

Ausgabe: Juli 2021

Stand: November 2020

Cadmium

(CAS-Nr.: 7440-43-9)

1. ERB (Exposition-Risiko-Beziehung)

ERB:		A-Staub:
(4:1000	2,6 µg/m ³)	Toleranzrisiko nicht anzuwenden, da über AGW-analogen Wert Toxizität Respirationstrakt
4:10000	0,9 µg/m³	
4:100000	0,09 µg/m³	
AGW-analoger Wert	2 µg/m³	
AGW		E-Staub:
AGW-analoger Wert	2 µg/m³	Nierentoxizität
Kritische Toxizitätspunkte und „Point of Departure“:		Kanzerogenität (Lunge); BMD ₁₀ : 21,6 µg Cd/m ³ (Basis: Takenaka et al., 1983)
Überschreitungsfaktor:		8
Schwangerschaftsgruppe:		Nicht anzugeben (Kanzerogen)
Sensibilisierung:		Keine Einstufung
Hautresorption:		Keine Einstufung

2. Stoffcharakterisierung

Für die zu diskutierenden Cadmium-Verbindungen ist aktualisierte CLP-Einstufung maßgeblich.

Verbindung	CAS-Nr.	Formel	GHS-Einstufung *)	Löslichkeit in Wasser [g/l]	Molekulargewicht [g/mol]
Cadmium	7440-43-9	Cd	Carc. Cat. 1B (H350) - Muta. Cat. 2 (H341); - Repr. Cat. 2; (H361fd)#	unlöslich	112,41
Cadmiumchlorid	10108-64-2	CdCl ₂	Carc. Cat. 1B (H350) - Muta. Cat. 1B (H340); - Repr. Cat. 1B; (H360FD)##	1400	183,32
Cadmiumoxid	1306-19-0	CdO	Carc. Cat. 1B (H350) - Muta. Cat. 2 (H341); - Repr. Cat. 2; (H361fd)##	9,6 x 10 ⁻³	128,41
Cadmiumsulfat	10124-36-4	CdSO ₄	Carc. Cat. 1B (H350) - Muta. Cat. 1B (H340); - Repr. Cat. 1B; (H360FD)##	755	208,47
Cadmiumsulfid	1306-23-6	CdS	Carc. Cat. 1B (H350) - Muta. Cat. 2 (H341); - Repr. Cat. 2; (H361fd)##	1,3 x 10 ⁻³	144,47
*) hier nur Einstufung von CMR-Eigenschaften gezeigt; Quellen: (Drexler und Greim, 2008; EC, 2018; Greim, 2004); # bisher keine harmonisierte Einstufung (notifiziert); ## harmonisierte Einstufung					

3. Einleitung

In diesem Dokument werden die für die Ableitung von Exposition-Risikobeziehungen (ERB) relevanten Informationen dargestellt und erörtert. Dabei wird von Darstellungen in neuerlichen Übersichtsdocumentationen und –bewertungen zu Cadmium und Verbindungen ausgegangen (ANSES, 2012; ATSDR, 2012; EC, 2017; IARC, 2012b; Julander et al., 2012; Montelius, 2003; Nordberg et al., 2018; SCOEL, 2017; Sharma et al., 2015). Zusätzlich liegen zu Einzelaspekten (z.B. Wirkprinzip, Gentoxizität, Nephrotoxizität usw.) Übersichtsarbeiten vor, die für die Bewertung maßgeblich waren. Die Übersichtsarbeiten wurden durch bewertungsrelevante neuere Einzelstudien ergänzt.

Die Bewertungsmethodik entspricht dem Vorgehen nach AGS (1998; 2010) mit Berücksichtigung methodischer Prinzipien für die Ableitung von Exposition-Risiko -Beziehungen nach AGS (2013).

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Aus Versuchstierstudien kann eine systemische Aufnahme nach Inhalation von Cadmiumpartikeln zwischen 7 und 40 Prozent angenommen werden, mit den niedrigeren Werten bei größeren Partikeln mit geringer Löslichkeit und mit den höheren Werten bei kleinen Partikeln mit hoher Löslichkeit. Modellierete Daten für den Menschen bestätigen die Größenordnung (Nordberg et al., 2018). Xiong et al. (2019) nennen 20-50 % systemische Resorption. IARC (IARC, 2012a) nennt eine maximale Retention in der Lunge von 20%. ATSDR (2012) verweist darauf, dass keine qualifizierten Humandaten vorliegen und starke Unterschiede aus tierexperimentellen Daten zur systemischen Resorption nach inhalativer Exposition gefunden wurden.

Daten zur Bioverfügbarkeit von schwer wasserlöslichen Cadmiumverbindungen zeigen, dass die Wasserlöslichkeit wenig prädiktiv für das Verhalten in biologischen Medien ist (Pelfrêne et al., 2017).

Zur oralen Aufnahme von Cadmium liegen verschiedene weitere Auswertungen vor. EFSA kommt in einer Analyse der entsprechenden Studien zum Ergebnis, dass eine orale Resorption von ca. 5% bei Männern und 10% bei Frauen auf Basis der vorgefundenen Urinkonzentrationen vermutlich eine angemessene Annahme darstellen (EFSA, 2009b). IARC (IARC, 2012a) nennt eine orale Resorption von bis zu 6,5%. Pelfrêne und Douay (2018) berichten eine orale Bioverfügbarkeit für Cadmium von 43% (gastrische Phase) und 16% (gastrointestinale Phase) für cadmiumhaltige Emissionen einer Metallhütte.

Die bei Montelius (2003) angegebene Umrechnung der Cd-Urinkonzentration in eine Luftkonzentration unterhalb von Cd-Urinwerten $< 3 \mu\text{g/g}$ Kreatinin scheint unsicher (vgl. Abschnitt 4.1). Stattdessen wurden mithilfe von pharmakokinetischen Modellen Umrechnungen vorgenommen (ATSDR, 2012; Choudhury et al., 2001; Diamond et al., 2003; Nordberg et al., 2018), die einerseits die Löslichkeit der Cadmiumverbindungen berücksichtigen, andererseits die Partikelgröße und schließlich auch die unterstellte Hintergrundkonzentration (insbesondere über mit der Nahrung zugeführtes Cadmium). Dabei wurde für die Umrechnung der Partikelexposition über den Luftpfad (Übergang: Deposition im Respirationstrakt, systemische Resorption nach mukoziliärer und pulmonaler Clearance) ein Depositionsmodell von ICRP (International Commission on Radiological Protection) angewendet. Es ist zu beachten, dass dieses Modell die spezifischen Unsicherheiten der Löslichkeit und Proteinbindung von Cadmiumverbindungen im Atemtrakt nicht differenziert berücksichtigt. Abbildung 1 zeigt z.B. die nach dieser Modellierung abgeschätzte systemische Gesamtbelastung, die mit einer Cd-Urinausscheidung von $0,5 \mu\text{g/g}$ Kreatinin korreliert, bei verschiedener oraler und inhalativer Cd-Belastung (Luftkonzentration: kontinuierlich/ Umweltbedingungen; jedoch nach deutlich weniger als lebenslänglicher Exposition).

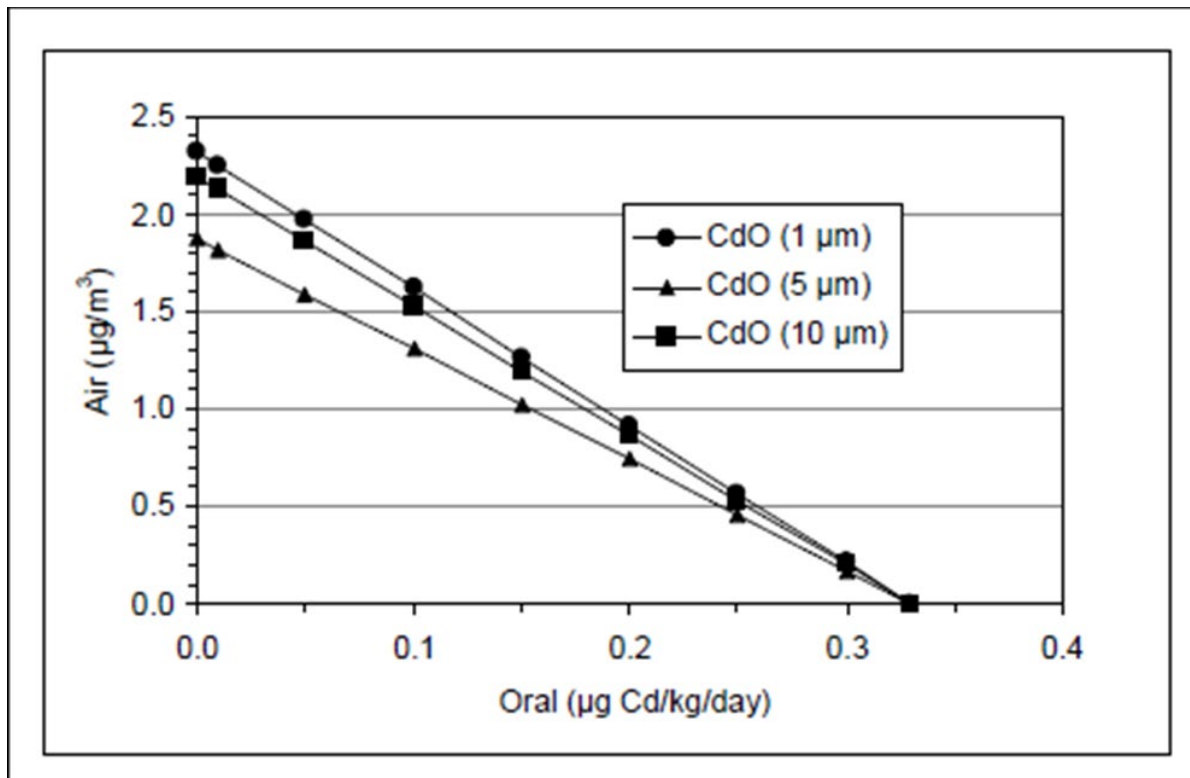


Abbildung 1: Kombinierte chronische orale Cadmiumaufnahme ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$) zusammen mit inhalativer Cadmiumexposition (Cadmiumoxid), die zusammen zu einer Cd-Urinausscheidung von $0.5 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin im Alter von 55 Jahren führen, unter Berücksichtigung pharmakokinetischer Modellierung und der Anwendung des ICRP-Modells für den Atemtrakt (ATSDR, 2012)

5. Toxizität nach wiederholter Belastung (ERB-relevante, nicht krebserzeugende Wirkung)

5.1 Respirationstoxizität

5.1.1 Humandaten

Die Hinweise auf einen Zusammenhang von Lungenerkrankungen beim Rauchen in Verbindung mit Cadmiumexposition wurden in neueren Analysen bestätigt (Ganguly et al., 2018). Die Autoren verweisen dabei ergänzend unter anderem auf eine weitere NHANES-Auswertung: Rokadia et al. (2013) stellen einen Zusammenhang zwischen Umwelt-Cadmiumexposition und obstruktiven Lungenerkrankungen (OLD) im Rahmen des NHANES-Programms her. Die Prävalenz von OLD war bei Personen mit $0,58 \mu\text{g}/\text{L}$ Cd im Blut (CdB) gegenüber der Kontrollgruppe mit $0,33 \mu\text{g}/\text{L}$ erhöht. Der Zusammenhang zwischen OLD und Rauchen wurde signifikant abgemildert, wenn um die Cadmiumblutkonzentration adjustiert wurde. Die Autoren können dabei jedoch keine eindeutige quantitative Zuordnung zur Cadmiumexposition vornehmen, da auch andere Inhaltsstoffe vom Tabakrauch mit den Effekten korreliert haben können.

Eine Studie von Li et al. (2020) untersuchte die Respirationstoxizität bei beruflicher Exposition gegenüber Cadmium (98 Arbeiter einer Nickel-Cadmium-Batteriefabrik). Die Cd-Urinkonzentration (CdU) der Exponierten wurde bei 53 Personen erfasst ($2.97 \pm 1.087 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin vs.

1.22 ± 0.654 µg/g Kreatinin bei der Kontrolle mit n=43). Im Lungenfunktionstest (gemessen anhand von FEC1, FVC, FEV1/FVC) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Exponierten und Kontrolle. Allerdings war die Prävalenz von Husten mit 30% (gegenüber der Kontrolle mit 11%), Verschleimung (23% vs. 7%), Infektionen der oberen Atemwege (79% vs. 31%) signifikant (p<0,05) erhöht. Es handelte sich um Nichtraucher; ein Einfluss anderer Störgrößen (z.B. über Nickerexposition) auf die beobachteten Symptome kann in dieser relativ kleinen exponierten Gruppe jedoch nicht ausgeschlossen werden.

