. Pal
bedrijfsarts, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Amsterdam
 - prof. dr. A.H. Piersma
hoogleraar reproductietoxicologie, Universiteit Utrecht en Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
-

- prof. dr. H.P.J te Riele
hoogleraar moleculaire biologie, Vrije Universiteit Amsterdam en Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam
- prof. dr. ir. I.M.C.M. Rietjens
hoogleraar toxicologie, Wageningen Universiteit en Researchcentrum
- dr. G.M.H. Swaen
epidemioloog, Maastricht
- dr. ir. R.C.H. Vermeulen
epidemioloog, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht
- drs. P.B. Wulp
bedrijfsarts, Arbeidsinspectie, Groningen
- mr. B.P.F.D. Hendriks, *adviseur*
Sociaal-Economische Raad, Den Haag
- dr. G.B. van der Voet, *secretaris*
Gezondheidsraad, Den Haag

Gezondheidsraad, Den Haag

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Evaluation of the Subcommittee on Classification of carcinogenic substances

Carcinogenicity of cadmium and cadmium compounds

Cadmium was classified previously as a human carcinogen (Group 1) by the International Agency for Research on Cancer (IARC).^{1,2} The subcommittee does not agree with IARC's conclusion on the human data. Although both lung and prostate cancer are reported in employees following occupational exposure to cadmium, the available epidemiological studies in the past and to date are deficient or of dubious quality. The subcommittee indicates that cadmium and its compounds cannot be ruled out as a cause of cancer in humans, but that the data do not allow to discriminate unambiguously between a true carcinogenic effect of cadmium per se, and an effect of other occupational carcinogens (such as arsenic) or non-occupational factors.³⁻⁸

Regarding the animal data, the subcommittee evaluates the studies summarized below. Oldiges et al. (1984) exposed rats to various concentrations of cadmium chloride aerosol. Histopathological examination after 13 months revealed primary lung carcinomas.⁹

Takenaka et al. (1990) and Glaser et al. (1990) exposed rats to cadmium chloride aerosols, cadmium sulphate, cadmium sulphide and cadmium oxide as dust and fume.^{10,11} Primary lung carcinomas were observed after 6-18 month exposure to all cadmium compounds.

Heinrich et al. (1989) exposed hamsters and mice to different concentrations of aerosols of cadmium sulphide, cadmium sulphate, cadmium oxide dust and cadmium oxide fume.¹² The incidence of lung tumours in mice was significantly increased after 6-12 months exposure to cadmium oxide fumes, while the other compounds were not found to induce tumours. In hamsters, no carcinogenic effect could be demonstrated for any of the compounds.

The subcommittee decides not to rely on the epidemiologic data and to include the animal data for the classification process. The subcommittee concludes that positive findings, i.e. the development of lung cancer after long term exposure to cadmium compounds, are available in two animal species; the rat and the mouse. Therefore, the subcommittee is of the opinion that cadmium is 'presumed to have carcinogenic potential for humans' (category 1B) according to the new classification system of the Health Council.

Mechanism of genotoxicity

Several in vitro and in vivo studies have been published on the genotoxic potential of cadmium and its compounds. The subcommittee notes that in vitro studies have often been performed with cadmium concentrations with no relevance for humans and that no clear and coherent mechanism of genotoxicity has been established as yet. However various genotoxic mechanisms are hypothesized at lower concentrations that contribute to carcinogenic activity. For instance;

- 1 Cadmium compounds have been shown to impair almost all major DNA repair pathways including nucleotide excision repair, base excision repair and mismatch repair.^{3,4,13,14}
- 2 Cadmium compounds have been shown to give rise to increased formation of reactive oxygen species (ROS) which are involved in the induction of DNA strand breaks and chromosomal aberrations both in vitro and in vivo.^{3,4,13,14}
- 3 Cadmium compounds induce cell proliferation, inactivate tumour suppressor protein p53, and provoke resistance toward apoptosis.^{3,4,13,14}

All three abovementioned processes indicate multiple non-stochastic genotoxic mechanisms for cadmium and its compounds. Although cadmium is able to produce point mutations and chromosomal effects such as aberrations and sister chromatid exchange in many in vitro and in vivo systems, no overt proof of direct genotoxic activity of cadmium has been found to date.¹⁵ Cadmium does not covalently bind to DNA.