5.1.2 Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine neuen tierexperimentellen in vivo-Daten vor, die die Abschätzung einer langfristigen Effektschwelle (Respirationstoxizität, A-Staub) ermöglichen würden. Die Umrechnung der Effektkonzentration in der Studie von Takenaka et al. (Takenaka et al., 1983) laut nach den Vorgaben des Leitfadens in aktualisierter Version (AGS, 2013) lautet: 13,4 x (23/8) x (7/5) x (6,7/10) = 36 µg Cd/m³. Der Term (6,7/10) ist wegen der Ruhebedingungen bei der Ratte bei 8-stündlicher Exposition (6,7 m³/8h) gegenüber der leicht erhöhten Aktivität des Menschen (10 m³/8h) notwendig. Bei 13,4 µg/m³ waren bei 6 von 39 Tieren eine adenomartige Hyperplasie in der Lunge zu beobachten (keine Dosis-Wirkungsbeziehung für diese Effektkategorie).

Weiterhin wurde eine subchronische Inhalationsstudie mit Cadmiumoxid im Rahmen des National Toxicology Program durchgeführt (NTP, 1995). Tabelle 1 berichtet die nichtkanzerogenen Atemwegseffekte bei den männlichen Ratten (weibliche Tiere waren weniger empfindlich; Mäusedaten verweisen auf eine ähnliche Empfindlichkeit, sind jedoch für die aggregierte Betrachtung von krebserzeugender und nichtkrebserzeugender Wirkung weniger aussagekräftig). Ein NOAEC liegt in dieser Studie bei 22 µg/m³, wobei die Effekte bei 44 µg/m³ nur minimal im Schweregrad und fraglich advers waren, jedoch bereits bei allen untersuchten Tieren auftraten.

Tabelle 1: Inzidenz und Schweregrad von pulmonalen Effekten in F344/N Ratten in einer 13-Wochen-Inhalationsstudie mit Cadmiumoxid (NTP, 1995)

Effekte männliche Ratte	Cadmiumkonzentration, µg Cd/m ³ (durchschnittlicher Schweregrad)*					
	0	22	44	88	220	880
Alveoläre Histiozyten-infiltration	0/10	0/10	10/10(1,0)	10/10 (2,0)	10/10 (3,0)	10/10 (3,0)
Aleoläre Epithel-hyperplasie	0/10	0/10	10/10(1,0)	10/10(1,0)	10/10(2,0)	10/10(2,1)
Entzündung	0/10	0/10	0/10	0/10	10/10(2,6)	10/10(4,0)
Fibrose	0/10	0/10	0/10	10/10(1,0)	10/10(2,0)	10/10(2,7)
Tracheobronchiale Lymphknoten-hyperplasie	0/9	0/7	0/5	3/7(1,0)	9/9 (3,0)	10/10(3.1)

* Durchschnittliche Schweregrade: 1 minimal, 2 leicht, 3 moderat, 4 ausgeprägt

5.1.3 In vitro-Befunde

Kumar et al. (2016) untersuchten die Wirkung von Cadmium auf humane A549-Lungenzellen in einem Konzentrationsbereich von 10-100 μM (teilweise 20-100 μM). Dabei zeigte sich eine Beeinträchtigung der Zellüberlebensrate mit einem IC_{50} von 45 μM . Reaktive Sauerstoffspezies (ROS) waren bereits bei 20 μM um 15% erhöht (niedrigste getestete Dosis) und dosisabhängig gesteigert. Lipidperoxidation war ebenfalls dosisabhängig erhöht. Laktatdehydrogenase wurde induziert. Die Glutathionperoxidaseaktivität war bereits bei der niedrigsten getesteten Konzentration (20 μM) um 11% reduziert, was als relevant in Zusammenhang mit oxidativem Stress zu sehen ist. Auch die antioxidative Superoxiddismutaseaktivität (SOD) war bei 20 μM signifikant herabgesetzt (>31% bei 20 μM). Cadmium beeinflusste die proapoptotische Genexpression und erhöhte den Tumornekrosefaktor $\text{TNF}\alpha$.

5.2 Nierentoxizität

5.2.1 Mechanistische Aspekte der Nierenschädigung durch Cadmium

Orr und Bridges (2017) beschreiben die Kinetik und Toxizität von Cadmium in der Nieren:

Cadmium liegt im Blutplasma und in der Lunge weitgehend gebunden an Albumin und Metallothionein vor. Der Cd-Metallothionein-Komplex (CdMT) wird in den Glomeruli der Niere aus dem Blut gefiltert und wird durch die luminal Plasmamembran der tubulären Epithelzellen über rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen. Nach Aufnahme durch die tubulären Zellen wird CdMT durch Endosomen und Lysosomen dissoziiert und Cd^{2+} mit Metalltransportern (z.B. divalenter Metalltransporter 1; DMT1) ins Zytoplasma befördert. DMT1 ist ebenfalls in der luminalen Plasmamembran lokalisiert. Die proximalen tubulären Zellen werden entsprechend auch am deutlichsten durch Cd geschädigt. Von geschädigten Zellen wird u.a. N-acetyl- β -D-glucosamidase (NAG) in die tubuläre Flüssigkeit abgegeben. Aber auch eine direkte Wirkung des CdMT-Komplexes scheint möglich, wenngleich vermutlich die Hauptwirkung auf die proximalen Tubuli von frei vorliegenden Cadmium-Ionen ausgeht. Es kann davon ausgegangen werden, dass freie Cd-Ionen auch über andere Mechanismen, wie z.B. Ionenkanäle, in die Zelle aufgenommen werden können.

Die erhöhte Expression von KIM-1 könnte damit in Verbindung stehen, dass Cadmium auf für die Zell-/Zell-Kommunikation relevante Glykoproteine (Cadherine, i.e., Adhäsionsproteine) einwirkt (vgl. auch Prozialeck und Edwards, 2010).

KIM-1 ist ein Transmembranprotein, das üblicherweise nicht im Urin vorgefunden wird, das jedoch als sensitiver Marker einer renalen tubulären Schädigung angesehen wird (Pennemans et al., 2011).

Die beobachtete Mikroproteinurie (z.B. vermehrte Ausscheidung von β 2-Mikroglobulin) wird auf den durch Cd bedingten Verlust von Megalin und Cubilin (als Rezeptoren agierende Proteine) zurückgeführt, die die Endozytose in die tubulären Zellen vermitteln. Diese reduzierte Reabsorption von Cd kann zum Fanconi-Syndrom (Aminoacidurie, Hyperphosphaturie, Hyperkalzurie) führen und auch zu glomerulären Schädigungen mit Einschränkung der GFR. Es gibt eine Assoziation mit der Bildung von Nierensteinen, möglicherweise bedingt durch erhöhte Kalziumkonzentrationen in der Tubulärflüssigkeit und im Urin. Da auch die aktive Form von Vitamin D (1,25-Dihydroxycholecalciferol) in der Niere gebildet wird, werden verminderte Vitamin-D-Plasmakonzentrationen mit Cd-induzierten Schädigungen der Niere in Verbindung gebracht.

Als Unsicherheit in der quantitativen Bewertung gilt jedoch zu beachten:

- Es ist möglich, dass Rauchen auch unabhängig vom Cd-Gehalt im Tabakrauch zu Proteinurie führt, so dass die Cd-Gehalte im Urin nicht allein ursächlich für die Proteinurie bei Rauchern wäre (Åkesson et al., 2014; Chaumont et al., 2011)
- Bei der Reabsorption nach glomerulärer Filtration von CdMT besteht die Möglichkeit einer gegenseitigen Verdrängung von LMW-Proteinen und Albumin und CdMT, da alle diese Verbindungen eine ähnliche Affinität mit den tubulären Bindungsstellen haben. Deshalb könnte die veränderte Reabsorption möglicherweise nicht als Hinweis auf eine tubuläre Schädigung, sondern nur auf eine veränderte Ausscheidungsmenge durch physiologische Änderungen hindeuten (Akerstrom et al., 2014; Åkesson et al., 2014; Bernard, 2016)
- Stark schwankende intraindividuelle Proteinausscheidungen aus Humanbeobachtungen innerhalb kurzer Zeit (wobei die chronische Cd-Belastung als konstant anzusehen ist) geben einen Hinweis auf solche physiologischen Veränderungen, die nicht auf einer tubulären Schädigung beruhen (Åkesson et al., 2014; Bernard, 2016)
- Auch erhöhte CdU-Werte könnten durch diese gegenseitige Verdrängung mit LMW-Proteinen begründet sein (dieser mögliche Zusammenhang wird auch mit dem Terminus "reverse causation" beschrieben; Åkesson et al., 2014; Bernard, 2016)
- Weitergehend diskutiert Bernard (2016) die Möglichkeit, dass auch bei Diabetes, kardiovaskulären Erkrankungen oder bei Knochenleiden eine solche „reverse causation“ vorliegen könnte, indem solche Erkrankungen unabhängig von einer möglichen Verursachung durch Cd-Belastung zu veränderten Albumin- und LMW-Proteinausscheidungen führen
- Buser et al. (2016) diskutieren ebenfalls die Möglichkeit einer „reverse causation“, indem eine durch andere Ursachen bedingte Verminderung der GFR sekundär zu veränderter Cd-Ausscheidung und Albumin-Ausscheidung und erhöhten Cd-Blutwerten führen könne
- Zwar hat die Normalisierung der CdU-Ausscheidung über Kreatinin eine normalisierende Funktion (nach Aufkonzentration des Urins), andererseits hat sich ein Einfluss der absoluten Ausscheidungsmenge/Tag („urinary flow“) auf die Interpretation der Cd-Ausscheidungsmenge gezeigt, die bei der üblichen Expositionserfassung unberücksichtigt bleibt (Nordberg et al., 2018)
- Einige Cut-off-Werte für Biologische Indikatoren einer Nierenschädigung durch Cadmium in den einzelnen Studien sind heterogen und umstritten und erschweren die Vergleichbarkeit der Befunde. Satarug (2018) nennt in einem aktuellen Review die in der folgenden Tabelle 2 gelisteten Referenzwerte.

Zur Frage der Adversität und Kausalität der beobachteten Effekte, wie sie durch die Biomarker gezeigt werden, liegt eine Genexpressionsanalyse aus einer tierexperimentelle Studie (Fay et al., 2018) vor: In der Studie wurden Ratten über 12 Wochen (5d/w) gegenüber 0,6 mg/kg CdCl₂ exponiert (subkutane Applikation). Die Behandlung mündete in Polyurie und Proteinurie und zeigte einen signifikanten Anstieg der Biomarker KIM-1, β 2M und Cytostatin C. In der MicroRNA-Microarray-Analyse fand sich in der Cd-behandelten exponierten Gruppe unter anderem eine erhöhte Expression von miR-1949 als Hinweis auf eine Nierenschädigung. Die Ergebnisse zeigen nach den Autoren, dass die Nierenschädigung mit einer gestörten Regulation der miRNA-Expression im Rattennierenkortex verknüpft ist. Eine quantitative Aussage für kritische CdU-Konzentrationen beim Menschen kann aus der Studie nicht gewonnen werden.

Tabelle 2: Biomarker im Urin mit Cut-Off-Werten zur Beschreibung Cadmium-induzierter abnormaler Belastung (Satarug et al., 2018)

Biomarkers	Abnormal Values	Interpretations
NAG	>4 U/g creatinine	Tubular injury, mortality [94-96].
Lysozyme	>4 mg/g creatinine	Tubular injury [97].
Total protein	>100 mg/g creatinine	Glomerular dysfunction, CKD [98].
Albumin	>30 mg/g creatinine	Glomerular dysfunction, CKD [98].
β 2-MG	\geq 1000 μ g/g creatinine	Irreversible tubular dysfunction [6,99-101].
β 2-MG	\geq 300 μ g/g creatinine	Mild tubular dysfunction, rapid GFR decline [102].
β 2-MG	\geq 145 μ g/g creatinine	Increased risk of hypertension, compared with urinary β 2MG levels \leq 84.5 μ g/g creatinine [103].
α 1-MG	\geq 400 μ g/g creatinine	Mild tubular dysfunction [104,105]
α 1-MG	\geq 1500 μ g/g creatinine	Irreversible tubular dysfunction [6,104].
KIM-1	\geq 1.6 mg/g creatinine in men, \geq 2.4 mg/g creatinine in women	Kidney injury, urinary KIM-1 levels correlate with blood Cd levels [106].

NAG = N-acetyl- β -D-glucosaminidase; β 2-MG = β 2-microglobulin; α 1-MG = α 1-microglobulin; KIM-1 = Kidney injury molecule-1.

5.2.2 Glomeruläre Effekte

Eine neuere koreanische Querschnittsstudie von Eom et al. (2017) mit 1907 Personen aus der Allgemeinbevölkerung (keine berufliche Exposition gegenüber Cadmium) und mit einer durchschnittlichen Cadmiumausscheidung von 0,82 μ g/g Kreatinin (Männer) bzw. 1,36 μ g/g Kreatinin (Frauen) zeigte keine Beeinträchtigung der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate).

Auch Wallin et al. (2015) fanden keine Anzeichen auf glomeruläre Effekte in einer schwedischen Studie, in der Biomarker zu möglichen nephrotoxischen Effekten bei 109 lebenden Nierenspendern mit relativ niedriger Cadmiumbelastung der Nieren (Median: 12,9 μ g/g Feuchtgewicht) erfasst wurden.

Grau-Perez et al. (2017) untersuchten die Cadmium-Ausscheidung im Urin in Korrelation mit der Albuminausscheidung in einer repräsentativen Stichprobe der spanischen Allgemeinbevölkerung (1397 Männer und Frauen; Horteaga-Studie). Die Cadmiumausscheidung lag im Mittel bei 0,39 μ g/g Kreatinin. Das Gesamtkollektiv wurde in Tertile unterteilt (Tertil 1: CdU: \leq 0,27; Tertil 2: 0,27-0,54; Tertil 3: $>$ 0,54 μ g /g Kreatinin). Eine abnormale Albuminurie wurde bei \geq 30 mg Albumin/g Urin angenommen. Nach Bereinigung um Cotinin, Raucherstatus, Bluthochdruck, Diabetes und eGFR ergab sich eine Odds Ratio (95% CI) von 1 (1. Tertil als Referenz); 1,58 (0,83;3,02); 4,54 (2,58; 8,00), mit einem linearen signifikanten Trend $P < 0,001$ und einem signifikanten 80. gegen 20. Perzentil von 3,02 (2,02; 4,51) in Bezug auf abnormale Albuminurie. Die GFR war nicht mit CdU korreliert. Nach chronic kidney disease (CKD)-Prognose würde dies einem „moderately increased risk“ entsprechen (KDIGO, 2013). Die Autoren verweisen darauf, dass die Albuminurie sowohl aus tubulärer wie glomerulärer Quelle oder beidem stammen könne. Es liegen zudem Hinweise auf einen Einfluss von Polymorphismen für verstärkte Albuminurie vor, die jedoch keine abschließende Bewertung zulassen.

Buser et al. (2016) berichten im Rahmen der NHANES-Erhebung für die USA (2007-2012) mit 4875 Personen, und einer (geom.) mittleren Cd-Urinausscheidung von 0,22 μ g/L ebenfalls von einer signifikant korrelierten Albuminausscheidung. Die glomeruläre Filtrationsrate war invers mit der CdB-Konzentration korreliert. Dabei wurden die Bleibelastungen der Personen in unterschiedlichen Modellierungen entweder als zusätzlicher Faktor eingeschlossen oder der iso-

lierte Einfluss von Cd über Adjustierung erfasst. Es wird vermutet, dass in niedriger Expositionshöhe eine erhöhte Cadmium-Ausscheidung mit dem Urin erfolgt. Eine Hyperfiltration aufgrund einer Cadmium-bedingten Nierenschädigung wird vermutet. Eine abschließende Aussage zur Kausalität der beobachteten Effekte ist auf Basis einer Querschnittsstudie nicht möglich.

Satarug et al. (2018) beschreiben in einer Querschnittsstudie in Thailand mit 395 Personen aus der Allgemeinbevölkerung (keine berufliche Exposition gegenüber Cadmium) und mit einer durchschnittlichen Cadmiumausscheidung von 5,93 (0,05-57) µg/g Kreatinin (40,3 % mit mehr als 5,24 µg/g Kreatinin) einen signifikanten Zusammenhang (reduzierte eGFR), wenn das höchste Quartil (8,81-57,57 µg/g Kreatinin) oder das zweithöchste Quartil (2,96-8,80 µg/g Kreatinin) mit dem niedrigsten (< 0,5 µg/g Kreatinin) verglichen wurden. Allerdings war auch in der höchsten Gruppe die eGFR noch bei 79,3 mL/min/1,73 m², also im Stadium II (nur leichte Einschränkung). Zugleich wurde eine deutliche Erhöhung der β₂-Mikroglobulin-Ausscheidung (≥ 300 µg/g Kreatinin) mit der Prävalenz von CKD korreliert (p=0,001). Albuminwerte werden nicht berichtet. Die Autoren leiten daraus einen Schwellenwert für CKD (chronic kidney disease) von 0,5 µg Cd/g Kreatinin im biologischen Material ab.

Robles-Osorio et al. (2017) untersuchten mögliche frühe Anzeichen von (tubulären oder) glomerulären Schädigungen bei Cadmiumexposition in der Allgemeinbevölkerung in Mexiko und berichten in einem Leserbrief zu ihren Ergebnissen. Daten zu 90 freiwilligen Personen ohne berufliche Cd-Exposition wurden in der Studie berücksichtigt. Die Cd-Ausscheidung betrug 0,37 ± 0,41 µg/g Kreatinin; drei Personen hatten CdU-Werte von > 1 µg/g Kreatinin. Die Ergebnisse waren auch bei Nichtrauchern statistisch signifikant mit Bezug auf erhöhte Albuminausscheidung (p=0,003). Allerdings waren die absoluten Konzentrationen des Biomarkers im Urin der höher gegenüber Cd exponierten Gruppe ohne eGFR-Beeinträchtigung nicht plausibel hoch (mit 11,1 ± 18 g Albumin/g Kreatinin; vgl. Hinweise auf Adversität aus der oben dokumentierten Tabelle nach Satarug (2018) mit ebenfalls extrem hohen Werten in der niedrig exponierten Gruppe, so dass die Studie aufgrund ungenügender Berichterstattung nicht bewertet werden kann (vgl. auch Ausführungen bei tubulären Effekten).

Moody et al. (2018) untersuchten zwei Datensätze auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Cadmium-Exposition und CKD, wobei sie zur Definition mindestens ein Stadium III (KDIGO, 2013) voraussetzen, und berichten widersprüchliche Ergebnisse. Aus der sehr groß angelegten prospektiven Kohortenstudie von Thomas (2013) mit 74307 Erwachsenen ergibt sich kein entsprechender Hinweis (HR=0,97 (0,77; 1,21)), aber Biomarker wurden nicht erfasst und die Exposition gegenüber Cadmium ist auch für die meisten bekannten über die Umwelt exponierten Kollektive sehr gering (Frauen im Mittel: 13 µg/Tag; Männer: 19 µg/Tag). Eine weitere historisch-prospektive Fall-/Kontrollstudie von Sommar et al. (2013) zu „end stage renal diseases“ (ESDR), bei der Bleikonzentrationen im Blut (Erythrozyten) erfasst wurden, zeigte bei den 118 CKD-Fällen ein nicht signifikant erhöhtes Risiko gegenüber 378 angepassten Kontrollen (OR: 1,15 (0,99; 1,34)).

Shi et al. (2018) untersuchten in einer Querschnittsstudie den Einfluss unterschiedlicher Ernährungsgewohnheiten und der damit verbundenen Cadmiumbelastung auf die Häufigkeit von CKD mit der Definition des Stadium III oder höher, d.h. einer GFR von <60 mL/min/1,73m² in China. Die Cadmiumaufnahme lag im Mittel bei 26,6 µg/d (mit Quartilen: 16,7; 23,2; 29,6 und 36,9). 65,4 % der Teilnehmer lagen mit ihrer Cd-Aufnahme oberhalb des PTWI (provisional tolerable weekly intake) der EFSA von 2,5 µg/kg bw/w. Nach Adjustierung (soziodemographische Faktoren, Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes, von Cd unabhängige Einflüsse der Essgewohnheit) ergab sich noch immer eine signifikante Korrelation zur Cd-Aufnahme (1 (Referenz); 1,01 (0,69-1,48); 1,27 (0,83-1,94); 1,74 (1,08-2,80); p (trend)= 0,006). Die Albuminausscheidung wurde nicht erfasst.

Byber et al. (2016) untersuchten ebenfalls die Frage, inwieweit berufliche oder umweltbedingte Exposition gegenüber Cadmium zur chronischen Nierenerkrankung führen könne. Dabei wurde eine CKD als klinisch relevanter Nierenschaden oder eine Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter $560 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ über 3 Monate oder mehr (Grad V, Nierenversagen) definiert. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass aus den bisherigen hinreichend qualifizierten Studien keine ausreichenden Hinweise bestünden, einen entsprechenden kausalen Zusammenhang mit der Cd-Exposition anzunehmen. Es wurden dabei auch Studien mit beruflicher Cd-Exposition einbezogen und Studien zu Kollektiven, die in der Nachbarschaft hohe Cd-Belastungen hatten.

Zang et al. (2019) schätzen die weltweite Relevanz von CKD mit GFR-Einschränkung auf Stadium IV oder V (d.h. $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$) unter der Annahme einer Schwelle von $\text{CdU} = 1 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin für CKD ein. Dabei wurde eine von Ginsberg (2012) abgeschätzte Dosis-Wirkungsbeziehung zu Grunde gelegt; die angenommene Schwelle basiert auf Ergebnissen der NHANES-Erhebung 1999-2006, und die Exposition beinhaltet nur die Aufnahme von Cadmium über die Nahrung mit überwiegend JECFA-Daten für die jeweilige nationale Cadmiumaufnahme. Die sich ergebende Summe von Disability Adjusted Life Years (DALYs) ergab 1 DALY/100,000 Personen. Tubuläre Effekte wurden in dieser Auswertung nicht eingeschlossen.

Zhu et al. (2019) führten eine Querschnittsstudie im Rahmen des NHANES-Programm 2009-2012 in den USA durch, bei der die Daten zu 2926 Erwachsenen (≥ 20 Jahre Lebensalter), die eine repräsentative Probe aus 18,264,307 Personen darstellen, ausgewertet wurden. Die ACR (Albumin:Creatinin-Verhältnis, mit $\text{ACR} > 30 \text{ mg/g}$) wurde betrachtet. Teilnehmer mit CdU-Werten des dritten Quartils ($0,22\text{-}0,403 \text{ } \mu\text{g/L CdU}$) und Personen des vierten Quartils ($\geq 0,404 \text{ } \mu\text{g/L CdU}$) hatten signifikant höhere ACR im Vergleich zum ersten Quartil ($\leq 0,126 \text{ } \mu\text{g/L CdU}$), mit Dosis-Wirkungsbeziehung. Die Urin-Cadmiumkonzentration war signifikant mit dem Raucherverhalten assoziiert ($p=0,034$) und mit chronischer Nierenerkrankung (CKD; $p=0,001$). Bei den Cadmiumwerten im Blut ergab sich nach Adjustierung kein signifikanter dosisabhängiger Zusammenhang zu den ACR-Werten. Hinsichtlich Quecksilber und Blei waren keine entsprechenden Korrelationen erkennbar.

5.2.3 Tubuläre Effekte

Die Studie von Alfvén (2002, PhD-Thesis) erfasst insgesamt 265 beruflich gegenüber Cadmium exponierte Personen (darunter 64 Frauen, 201 Männer) und 799 Personen mit umweltbedingter Exposition. Das Abschneidekriterium für eine abnormale $\alpha 1$ -Mikroglobulin-Belastung betrug $800 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin für Männer und $600 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin für Frauen. Bei einer Cd-Urinausscheidung von $< 0,3 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin wurden bei 1 von 14 beruflich Exponierten (7,1%) tubuläre Proteinurie festgestellt, bzw. bei $0,3\text{-}<0,5 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin (4/30; 13%), bei $0,5\text{-}<1 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin (9/70; 13%), bei $1\text{-}<2 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin (11/62; 18%), bei $2\text{-}<3 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin (8/30; 27%), bei $3\text{-}<5 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin (16/33; 48%) und bei $\geq 5 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin (16/22 (73%). Umweltexponierte Personen wiesen schon bei kleineren Konzentrationen von Cd abnormale $\alpha 1$ -Mikroglobulin-Werte auf. Eine Odds Ratio von 2,5 wurde bei den umweltexponierten Personen bei $0,3\text{-}0,5 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin gefunden, bei beruflich gegenüber Cd exponierten Personen erst bei $2\text{-}3 \text{ } \mu\text{g/g}$ Kreatinin.

In der Metaanalyse der EFSA (2009a) wurden unter anderem 165 passende Datenpaare von Gruppenmittelwerten der Cd-Urinausscheidung und der $\beta 2$ -Mikroglobulin-Werte aus 35 verschiedenen epidemiologischen Studien berücksichtigt. Es ergaben sich leichte Unterschiede zwischen Männern und Frauen, Asiaten oder Europäern oder Amerikanern und zwischen Arbeitsplatzkollektiven und Kollektiven, die nur eine Umweltexposition gegenüber Cadmium aufwiesen. Die letztere Unterscheidung basierte jedoch auf so wenigen Datensätzen, dass keine qualifizierte Differenzierung möglich war. Für die Allgemeinbevölkerung wurde schließlich

übergreifend eine BMD5 von 4,09 µg Cd/g Kreatinin ermittelt und eine BMDL5 von ca. 3,68 µg/g Kreatinin, wenn für β₂Mikroglobulin ein Cut-Off von 300 µg/g Kreatinin als „normal/abweichend“ für Proteinurie herangezogen wurde. Mit einer „piecewise-linear“ Modellierung ergaben sich niedrigere Werte. EFSA (2009b) wählt 4 µg Cd/g Kreatinin als Ausgangsbasis und einen Extrapolationsfaktor von 3,9 (Variabilität) um 1 µg Cd/g Kreatinin als Referenzwert abzuleiten.