Therefore, the overall mechanistic evidence supports the view that genotoxicity is not caused by a direct attack of cadmium on the DNA, but via other processes which are triggered by cadmium. The subcommittee concludes therefore that the genotoxic mechanism(s) of cadmium should be considered as non-stochastic.

As cadmium and its compounds have non-stochastic genotoxic mechanisms an exposure limit should be derived using a threshold model. The subcommittee realizes that the epidemiological studies on cadmium and lung cancer do not present exposure-effect relations that allow derivation of such a threshold. The animal material is limited as well, only for rats a threshold is reported (Glaser et al. 1990).¹¹

Therefore, the subcommittee recommends that, unless a threshold value can be derived, the procedure of linear extrapolation may be considered to establish a health based reference value.

References

- 1 Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in glass manufacturing industry. IARC Monograph on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans no 58, 1993
- 2 Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissasi F, Bouvard V, Guha N, Freeman C, Galichet L, Cogliano V. A review of human carcinogens – Part C: metals, arsenic, dusts and fibres. *The Lancet Oncology* 2009; 10 (5): 453-454
- 3 Cadmium Metal. European Union Risk Assessment Report (Volume 74, Part II-Human Health, Publication EUR 22767 EN), 2007
- 4 Cadmium Oxide. European Union Risk Assessment Report (Volume 75, Part II-Human Health, Publication EUR 22766 EN), 2007
- 5 Sorahan T, Esmen NA. Lung cancer mortality in UK nickel-cadmium battery workers, 1947-2000. *Occup Environ Med* 2004; 61(2): 108-116
- 6 Nawrot T, Plusquin M, Hogervorst J, Roels HA, Celis H, Thijs L, Vangronsveld J, Van Hecke E, Staessen JA. Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *The Lancet Oncology* 2006; 7(2): 119-126
- 7 Verougstraete V, Lison D. Cadmium, lung and prostate cancer: A systematic review of recent epidemiological data. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 2003; 6 (3): 227-255
- 8 Sahnoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz, GG. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiological analysis. *Cancer Investigation* 2005; 23 (3): 256-263
- 9 Oldiges H, Hochrainer D, Takenaka SHOG, Konig H. Lung carcinomas in rats after low level cadmium inhalation. *Toxicological and Environmental Chemistry* 1984;9 (1):41-51.
- 10 Takenaka S, Glaser U, Oldiges H, Mohr U. Morphological effects of CdO-aerosols on the rat lung. *Toxicological and Environmental Chemistry* 1990; 27(1-3): 163-72.

- 11 Glaser U, Hochrainer D, Otto FJ, Oldiges H. Carcinogenicity and toxicity of four cadmium compounds inhaled by rats. *Toxicological and Environmental Chemistry* 1990; 27 (1-3): 153-162.
- 12 Heinrich U, Peters L, Ernst H, Rittinghausen S, Dasenbrock C, König H. Investigation on the carcinogenic effects of various cadmium compounds after inhalation exposure in hamsters and mice. *Experimental Pathology* 1989; 37(1-4): 253-8.
- 13 Hartwig A. Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights. *Biometals*, published online 15 April 2010.
- 14 Joseph P. Mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2009; 238 (3): 272-279
- 15 Valverde M, Trejo C, Rojas E. Is the capacity of lead acetate and cadmium chloride to induce genotoxic damage due to direct DNA-metal interaction? *Mutagenesis* 2001;16(3):265-70.

The Subcommittee

- G.J. Mulder, *chairman*
Emeritus Professor of Toxicology, Leiden University
- P.J. Boogaard
Toxicologist, Shell International BV, The Hague
- M.J.M. Nivard
Molecular Biologist and Genetic Toxicologist, Leiden University Medical Center
- G.M.H. Swaen
Epidemiologist, Dow Benelux NV, Terneuzen
- R.A. Woutersen
Toxicologic Pathologist, TNO Quality of Life, Zeist, and Professor of Translational Toxicology, Wageningen University and Research Centre, Wageningen
- A.A. van Zeeland
Professor of Molecular Radiation Dosimetry and Radiation Mutagenesis, Leiden University Medical Center
- E.J.J. van Zoelen,
Professor of Cell Biology, Radboud University Nijmegen, Nijmegen
- G.B. van der Voet, *scientific secretary*
Toxicologist, Health Council of The Netherlands, The Hague

Meeting date: 17 September 2010