Eine neuere koreanische Querschnittsstudie von Eom et al. (2017) mit 1907 Personen aus der Allgemeinbevölkerung (keine berufliche Exposition gegenüber Cadmium) und mit einer durchschnittlichen Cadmiumausscheidung von 0,82 µg/g Kreatinin (Männer) bzw. 1,36 µg/g Kreatinin (Frauen) zeigte keine Beeinträchtigung der eGFR, aber signifikante Befunde hinsichtlich tubulärer Schädigungen. Wenn die Cadmium-Urinausscheidung nach Tertilen aufgeteilt wird (T1: < 0,87; T2: 0,87-1,55; T3: ≥1,55 µg/g Kreatinin) und wenn zugleich als tubuläre Schädigung definiert ist: entweder β₂-Mikroglobulin > 300 µg/g Kreatinin oder NAG > 11,5 U/g Kreatinin, dann ergibt sich in einer Modellierung, bei der nach Alter, Geschlecht, BMI, Haushaltseinkommen, Rauchverhalten, Alkoholkonsum, Bluthochdruck, Diabetes und Blutbleibelastung adjustiert wurde, folgende Entwicklung der Odds Ratio: (T1: 1 (Referenz); T2: 1,36 (0,76-2,46); T3: 2,5 (1,37-4,56)). Demnach läge der LOAEC in dieser Studie bei oder unter 1,5 µg Cd/g Kreatinin. Es ist zu beachten, dass es sich hier um ein asiatisches Kollektiv handelt, das mit leicht erhöhter Empfindlichkeit gegenüber europäischen Kollektiven assoziiert wird.

In einer chinesischen Studie mit Einwohnern einer Cadmium-belasteten Region (n= 219) im Vergleich zu einer Kontrollregion (n=123) wurden die Cadmiumaufnahme mit der Nahrung, das Rauchverhalten, die CdU-Konzentration (Kontrolle: 3,1 (0,5-10,6) µg/g Kreatinin vs. Exponierte (13,5 (3,2-43,6) µg/g Kreatinin, die Blutcadmiumkonzentration, β₂-Mikroglobulin, Albumin, NAG, NAGB (Isoenzym B), retinol binding protein (RBP) erfasst (Chen et al., 2018b). Die Biomarker waren mit adversen Effekten durch Cd assoziiert. Wegen der hohen Exposition in diesem Kollektiv (bereits Kontrollgruppe im erwarteten Effektbereich) und der Quantifizierung der Effektkorrelation im Vergleich zur Cd-Aufnahme in g/Tag wurde aus dieser Analyse keine zusätzliche Information für die Ableitung einer Effektschwelle für tubuläre Schädigungen erwartet und keine differenzierte Auswertung vorgenommen.

In Wallin et al., (2015) wurden 109 lebende Nierenspender mit relativ niedriger Cadmiumbelastung der Niere (Median: 12,9 µg/g ww) gefunden sowie signifikante Korrelationen zwischen der Cadmium-Nierenkonzentration und der Urin-Ausscheidung von RBP und zwischen der Cadmium-Konzentration in Niere, Blut und Urin und der Ausscheidung von α₁-Mikroglobulin nach Adjustierung um Störfaktoren (linearer Zusammenhang ohne offensichtlichen Schwellenwert). Diese Assoziation blieb (für CdB) auch nach Multivarianzanalyse bestehen, und auch dann, wenn sich nur auf Nichtraucher („never smokers“) bezogen wurde. Die Autoren vermuten eine Assoziation zwischen der Cadmium-Belastung und renalen Biomarkern, sehen jedoch Unsicherheiten, weil die Nierenkonzentration von Cadmium mit den anderen Biomarkern im Urin nicht eindeutig korrelierten. Außerdem war die absolute α₁-Mikroglobulin-Konzentration in den meisten Fällen zwar erhöht, jedoch im Normalbereich.

Die Autoren Wang et al (2016) untersuchten in China in der Allgemeinbevölkerung 1235 Personen (2-86,8 Jahre alt) anhand von Blut- und Urinproben. Die mittlere Cd Konzentration im Urin lag bei 0,38 µg/g Kreatinin bei erwachsenen Männern und bei 0,42 µg/g Kreatinin bei Frauen. Nach Multivarianzanalyse (adjustiert auf Alter, BMI, Blutblei, Urindichte) zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Cd-Urinkonzentration und β₂-Mikroglobulin und NAG im Urin. Bei Kindern wurde auch eine positive Assoziation zwischen CdB und Biomarkern für tubuläre Niereneffekte gefunden.

Li et al. (2016) untersuchten Niereneffekte durch Cadmium in einer Cadmium-belasteten Region von China und versuchten, Nahrungsmittelbelastungen in Reis und Boden mit CdU und

Biomarkern zu korrelieren. Sie fanden hohe CdU-Werte und ermittelten, dass NAG einen möglicherweise sensitiveren Marker für Cd-induzierte Niereneffekte als β_2 -Mikroglobulin darstellen würde. Da die Cd-Belastung relativ hoch war, können aus der Studie keine Schlussfolgerungen für Effektschwellen abgeleitet werden.

Robles-Osorio et al. (2017) untersuchten mögliche frühe Anzeichen von tubulären (oder glomerulären) Schädigungen bei Cadmiumexposition in der Allgemeinbevölkerung in Mexiko und berichten in einem Leserbrief zu ihren Ergebnissen. Daten zu 90 freiwilligen Personen ohne berufliche Cd-Exposition wurden in der Studie berücksichtigt. Die Cd-Ausscheidung betrug $0,37 \pm 0,41 \mu\text{g/g}$ Kreatinin; drei Personen hatten CdU-Werte von $> 1 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Die Ergebnisse waren auch bei Nichtrauchern statistisch signifikant mit Bezug auf erhöhte α_1 -Mikroglobulin-Ausscheidung ($p=0,002$). Allerdings waren die absoluten Konzentrationen des Biomarkers im Urin der höher gegenüber Cd exponierten Gruppe extrem niedrig (mit $7,5 \pm 7,2 \mu\text{g} \alpha_1\text{M/g}$ Kreatinin; vgl. Hinweise auf Adversität aus der oben dokumentierten Tabelle nach Satarug (2018)), so dass die Studie aufgrund ungenügender Berichterstattung nicht bewertet werden kann (vgl. auch Befunde zu glomerulären Effekten).

Chaumont et al. (2011) untersuchten 599 Arbeiter aus der Nickel-Cadmium-Batterieherstellung (mittlere Anstellungsdauer 18,8 Jahre) aus 4 Betrieben in Frankreich, Schweden und den USA. Die mittlere CdU-Ausscheidung (Median) lag bei $3,4 \mu\text{g/g}$ Kreatinin (Frankreich, Fabrik 1; $n=251$), $1,13 \mu\text{g/g}$ Kreatinin (Frankreich, Fabrik 2; $n=221$), $0,81 \mu\text{g/g}$ Kreatinin (Schweden; $n=111$), und $0,98 \mu\text{g/g}$ Kreatinin (USA; $n=16$). Für das Gesamtkollektiv lag die CdU-Ausscheidung im Median bei $1,82 \mu\text{g/g}$ Kreatinin mit einer Interquartilsspanne von $0,75$ (Median unteres Quartil) bis $4,11$ (Median, oberstes Quartil). Nach Adjustierung um Kovariable (Geschlecht, Alter, Harnausscheidungsmenge, Rauchen) wurden die Konzentration von RBP und β_2 Mikroglobulin in einer Benchmarkanalyse ausgewertet. Als Vergleichsgruppe dienten Arbeiter mit CdU-Werten von $< 1 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Es ergab sich ein signifikanter Zusammenhang ab $6-10 \mu\text{g/g}$ Kreatinin für RBPU (Retinol binding protein) und ab $>10 \mu\text{g/g}$ Kreatinin für $\beta_2\text{M}$. Die BMD5/BMDL5 für abnormale Biomarkerausscheidungen wurden mit $5,1/3,0 \text{ Cd/g}$ Kreatinin (RBPU) bzw. $9,6/5,9 \text{ Cd/g}$ Kreatinin ($\beta_2\text{M}$) abgeschätzt. Wenn Raucher ausgeklammert wurden (ever smokers), ergaben sich BMD5/BMDL5-Werte von $12,6/6,6 \text{ Cd/g}$ Kreatinin (RBPU) bzw. $12,2/5,5 \text{ Cd/g}$ Kreatinin ($\beta_2\text{M}$), während sie bei Personen, die irgendwann in ihrem Berufsleben geraucht hatten („ever smokers“) bei von $6,2/4,9 \text{ Cd/g}$ Kreatinin (RBPU) bzw. $4,3/3,5 \text{ Cd/g}$ Kreatinin ($\beta_2\text{M}$) lagen. Die Autoren schätzen auf dieser Basis die BMDL5 (CdU) für Proteinurie durch berufliche Cadmiumexposition auf $5,5-6,6 \mu\text{g/g}$ Kreatinin. Verglichen mit den ausgewiesenen BMD/BMDL-Werten lag die Cd-Belastung in allen vier Kollektiven sehr niedrig mit sehr wenigen Exponierten im Bereich der oberen Quartile (keine genaueren Zahlen dokumentiert). Auch die Überschreitung der Cut-off Werte für abnormale Proteinurie (RBP: $285 \mu\text{g/g}$ Kreatinin; $\beta_2\text{M}$: $295 \mu\text{g/g}$ Kreatinin) wurden nur in wenigen Fällen überschritten (bei „never smokers“: $n=12$ (RBP) bzw. $n=8$ ($\beta_2\text{M}$), keine genaueren Zahlen dokumentiert).

180 Personen, die in der Nachbarschaft zu einer Zinkschmelze in Südwestengland lebten, wurden auf Hinweise auf Proteinurie in Korrelation zur Cadmiumausscheidung und zur Cd-Luftkonzentration untersucht (Thomas (2013)). Die mittlere CdU-Konzentration lag bei $0,22 \mu\text{g/g}$ Kreatinin, 3% der Personen wiesen mehr als $1 \mu\text{g/g}$ Kreatinin aus. Die CdU-Konzentrationen korrelierten signifikant mit der Luftkonzentration ($p=0,04$), die in den höchsten Belastungsgebieten bei $> 6 \text{ ng/m}^3$ lag. Ferner wurde eine signifikante Korrelation zwischen CdU und NAG im Urin über dem Cut-Off-Wert gefunden ($n=17$ Personen). Die Odds Ratio war nichtsignifikant erhöht mit $2,64$ (95%-CI: $0,7-9,97$) bei CdU-Konzentrationen zwischen $0,3$ und $0,5 \mu\text{g/g}$ Kreatinin und mit $3,64$ (95%-CI: $0,98-13,5$), mit signifikanter Wahrscheinlichkeit für einen Trend ($p=0,045$). Dieser Trend änderte sich nicht, wenn (ehemalige oder/und gegenwärtige)

Raucher ausgeklammert wurden, wobei die Anzahl der Fälle dann sehr gering wurde. Bei weiblichen Personen wurde auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen CdU und α_1 M festgestellt ($p=0,03$).

Woo et al., (2015) führten eine Meta-Analyse mit 12 Studien durch, die als Biomarker für eine tubuläre Nierenschädigung β_2 -Mikroglobulin wählten, und mit 11 Studien, die als Biomarker NAG wählten. Bei den ausgewerteten Studien sind auch drei (β_2 M) bzw. drei (NAG), deren Expositionsdaten sich auf beruflich exponierte Kollektive beziehen. Die BMD5 und BMDL10 wurden berechnet. Es wurde demonstriert, welchen Einfluss der gewählte cut-off für den jeweiligen Parameter auf das Ergebnis hat (ab wann der Effekt als advers gewertet wird). Die BMDL5 für β_2 -Mikroglobulin in einem „Hybrid-Modell“ lag bei 3,13 $\mu\text{g Cd/g Kreatinin}$. Wenn ein cut-off von 162,6-400 $\mu\text{g } \beta_2\text{M/g Kreatinin}$ genommen wurde, lag die BMDL5 bei 1,92 $\mu\text{g Cd/g Kreatinin}$. Die BMDL5 für NAG in einem „Hybrid-Modell“ lag bei 2,24 $\mu\text{g Cd/g Kreatinin}$. Zu den beruflichen Kollektiven wurde in den jeweiligen Originalstudien folgende BMD10/BMDL10 ausgewiesen: Auf der Basis von β_2 M: 4,58-5,2/ 3,37-3,8 $\mu\text{g/g Kreatinin}$, auf der Basis von NAG: 2,92-5,5/2,13-4,1 U/g Kreatinin.

5.2.4 Sonstige Effekte

Chen et al. (2018a) untersuchten bei einer kleinen Gruppe (Allgemeinbevölkerung, $n= 133$) in China, einen möglichen Zusammenhang zwischen der Serum-Vitamin D Konzentration (Serum-25(H)D), der Cadmiumexposition und tubulärer Dysfunktion. Es wurden erhoben: CdU, CdB, β_2 M, RBP und Serum-25(H)D. Es ergaben sich keine Hinweise auf einen adversen Zusammenhang, weder bei hoher noch bei niedriger Cadmium-Belastung. Hohe Vitamin D-Konzentrationen im Blut scheinen sich eher protektiv gegenüber Cd-induzierbaren tubulären Effekten wirken zu können.

Eine Meta-Analyse zum möglichen Zusammenhang zwischen Cadmium-Exposition und dem Risiko für Nierensteine von Guo et al. (2018) ergibt eine statistisch signifikante Assoziation, jedoch nur bei beruflich exponierten Kollektiven. Entsprechende Hinweise auf ein erhöhtes Risiko bei der Allgemeinbevölkerung waren vorhanden, jedoch nicht signifikant. Es wurden 4 berufliche Studien in die Meta-Analyse einbezogen mit einer resultierenden Odds Ratio von 1,56 (95% CI: 1,13-2,14). Bei der kleinen Datenbasis sind nach Meinung der Autoren zusätzliche qualifizierte Arbeitsplatzstudien für eine abschließende Bewertung hilfreich. Soweit aus den hier berücksichtigten Studien Angaben zur beruflichen Cadmiumexposition vorliegen, verweisen diese auf erhöhte CdU-Ausscheidungen (3,7-9,75 $\mu\text{g/g Kreatinin}$ im Mittelwert der jeweiligen Studie). Eine der statistisch nicht signifikanten Assoziationen zwischen Cd-Belastung und Nierensteinen wird in einer umfangreichen prospektiven Kohortenstudie (Allgemeinbevölkerung) berichtet (Thomas, 2013), die in der Meta-Analyse einbezogen ist.

Rana et al. (2018) untersuchten vergleichend die Wirkung von 10 mg/kg Cadmiumsulfid-Nanopartikeln im Vergleich zu Cadmiumsulfid-Mikropartikeln in einer tierexperimentellen Studie mit männlichen Wistar-Ratten mittels Schlundsondenapplikation für 45 Tage (alle zwei Tage). Die Nierenkonzentration in den beiden Exponiertengruppen war ähnlich (0,37 $\mu\text{g/g Gewebe}$ für Mikropartikel, 0,267 $\mu\text{g/g}$ für Nanopartikel) und signifikant unterschiedlich von der Kontrolle (0,14 $\mu\text{g/g}$). Jeweils etwas divergierende histologische Veränderungen in der Niere wurden sowohl bei Nano- wie bei Mikropartikeln vorgefunden. Metallothioneinkomplex, Lipidperoxidation und H_2O_2 -Konzentration waren bei Nanopartikelexposition signifikant gegenüber der Mikropartikel-exponierten Gruppe (und der Kontrolle) erhöht. Die Autoren schlussfolgern eine höhere nephrotoxische Wirkstärke bei Nanopartikeln als bei den größeren CdS-Partikeln: „Comparison of observations between CdS and CdSNPs treated rats shows that they can induce greater amount of metallothionein even at a low bioaccumulation. Their ability to generate ROS is higher than CdS. They can induce oxidative stress and cause much severe morphological and functional changes in kidney. Thus, toxicity associated with nanoparticles of Cd is different

from the bulk cadmium.” Die Relevanz dieser Differenzierung für die jeweilige Dosis-Wirkungsbeziehung ist bei nur einer getesteten Dosis unklar.

Akesson et al. (2014) berichten in einer Zusammenschau von zahlreichen Studien (1 berufliches Kollektiv, mehrere Untersuchungen mit Umweltexposition gegenüber Cadmium), bei denen Osteoporose in Zusammenhang mit Cadmium-Exposition assoziiert wird. Die Autoren halten die Daten quantitativ für relevanter (niedrigere Effektkonzentration als CdU) als die nephrotischen (tubulären) Niereneffekte, bei denen im Niedrigkonzentrationsbereich ($< 4 \mu\text{g/g}$ Kreatinin) mehr Unsicherheiten in der Adversität bestehen würden. Die Effekte auf die Knochen werden (möglicherweise als direkte Wirkung von Cadmium auf die Knochenmineralisierung) bei CdU-Werten bereits von $0,5\text{-}2 \mu\text{g/g}$ Kreatinin berichtet.

James und Meliker (2013) berichten ebenfalls in einer Review-Arbeit (Meta-Analyse zu Knocheneffekten) auf Basis von 7 Querschnittsstudien von einer gepoolten Odds Ratio von 2,22 (95%-CI: 1,16-4,28; höchste gegenüber niedrigste Cd-Expositionskategorie). Bei Frauen über 50 war die OR 1,82 (95%-CI: 1,63-2,02). Ein CdU-abhängiger positiver Wirkungszusammenhang wird auf Basis von 6 Studien angenommen und ist oberhalb von $0,5 \mu\text{g/g}$ Kreatinin festzustellen. Die Studie enthält auch Daten zu einem beruflich exponierten Kollektiv (Nawrot et al., 2010). Die in der Metaanalyse vorgefundene Dosis-Wirkungskorrelation ist in James und Meliker (2013) berichtet.

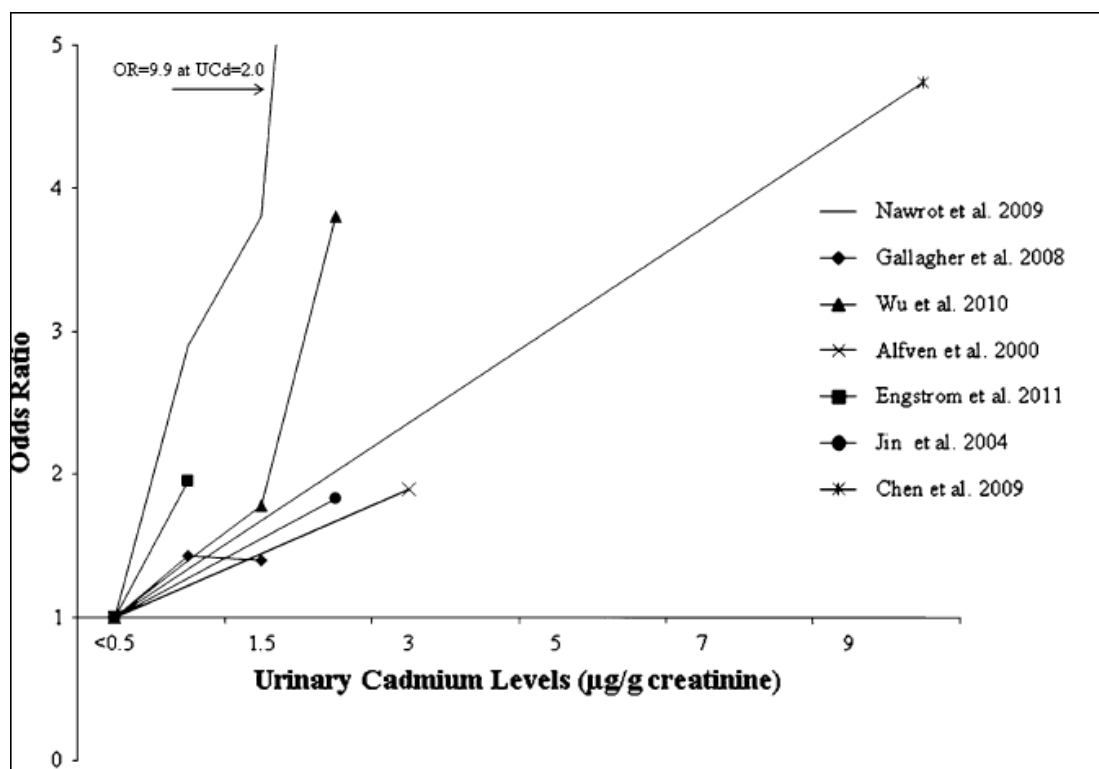


Abbildung 2: Dosis-Wirkungsbeziehungen für Knocheneffekte in Korrelation mit CdU (ein Berufskollektiv (Nawrot), die anderen Studien beziehen sich auf die Allgemeinbevölkerung) (James und Meliker, 2013)

Li et al. (2019a) untersuchten Veränderungen in den Urinausscheidungen von schwangeren Frauen in Abhängigkeit von ihrer durch Umweltbelastungen induzierten Cadmiumbelastung. Urinproben von 246 schwangeren Frauen wurden im ersten Trimester der Schwangerschaft gesammelt. Mit Cadmiumexposition in Verbindung stehende Biomarker wurden durch eine Korrelationsanalyse (Cd-Tertile: niedrig: $0,3\pm 0,1 \mu\text{g/g}$ Kreatinin; hoch: $1,1\pm 0,5 \mu\text{g/g}$ Kreatinin)

erfasst. Fünf Biomarker mit signifikanten Unterschieden zwischen den Tertilen (hoch vs. niedrig) wurden identifiziert (L-Zystein ($p < 0,01$), L-Tyrosin ($p < 0,01$), Dityrosin ($p < 0,01$), Histamin ($p < 0,05$) und Harnsäure ($p < 0,05$)), welche alle mit oxidativem Stress und mit Nephrotoxizität verknüpft werden. Direkte Beeinträchtigungen der Nierenfunktion wurden jedoch nicht untersucht. Kovarianzen durch die Ernährung können nicht ausgeschlossen werden. Es wurden weitere metabolische Veränderungen im Urin festgestellt, die jedoch noch nicht ausgewertet wurden. Die sich ergebenden Varianzen im zweiten und dritten Trimester wurden noch nicht analysiert und die biologische Bedeutung der erfassten Veränderungen in den genannten Biomarkern erfordert weitere Prüfung.

Nawrot et al. (2010) berichten von einer Untersuchung zu 83 männlichen Personen, die beruflich gegenüber Cadmium in einer Heizungsfirma (Lötarbeiten mit Cd-haltigem Lot) gearbeitet hatten (Alter: 24 bis 64 Jahre). Die CdU-Belastung lag im geometrischen Mittelwert bei 1,02 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin (Tertile: low ($< 0,51 \mu\text{g/g}$ Kreatinin, $n = 27$); medium ($0,51-1,88 \mu\text{g/g}$, $n=27$); high ($\geq 1,88 \mu\text{g/g}$, $n=29$)). Die Exposition gegenüber Cadmium wurde mit Osteoporose assoziiert und mit erhöhter Kalziumausscheidung im Urin. Im Vergleich zum unteren Tertil war nach Adjustierung um Kovariable (Alter, BMI und gegenwärtiges Rauchen) im mittleren bzw. hohen Tertil das Risiko für Osteoporose 4,8 bzw. 9,9-fach erhöht. Die Kalziumausscheidung korrelierte ebenfalls mit CdU ($p=0,044$). Tubuläre Niereneffekte mit $\beta 2\text{M}$ ($> 300 \mu\text{g/g}$ Kreatinin) waren in dem Kollektiv nur in wenigen Fällen erkennbar. Angesichts der erhöhten Kalziumausscheidung assoziieren die Autoren den Effekt mit einer direkten Wirkung auf die Knochen, unabhängig von der Nierentoxizität. Bei dieser Studie handelt es sich um die einzige uns bekannte Arbeit (berichtet auch in Åkesson et al., 2014), bei der ein berufliches Kollektiv auf Knocheneffekte untersucht wurde.

Wallin et al. (2016) werteten Daten zu 936 Männern einer schwedischen Kohorte mit Osteoporose bedingten Knochenbrüchen aus (MrOS-Studie). Zum Auswertungszeitpunkt handelte es sich dabei um 70- bis 81-jährige Personen. Die CdU-Konzentration wurde erhoben und nach Quartilen unterteilt mit Quartil 1 als Kontrolle (Q1: CdU = 0,14 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin ($0,01-0,17$); $n=229$). Im höchsten Quartil (Q4: CdU = 0,67 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin ($0,37-6,98$); $n=239$) lag die mittlere Cd-Ausscheidung noch unter 1 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin, in zweithöchsten Quartil lag die Cd-Ausscheidung unter 0,36 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin (Q3: CdU = 0,31 $\mu\text{g/g}$ Kreatinin ($0,26-0,36$); $n=230$). Die Knochenmineralisierung („bone mineral density“ wurde für verschiedene Skelettbereiche erfasst. Nach Adjustierung um Alter, BMI, Rauchen und körperliche Aktivität wurden hochsignifikante Cd-konzentrationskorrelierte Abnahmen der Knochenmineralisierung in allen Knochen gefunden, überwiegend bereits im Vergleich zwischen Q1 und Q3, jedoch durchgängig zwischen Q1 und Q4. Die Autoren präsentieren zudem einleitend eine Übersicht mit weiteren Studien, bei denen überwiegend ebenfalls bei niedriger CdU-Ausscheidung (Umweltexposition) gefunden wurden (hier nicht ausgewertet).

Elbeialy et al. (2018) berichten in einem Abstract von einer Auswertung der Knochenmineralisierungsdaten bei 100 Personen in einem ägyptischen Krankenhaus, unterteilt in aktive Raucher, passive Raucher und Nichtraucher. Die Autoren finden eine signifikante Korrelation von Mineralisierungsdichte zu CdU und CdB. Die berichtete Einheit für Serum- und Urinkonzentration [$\mu\text{g/l}$ für CdU und CdB] scheint jedoch nicht zuzutreffen, so dass eine quantitative Interpretation dieser Abstract-Publikation nicht möglich ist.

5.3 Neurotoxizität

In Review-Arbeiten (Branca et al., 2018; Sheykhansari et al., 2018) wird auf die unzureichende quantitative Charakterisierung der Neurotoxizität von Cadmium aufmerksam gemacht. Danach liegen zahlreiche neuere tierexperimentelle Studien und epidemiologische Daten vor, die einen

Zusammenhang zwischen neurologischen Erkrankungen und Cadmium-Exposition nahelegen, darunter auch verschiedene Arbeiten, die die berufliche Exposition betreffen. Polyneuropathie, kognitive Parameter, Hyposmie oder Anosmie werden mit beruflicher Exposition gegenüber Cadmium assoziiert. Aber auch Alzheimer-Erkrankung und Parkinson-Erkrankung sowie multiple Sklerose werden mit Cadmium-Exposition (Umweltexpositionsbereich) in Verbindung gebracht. Kinder scheinen wegen der unzureichend entwickelten Bluthirnschranke besonders gefährdet. Die pränatale oder frühkindliche Exposition kann nach einer prospektiven Kohortenstudie mit Kindern aus Bangladesch bereits bei CdU-Konzentrationen von 0,3-2,6 µg/L zu kognitiven Defiziten im Alter von 10 Jahren führen (Gustin et al., 2018). Ein eindeutiger NOAEC für berufliche Kollektive kann derzeit nicht ausgewiesen werden (weder als CdU-Wert noch als Luftkonzentration).

5.4 Andere Endpunkte

Es liegen mehrere Studien vor, die nahelegen, dass auch andere gesundheitsrelevante Toxizitätseindpunkte (außer Nephrotoxizität, knochenschädigende Wirkung, Respirationstoxizität, Neurotoxizität, kanzerogene Wirkung, Reproduktionstoxizität) im Zusammenhang mit Cadmiumexposition zu diskutieren sind. Einzelne dieser Effekte können mit Wirkprinzipien zusammenhängen, die bereits für die oben genannten Endpunkte maßgeblich sind. Quantitative Daten reichen nicht für eine Berücksichtigung bei der Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwerts aus. Auf einzelne neuere Studien und Reviews wird verwiesen:

- Bluthochdruck und kardiovaskuläre Erkrankungen (Caciari et al., 2013; Shi et al., 2019; Tellez-Plaza et al., 2013)
- Noduläre rheumatische Arthritis (Murphy et al., 2019)
- Andere Immuntoxizität (Tierexperimentelle Daten; Turley et al., 2019)
- Schilddrüseneffekte (Buha et al., 2018)
- Parodontitis (Browar et al., 2018).

5.5 Reproduktionstoxizität

Eine Übersicht auf zurückliegendem Sachstand liefern Thompson und Bannigan (2008). Neuere Arbeiten betätigen Hinweise auf entsprechende Effekte in niedriger Dosis. Entsprechende Übersichtsarbeiten wurden von Kumar und Sharma (2019) und Geng und Wang (2019) und Jakobo-Estrada et al. (2017) vorgestellt. Diese Arbeiten gehen übereinstimmend von einem reproduktionstoxischen Potenzial von Cadmium bereits bei niedriger Expositionshöhe aus. Zusammenfassende Ergebnisse werden in Abschnitt 9.1.4 aufgegriffen.

5.5.1 Männliche Fertilität

Qualifizierte Humandaten, die auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität nach Exposition bei relevanter Expositionshöhe nach Inhalation oder bei oraler Aufnahme gegenüber Cadmium hinweisen, wurden nicht gefunden.

De Angelis et al. (2017) berichten in einem Review von bewertungsrelevanten Effekten auf die männliche Fertilität im Tierexperiment bei niedrigen Konzentrationen, wobei die Beobachtungen widersprüchlich seien, so dass die Autoren für entsprechende ergänzende Humanstudien plädieren.

Skolarczyk et al. (2018) berichten mechanistische Zusammenhänge, epidemiologische Hinweise und tierexperimentelle Daten, die Anhaltspunkte für Beeinträchtigungen der männlichen

Fertilität nach Cadmium-Exposition liefern. Quantitative Angaben beziehen sich jedoch nur auf hohe Exposition und/oder unübliche Applikationsformen (z.B. intraperitoneale Verabreichung) und sind im vorliegenden Zusammenhang nicht bewertungsrelevant.

Wang et al. (2017) exponierten männliche C57BL/6 Mäuse oral (vermutlich per Schlundsonde) für 5 Wochen gegenüber einer täglichen Dosis von 3 mg CdCl₂ /kg Körpergewicht/ Tag. Spermienmotilität, Überlebensfähigkeit und Acrosom-Reaktion waren beeinträchtigt. Bei parallelen in vitro-Experimenten (0, 10, 50, 250 µM) mit Mäuse-Spermatozoa zeigten sich gleichartige Effekte sowie reduzierte Expressionslevel für das Ca²⁺-Kanal-Protein („CatSper-Kanäle“; diese Ionenkanäle findet man ausschließlich in der Membran des Spermischwanzes. Es handelt sich um porenbildende Proteine, die in der Zellmembran als Schleusen für Ionen fungieren. Progesteron öffnet die CatSper-Kanäle). Die postulierten Zusammenhänge bedürfen der qualitativen und quantitativen Bestätigung.

Cupertino et al. (2017) applizierten zwischen 0,67 und 1,1 mg Cd/kg als Cadmiumchlorid einmalig intraperitoneal an männliche Wistar-Ratten. Sie fanden eine dosisabhängige Akkumulation von Cadmium in den Tests, inflammatorische Infiltrate und eine Disorganisation des Samenkanalepithels. Die Keimzellen wurden massiv geschädigt mit DNA-Oxidation und –Fragmentierung. Testosteronkonzentrationen und die Konzentrationen des Peptidhormon Adiponektin wurden in relevantem Umfang verändert. Die beobachtete Störung in der Steroidogenese werden in einem möglichen Zusammenhang mit der veränderten Adiponektinproduktion gesehen.

5.5.2 Weibliche Fertilität

Aktuelle Übersichtsarbeiten zu reproduktionstoxischen Wirkungen (Präeklampsie, Fertilitätseffekte, Plazentaveränderungen, Verschiebungen in Menarche und Menopause) einer Cadmiumexposition und zu vermuteten Wirkmechanismen liefern Kumar und Sharma (2019) und Geng und Wang (2019) und Jakobo-Estrada et al. (2017).

5.5.2.1 Tierexperimentelle Daten

Zhu et al. (2018) exponierten weibliche ICR Mäuse (n=30) über das Trinkwasser mit 32 mg Cd/ Liter (6% der LD₅₀) als Cadmiumchlorid für 35 Tage. Die Dosierung wurde auf Basis von vorgefundenen Umweltkontaminationskonzentrationen gewählt. Die Anzahl ovulierter Oozyten war in der Exponiertengruppe signifikant reduziert (p<0,05). Die Oozytenreifung war beeinträchtigt (p<0,01; diese Beobachtung wurde auch in vitro bestätigt). Bei befruchteten Eiern war die Embryoentwicklung nach 1-5 Tagen Exposition beeinträchtigt (kleinere Blastozysten; vermehrt Embryonaltod und Fragmentierung). Auch diese Beobachtung bestätigte sich in parallelen in vitro-Untersuchungen. Cadmium veränderte die Spindelmorphologie und die Actin-Akkumulation und –Verteilung. Die Mitochondrienverteilung in den Oozyten wurde verändert. Es wurden Histonmodifikationen in MII-Oozyten mit relevanter Funktion bei der Reifung der Oozyten gefunden.

Zhang et al. (2019) verwenden Cadmiumchlorid als Modellsubstanz im Tierexperiment, um Präeklampsie bei niedriger Expositionshöhe bei trächtigen Ratten zu induzieren. Cadmiumchlorid zeigte bei intraperitonealer Verabreichung von 0,125 mg/kg x d vom 9. bis 14. Trächtigkeitstag die deutlichsten Effekte (Präeklampsie, Bluthochdruck, Nephrotoxizität und Entzündungen in der Plazenta).

5.5.2.2 Humandaten

Pollack et al. (2014) führten einen „systematic review“ zur reproduktiven Gesundheit von Frauen auf Basis epidemiologischer Studien durch. Es ergaben sich zahlreiche Hinweise auf

Basis der vorliegenden Studien auf mögliche Zusammenhänge zwischen Cadmiumbelastung und Menarche, Fertilität, Dauer bis zu einer erfolgreichen Schwangerschaft, Aborte während der Schwangerschaft, Präeklampsie, Endometriose, Uterusmyome und Menopause. Die Ergebnisse sind jedoch zu unsicher, um abschließende Schlussfolgerungen zu ziehen und können nicht für eine quantitative Bewertung herangezogen werden. Die Autoren sehen einen kausalen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck in der Schwangerschaft (Schwangerschaftspräeklampsie) und Cadmiumexposition als wahrscheinlich an, wobei diese Schlussfolgerung insofern als unsicher eingeordnet wird, als nur Querschnittsstudien als Basis vorlagen.

Rosen et al. (2018) bestätigen eine starke Assoziation zwischen Cadmiumexposition und Präeklampsie in einem neuerlichen Review: „There were an insufficient number of investigations on most chemicals to draw definitive conclusions, but strong evidence existed for an association between preeclampsia and cadmium (Cd)“.

5.5.2.3 Präeklampsie und Geburtsgewicht

Wang et al. (2018a) führten eine Fall-Kontroll-Studie mit 51 Fällen (gegenüber 51 Frauen mit normal verlaufenden Schwangerschaften) zur Frage eines Zusammenhangs zwischen Cadmiumbelastung und Präeklampsie durch. Raucherinnen wurden von der Studie ausgeschlossen. Die mittlere Cadmiumblutkonzentration lag bei 1,21 µg/L (Median), mit einer Interquartilsbreite von 0,76-1,84 µg/L bei den Frauen mit Präeklampsie und bei 1,09 µg/L (0,72-1,31 µg/L) bei den Frauen mit normal verlaufender Schwangerschaft (p=0,033). Diese Cadmiumblutbelastung ist zwar ähnlich im Vergleich zu Werten, wie sie in Taiwan vorgefunden werden, jedoch deutlich höher als etwa in Schweden. Bei normal verlaufenden Schwangerschaften war die Cadmiumkonzentration im Blut in 17,6 % hoch (>1,36 µg/L), während in der Präeklampsie-Gruppe die Cadmiumkonzentration in 49% der Fälle über 1,36 µg/L lag. Die Plazentacadmiumkonzentrationen unterschieden sich mit 4,28 (3,06-5,71) µg/kg Feuchtgewicht (Fälle) gegenüber 3,61 (2,19-4,37) µg/kg Feuchtgewicht (Kontrolle; P=0,019). Nach Adjustierung um den vorschwangerschaftlichen BMI, maternales Alter, Parität, Schwangerschaftsstadium bei Probenahme, maternale Kalzium- und Magnesiumkonzentration lag die Odds Ratio (OR) beim höchsten Tertil (Cd_B ≥ 1,36 µg/L) im Vergleich zum niedrigsten Tertil (Cd_B < 0,93 µg/L) bei 7,81 (95%-CI: 1,64-37,26). Im Nabelschnurblut wurde keine Differenz in der Cadmiumkonzentration festgestellt. In der Präeklampsie-Gruppe wurde eine signifikante Korrelation zwischen stark herabgesetztem Geburtsgewicht (Fetal Growth Restriction) und Cadmiumstatus beobachtet (vgl. Abschnitt 9.1.4).

Bommarito et al., (2019) konnten keinen Einfluss der Cadmiumbelastung auf das Präeklampsiegeschehen bei Exposition von schwangeren Frauen mit cadmiumbelasteter Nahrung finden. 214 von 383 untersuchten Frauen wiesen Cadmiumkonzentrationen über der Nachweisgrenze von 0,06 µg/L CdU auf, die Belastung in der Präeklampsiegruppe lag bei 0,09 µg/L (CdU im Median) bzw. in der Gruppe ohne Präeklampsie bei 0,08 µg/L. Demnach war möglicherweise die absolute Cd-Belastung in dem Kollektiv zu niedrig, um entsprechende Effekte zu zeigen. Allerdings war bereits bei dieser Cadmiumbelastung der plazentale Wachstumsfaktor (PIGF) signifikant in Korrelation zur Cd-Belastung reduziert -6,99% (95%-CI: - 13,1, - 0,47), p=0,04. Ferner ist zu bedenken, dass es sich bei dem ausgewählten Kollektiv um eine Gruppe von Frauen mit Frühgeburten handelte (Preterm Birth Study; LIFECODES) und dass Cadmium nicht mit erhöhter Frühgeburtsrate in Verbindung gebracht wird.

Liu et al., (2019) untersuchten 1274 Frauen (eingeschlossen seit 1998) der Bostoner Geburtenkohorte unter anderem hinsichtlich der Cadmium-Konzentration in Erythrozyten im Zeitraum zwischen 24 und 72 Stunden nach der Geburt. Die Präeklampsie-Diagnose basiert auf Krankenakten. Es wurde ein Zusammenhang zwischen Präeklampsie und Cadmium in Erythrozyten mit einer Signifikanz von 0,009 über die Expositionsquintile gefunden. Wenn die Cadmium-

Belastung, die als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben ist, um den Wert der Standardabweichung erhöht wird (68 % aller Cadmium-Belastungswerte liegen in dem Bereich von Mittelwert plus einer Standardabweichung), erhöht sich das Präeklampsie-Risiko um 15 % (statistisch nicht signifikant (PR=1,15; 95%-CI: 0,98-1,36)). Es gab keinen Hinweis auf einen Einfluss des Raucherverhaltens. Ein reduziertes Geburtsgewicht ist in dem Kollektiv hochsignifikant mit Präeklampsie verbunden (2,4 kg (95%-CI 1,5; 3,17) statt 3,12 kg (2,67; 3,51), $p < 0,001$).

5.5.2.4 Menarche und Menopause

Chen et al. (2017) führten eine retrospektive epidemiologische Studie in China mit Frauen bei erhöhter Cd-Umweltbelastung ($n=292$) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit niedriger Cd-Belastung ($n=137$) durch. Die Menarche trat bei hoher Cd-Umweltbelastung im Mittel deutlich früher ein als in der Kontrollregion ($p < 0,01$). Eine logistische Regressionsrechnung zeigte eine Odds Ratio für das Auftreten der Menarche vor dem Alter von 13 Jahren in Abhängigkeit der Cd-Belastung von 3,7 (95%-CI: 1,5-9,7; hochbelasteter Bereich) und von 1,3 (95%-CI: 0,7-2,6; mäßig belasteter Bereich) im Vergleich zur Kontrolle. Die Menopause schien nicht beeinträchtigt. Die Belastungswerte wurden über die Nahrungs-Cadmiumbelastung, nicht CdU, beschrieben. Die Autoren geben an, dass aus tierexperimentellen Studien ein Einfluss von Cadmium auf Menarche und Menopause bekannt sei.

5.5.3 Entwicklungstoxizität

5.5.3.1 Tierexperimentelle Studien

Zur entwicklungstoxischen Wirkung auf die männliche Fertilität liegen nur tierexperimentelle Daten vor. Tian et al. (2018) exponierten weibliche Sprague-Dawley Ratten über Schlundsonde während der Trächtigkeit und Laktation gegenüber 1 mg/kg oder 5 mg/kg Cadmium als Cadmiumchlorid (1/90tel und 1/18tel der LD_{50}). Das Testes-Gewicht der F1-männlichen Nachkommen mit maternaler Cadmiumexposition war ebenso wie die Steroidhormonkonzentrationen reduziert. Die Entwicklung der Leydigzellen wurde beeinträchtigt, unter anderem mit hoher Expression von Steroid-5 α -Reduktase.

Tierexperimentelle Studien mit inhalativer Exposition von Mäusen gegenüber Cd-Nanopartikeln (Blum et al., 2015; Blum et al., 2012) als CdO (230 $\mu\text{g CdO}/\text{m}^3$) zeigten eine Reduktion der Implantationsrate um 23%, verzögerte maternale Gewichtszunahme, verändertes Plazentagewicht und reduzierte Fetalgröße sowie reduzierten postnatales Wachstum. Die neonatale Nierenfunktion war gestört, wie sich unter anderem an erhöhter KIM-1 Biomarkerkonzentration zeigen ließ. Auch die Muttertiere wiesen erhöhte KIM-1-Werte auf. Histologische Untersuchungen zeigten proximale tubuläre pathologische Effekte im Muttertier am Trächtigkeitstag 10,5. Die Autoren vergleichen die resultierenden Cadmium-Organkonzentrationen mit denen des Menschen bei Exposition in Höhe des Arbeitsplatzgrenzwerts und schlussfolgerten eine ähnliche oder niedrigere Expositionshöhe/ Effektkonzentration im Tierexperiment: „Based on tidal volume, a human worker could (potentially) inhale $\sim 14 \mu\text{g CdO}/\text{day}$ at the highest permissible level. In comparison, mice exposed daily to 230 $\mu\text{g CdO}/\text{m}^3$ were expected to receive $\sim 1 \mu\text{g CdO}/\text{day}$.“ Die zugleich beobachtete maternale Körpergewichtszunahme war zwar in der Expositionsgruppe signifikant verzögert, jedoch nicht mit zunehmender Expositionsdauer relativ zur Kontrollgruppe oder zu einer gering exponierten weiteren Studiengruppe reduziert. Angesichts des spezifischen MoA für die fetalen Effekte ist ein unspezifischer Hochdosiseffekt nicht plausibel.

Xiong et al. (2020) berichten eine Studie mit Mäusen, die gegenüber 150 mg/L Cadmiumchlorid im Trinkwasser in verschiedenen Phasen der Trächtigkeit exponiert waren, dass Cadmiumexposition in der *späten* Trächtigkeit (GD 13-17) zu reduziertem fetalen Wachstum (Länge, Gewicht) geführt habe ($n=9-11$ in Kontrolle und in 3 Expositionsgruppen). Die Häufigkeit von

fetalen Wachstumsverzögerung (FGR) war signifikant erhöht (ca. 15% in Kontrollgruppe, ca. 75% in Exponiertengruppe; Ablesegenauigkeit aus Graphik). Als FGR wird von den Autoren bezeichnet, wenn das Fetengewicht unterhalb des 10-Perzentils des Normalgewichts bei gleichem intrauterinen Alter beträgt. Die Plazentaentwicklung und die plazentale Progesteronsynthese war in der späten Trächtigkeitsphase der Muttertiere gestört.

McCall et al. (2018) berichten in einer Zusammenfassung einer Präsentation von veränderten Suppressor-T-Zellen in der Milz nach chronischer niedriger Exposition von Mäusen gegenüber Cadmium *in utero*. Die Genexpressionsanalyse zeigte bei männlichen und weiblichen Nachkommen differenzierte Veränderungen in den Milz-T(reg)-Zellen.

5.5.3.2 Humandaten (Anthropometrie)

Kippler et al. (2012a; 2012b) führten eine prospektive Kohortenstudie (eingebettet in eine populationsbasierte Untersuchung zum Schwangerschaftsgeschehen in Bangladesch) mit 1616 Frauen durch, die im frühen Schwangerschaftsabschnitt Cadmium-Urinproben geliefert hatten (CdU-Daten wurden um spezifisches Gewicht adjustiert). Die maternale Urinkonzentration (im Median 0,63 µg/L) war signifikant negativ mit dem Geburtsgewicht und mit dem Kopfumfang der Neugeborenen korreliert. Der Effekt war auf Mädchen begrenzt mit nur geringer Auswirkung der Cadmiumbelastung auf männliche Nachkommen. Maternaler Tabakkonsum während der Schwangerschaft lag nicht vor. Die Arbeit von Kippler et al. ist in den Metaanalysen von Huang et al. (2019) und Khoshhali et al. (2019) enthalten.

Cheng et al. (2017) untersuchten die Nachkommen von pränatal gegenüber Cadmium-exponierten 282 Frauen in China. Cd wurde im Urin zu verschiedenen Zeitpunkten während der Schwangerschaft erfasst. Während der Schwangerschaft haben die Frauen nicht geraucht, jedoch wurde in 29,1% eine Exposition als Passivraucherin genannt. Unter anderem wurde eine signifikante inverse Assoziation zwischen CdU-Konzentration im ersten Trimester und der Neugeborenen-Größe bei Mädchen sowie weitere Veränderungen im Ponderal-Index bei Mädchen (Körpermasse zu Körpergröße) gefunden. Die Beobachtungen traten bei Jungen als Nachkommen nicht auf. Die Arbeit von Cheng et al. ist in den Metaanalysen von Huang et al. (2019) und Khoshhali et al. (2019) enthalten.

Wang et al. (2018a) fanden Hinweise auf eine Korrelation zwischen Schwangerschaftseklampsie, Geburtsmaßen der Nachkommen und Cd-Belastung. Raucherinnen wurden von der Studie ausgeschlossen. Die Studie ist unter 5.6.2 (Effekte auf die weibliche Fertilität) näher dokumentiert. Vorläufer der Studie von Wang et al. sind in der Metaanalyse von Huang et al. (2019) diskutiert, nicht jedoch in der Metaanalyse von Khoshhali et al. (2019).

Zhang et al. (2018) erfassten die maternalen Cadmium-Urinkonzentrationen von 237 schwangeren Frauen in einer Cadmium-belasteten Region in China und in 212 Personen in einem anderen, weniger belasteten Gebiet. Zwischen den Kollektiven gab es keinen signifikanten Unterschied im Rauchverhalten und im Alkoholkonsum. Der Median der Cadmiumbelastung lag in der Kontrollgruppe bei 0,59-0,67 µg/g Kreatinin (Frauen mit späteren männlichen bzw. weiblichen Geburten) und bei 0,92-1,00 µg/g Kreatinin in der belasteten Gegend. Das 75- Perzentil betrug 0,90-1,05 µg/g Kreatinin CdU (Kontrolle) bzw. 1,66-1,77 µg/g (belastetes Gebiet). Mütter mit weiblichen Nachkommen wiesen signifikant höhere Cadmiumbelastungen im Urin als Mütter mit männlichen Nachkommen auf ($1,59 \pm 0,92$ µg/g vs. $1,38 \pm 0,74$ µg/g; $p < 0,05$). Es zeigte sich bei den anthropometrischen Maßen der Neugeborenen signifikant unterschiedliche Werte und im Apgar-Test nach 1 und 5 Minuten (bei letzterem nur bei weiblichen Neugeborenen). Maternale CdU-Werte waren bei weiblichen Nachkommen mit dem Geburtsgewicht ($p=0,036$), der Länge bei Geburt ($p=0,036$), dem Kopfumfang ($p=0,000$), dem Apgar-Score (1 Minute; $p=0,002$) und dem Apgar-Score (5 Minuten; $p=0,000$) negativ korreliert, nachdem um

maternale Parameter (Alter, Gewicht, Größe, BMI, Erziehung) adjustiert worden war. Vorläufer der Studie von Zhang et al. sind in der Metaanalyse von Khoshhali et al. (2019) und die Veröffentlichung von Zhang et al. (2018) in der Metaanalyse von Huang et al. (2019) berücksichtigt.

Romano et al. (2016) berichten gleichartige Beobachtungen aus einer prospektiven Kohortenstudie in den USA (Omega-Studie, Seattle, WA). Die CdU-Werte von 393 Frauen wurden erfasst und in Tertile aufgeteilt (low: $< 0,29 \mu\text{g/g}$ Kreatinin; middle: $0,29\text{-}0,42 \mu\text{g/g}$ Kreatinin; high: $\geq 0,43 \mu\text{g/g}$ Kreatinin). Bei weiblichen Nachkommen sank die Geburtsgröße bei höherer Cd-Exposition (zum Beispiel in der „Hoch“-Exponiertengruppe mit $\geq 0,43 \mu\text{g/g}$ Kreatinin nichtsignifikant um $-0,83 \text{ cm}$ (95%-CI: $-1,69; 0,02$), p-trend: $0,08$) gegenüber der niedrigexponierten Gruppe), bei männlichen Nachkommen wurde eine marginale Erhöhung der Geburtsgröße beobachtet. Die \log_2 –Cd-Geschlechts-Korrelation war statistisch signifikant für den Ponderalindex ($p=0,003$) und die Geburtslänge ($p<0,001$). Raucherinnen waren in der Omega-Studie insgesamt nur selten enthalten (6,3%). In einer Sensitivitätsanalyse wurde in der vorliegenden Subkohorte mit Nieraucherinnen gefunden, dass sich die Ergebnisse nicht relevant verschoben (Supplement-Tabellen, hier nicht ausgewertet). Die Arbeit von Romano et al. ist in der Metaanalyse von Huang et al. (2019) enthalten, nicht jedoch in der Metaanalyse von Khoshhali et al. (2019).

Punshon et al. (2019) untersuchten den Zusammenhang zwischen der Plazenta-Cadmium-Konzentration, dem plazentaren Wachstum, dem Plazentagewicht und der Plazenta-Effizienz im Rahmen der „New Hampshire Birth Cohort Study“ (N= 1159). Nach Adjustierung über eine Multivarianzanalyse ergab sich pro ng Cd/ g Plazenta eine Abnahme des Plazentagewichts um 7,81 Gramm (95%-CI: $15,42\text{-}2,48 \text{ g}$), $p=0,0009$. Das herabgesetzte Plazentagewicht hatte stärkere Auswirkung auf Mädchen als Nachkommen. In entsprechenden kinetischen Modellen wurde ein Zusammenhang von Cadmium-Plazenta-Konzentration, Wachstum und Funktion der Plazenta und Geburtsgewicht ermittelt. Die Autoren sehen insgesamt für die Korrelation von Cadmiumbelastung und Plazentabeeinträchtigung sowie Geburtsgewichtsveränderung bei niedriger Cadmiumexposition einen kausalen Zusammenhang. Die Arbeit von Punshon et al. ist weder in der Metaanalyse von Huang et al. (2019) noch in der Metaanalyse von Khoshhali et al. (2019) diskutiert.

Guo et al. (2017) berichten eine Kohortenstudie mit 1073 Mutter-Kind Paaren aus der ländlichen Bevölkerung in China, für die die Cadmium-Konzentration im Nabelschnurblut (Median $0,40 \mu\text{g/L}$ des 25-75-Perzentils) und im maternalen Urin erfasst (Median $0,19 \mu\text{g/L}$) und mit Geburtsgewicht, Größe, Kopfumfang und Ponderalindex korreliert wurde. Der Ponderalindex für männliche Nachkommen war signifikant mit der Cadmium-Konzentration des Nabelschnurbluts korreliert. Hinsichtlich der Geschlechtsspezifität ist der Befund nicht im Einklang mit den oben beschriebenen Studien von Kippler et al., Romano et al., Punshon et al. und Cheng et al., bei denen die Auswirkungen auf *weibliche* Nachkommen deutlicher ausgeprägt waren. Es wurde jedoch keine signifikante Korrelation zwischen der maternalen Urinkonzentration und den oben genannten Parametern für entwicklungstoxische Effekte gefunden. Die Arbeit von Guo et al. ist in der Metaanalyse von Huang et al. (2019) enthalten, wurde jedoch dort nicht quantitativ einbezogen, bei der Metaanalyse von Khoshhali et al. (2019; Parameter: Nabelschnurblut) jedoch berücksichtigt.

Everson et al. (2019) berichten von einer Genexpressionsanalyse zur Plazenta-DNA-Methylierung in Korrelation zu Plazenta Cadmium-Belastungswerten in einer Auswertung von Daten zu 484 Frauen aus der New Hampshire Birth Cohort Study und der Rhode Island Child Health Study. Die durchschnittliche Plazenta-Belastung mit Cd lag je nach Teilkollektiv bei 3,13 oder 4,37 ng/g. Cadmium akkumuliert in der Plazenta während der Schwangerschaft. Die Genexpressionsanalyse zeigte eindeutige Veränderungen unter anderem bei Genen, die das zelluläre Wachstum und inflammatorische Prozesse beeinflussen, in Abhängigkeit von der Cadmium-

Konzentration. Entsprechende Einflüsse von Inflammations- und immunologischen Signalketten konnten auch mit ihrer Auswirkung auf die Größe bei Geburt der Neugeborenen identifiziert werden. Z.B. wurde die Expression von DLX5, H19 und NDN (stark mit Cadmium-Exposition assoziiert) auch mit dem standardisierten Geburtsgewicht signifikant in Zusammenhang gebracht. Einige Genausprägungen werden dabei mit geschlechtsspezifischen Differenzen in Verbindung gebracht. Daraus schließen die Autoren, dass sich die Cd-verknüpfte Reproduktionstoxizität in der DNA-Methylierung in der Plazenta widerspiegelt. Zum Beispiel war die Expression des „Growth Factor Receptor Bound Protein 10“ (GBR10) signifikant in Abhängigkeit von der Cadmiumbelastung verändert, was mit Störungen im Plazentawachstum und plazentaler Effizienz in Verbindung gebracht wird (Cassidy und Charalambous, 2018). Die Ergebnisse wurden um den Einfluss des Rauchens adjustiert. Eine Vorläuferstudie von Everson et al. ist in der Diskussion der Metaanalyse von Huang et al. (2019) aufgegriffen, nicht jedoch in der Metaanalyse von Khoshhali et al. (2019).

Cowley et al. (2018) untersuchten das Nabelschnurblut von 19 Neugeborenen und 20 Müttern auf der Basis der maternalen CdB-Konzentration (erstes Trimester) in Hinsicht auf DNA-Methylierung mit Fokus auf „Imprinting Control Regions“ (ICR). Die allel-spezifische DNA-Methylierung wird in den ICR festgelegt. Die DNA-Methylierung wird genomweit geprüft, die differenziert methylierten Regionen („Differentially methylated regions“, DMR) festgehalten und auf Spezifitäten im ICR-Bereich untersucht. Im Nabelschnurblut der Neugeborenen wurden 641 Cadmium-assoziierte DMR identifiziert, im maternalen Blut 1945 DMR. DMR waren in 15 maternal methylierten ICR häufiger als in ähnlichen nichtimprimierten Loci im Neugeborenen-Nabelschnurblut oder im maternalen Blut, was auf eine besondere Sensitivität der ICR in Bezug auf Cadmium hinweist. Nach funktionaler Kategorisierung der Gene zeigt sich, dass im maternalen Blut Veränderungen mit Zusammenhang zu BMI, Blutdruck und Körpergewicht in der Genexpression verstärkt waren. Im Nabelschnurblut waren es die Kategorien BMI, Vorhofflimmern und Bluthochdruck (teilweise nicht signifikant nach Adjustierung). Diese Ergebnisse verweisen darauf, dass epigenetische Veränderungen zur Cadmiumtoxizität beitragen könnten. Die Autoren sehen die ICRs als mögliche „hot spots“ für Cadmium-bedingte epigenetische Veränderungen. Sie stellen einen speziellen Zusammenhang mit reduziertem Geburtsgewicht und intrauteriner Wachstumshemmung her. Die Konzentrationen von Cadmium im maternalen Blut lagen bei 0,12 µg/L im Median (0,04-0,23 µg/L Minimum vs. Maximum) in der niedrig mit Cadmium belasteten Gruppe und bei 1,6 µg/L (0,9-3,38) in der hoch mit Cadmium belasteten Gruppe. Eine Mitarbeiterin der Arbeitsgruppe hat entsprechende Korrelationen (ICR, DMR) im Tierexperiment (Maus) in einer neuerlichen Dissertationsarbeit bestätigt (Hudson, 2019), wobei zudem Veränderungen in der DNA-Methylierung beschrieben werden, die mit verzögerten neurologischen Veränderungen im Erwachsenenalter in Zusammenhang gebracht werden (Verhaltensveränderungen und neurologische Entwicklungstoxizität).

Es liegen zwei neuerliche Metaanalysen und systematische Reviews zur Korrelation des Geburtsgewichts mit der maternalen Cadmiumbelastung vor (Khoshhali et al., 2019; Huang et al., 2019).

Die Arbeit von Huang et al. (2019) umfasst 11 Veröffentlichungen aus der Allgemeinbevölkerung (10 Geburtskohorten; 1 Querschnittsstudie) mit einem Recherchezeitraum bis 2019. Bei 5 Studien war die Cadmiumkonzentration im Blut verfügbar, bei 6 Studien wurde die Cadmiumbelastung im Urin erfasst mit CdU-Werten im Bereich von 0,31-1,0 µg/g Kreatinin. Eine 50%-Erhöhung der maternalen Urinkonzentration wurde mit einer Reduktion des Geburtsgewichts um 6,15 Gramm ($\beta=-6,15g$; 95%-CI: -10,81; -1,49) assoziiert. Ebenso ergab sich mit der Erhöhung der maternalen Blutkonzentration um 505 eine Gewichtsreduktion um 11,57 Gramm ($\beta=-11,57g$; 95%-CI: -18,85; -4,30). Eine geschichtete Analyse der CdU-Konzentrationen zeigte bei weiblichen Nachkommen signifikant höhere Auswirkungen als bei männlichen

Nachkommen. Das Risiko für zu niedriges Geburtsgewicht („low birth weight risk; LBW“) war signifikant erhöht: OR -1,12; 95%-CI: 1,03;1,22). Als LBW wird ein relevant herabgesetztes Geburtsgewicht ≤ 2499 Gramm bezeichnet. LBW wird als Hauptgrund für ein Ansteigen neonataler Mortalität und ein Ansteigen eines allgemeinen Erkrankungsrisikos der Neugeborenen eingeordnet. In der Diskussion beziehen sich die Autoren auf die oben genannte Studie von Everson et al. zur Genexpression mit DNA-Methylierung als möglichem Mechanismus mit geschlechtsspezifischen Differenzen. Als Schwäche der Metaanalyse wurde unter anderem die kleine Anzahl eingeschlossener Studien bezeichnet, mit Möglichkeiten für Über- und Unterschätzungen des Risikos. Niedriges Geburtsgewicht für sich ist hinsichtlich der Adversität nicht direkt einzuordnen. Die Autoren verweisen jedoch auf die Auswertung zu LBW, die jedoch ebenfalls nur sehr wenige Studien (3 in Korrelation zu Blut; 3 in Korrelation zu Urin) umfasste und auf eine nichteingeschlossene Fall-Kontroll-Studie zu LBW, die die Befunde der Metaanalyse unterstützt (Huang et al., 2017). Die Studie enthält keine explizite Heterogenitätsanalyse; es wird jedoch gezeigt, dass der Ausschluss einer Studie von Yang et al. (2016) mit gegenläufigem Ergebnis bei weiblichen Nachkommen zu einer deutlich ausgeprägten Auswirkung der Cadmiumurinkonzentration auf den Gesamtbefund geführt hätte. Die Metaanalyse schließt einige Studien ein, die oben auch als Einzeldatum referiert sind.

Die Arbeit von Khoshhali et al. (2019) umschließt einen Zeitraum bis 2018. 22 Studien sind bei der Analyse zum Geburtsgewicht in Korrelation zur Cadmiumexposition eingeschlossen: 10 Querschnittsstudien, 7 Kohortenstudien, und 5 Fall-Kontrollstudien. Diese Studien wurden über eine Qualitätsbewertung aus 394 Studien der Vorselektion durch mehrere Experten ausgewählt. Maternale Cadmiumexposition war insgesamt schwach, aber signifikant mit herabgesetztem Geburtsgewicht assoziiert (Korrelationskoeffizient: 0,04 (95%-CI: -0,07; 0,01)), wenn alle Indikatoren (CdU, CdB, Plazentablut, Nabelschnurblut) aggregiert betrachtet wurden, während die Korrelation zu der Länge bei Geburt und dem Kopfumfang nichtsignifikant negativ war. Die Subgruppenanalyse zur Korrelation mit CdU und Nabelschnurblut erbrachte ebenfalls eine negative Assoziation zum Geburtsgewicht, jedoch nichtsignifikant, während die maternale CdB-Konzentration signifikant mit dem Geburtsgewicht korreliert war. Plazentales Cd war nicht mit dem Geburtsgewicht korreliert. Studien zur Präeklampsie in Verbindung mit reduziertem Geburtsgewicht (low birth weight, LBW) waren nicht eingeschlossen, das Stichwort des Ponderalindex war nicht in der Selektion und die Indikation des LBW wurde nicht abgefragt.

Die Auswahl der Studien in den beiden Metaanalysen differiert in Teilen, was vermutlich einer der Hintergründe für die leichten Differenzen in den Ergebnissen ist. Durch die unterschiedlichen Expositionserfassungen in der Metaanalyse sind die Ergebnisdarstellungen nicht direkt vergleichbar. Insgesamt bestätigen sich jedoch die Assoziationen zwischen Umweltbelastung mit Cadmium und Herabsetzung des Geburtsgewichts.

Eine dritte Metaanalyse von Amegah und Sewor (2019) ist bisher nur als Abstract verfügbar. Die Metaanalyse beschäftigt sich gezielt mit dem Versuch, einen Dosis-Wirkungs-Zusammenhang zur Cadmium-Exposition zu etablieren. Cadmium-Exposition führte danach zu einer Reduktion im Geburtsgewicht von 11,61g (95% CI: -20,87, -2,36) und zu einer Reduktion im Kopfumfang um minimale 0,145cm (95% CI: -0,247, -0,043). Die Cd-Belastung führte zu einem Zusatzrisiko von 21% für LBW („low birth weight“; 95% CI: 1,02, 1,43); erheblich reduziertes Geburtsgewicht und einem Zusatzrisiko von 32% (95%-CI: 1,05; 1,67) für vorzeitige Niederkunft, sowie schließlich zu einem Zusatzrisiko von 10% (95% CI: 0,96, 1,27) für SGA („small for gestational age“-Risiko). Bei der Dosis-Wirkungsanalyse wurde jedoch für die Cd-bedingten Effekte keine Korrelation hinsichtlich LBW und SGA gefunden.

Jie et al., (2019) berichten zu einer Fall-Kontroll-Studie in China (95 Fälle; 100 Kontrolle). Frauen mit spontanem Abort in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft lieferten die Fall-Gruppe, Frauen, bei denen die fetale Herztätigkeit geschädigt und zu einem induzierten Abort

geführt hatten, wurden in die Kontrollgruppe einbezogen. Blut- und Urinkonzentrationen von Cadmium, Blei, Selen, Arsen und Quecksilber wurden erfasst. Es handelte sich je um Nicht-raucherkollektive. Es zeigten sich Unterschiede in der Fall- gegenüber der Kontrollgruppe in Korrelation mit dem mittleren Blut-Cadmiumgehalt (keine Differenzen zwischen Fall- und Kontrollgruppe in den Cadmium-Urinkonzentrationen) in Bezug auf das Schwangerwerden, Zahl der Geburten und die Geschichte von Fehlgeburten mit signifikanten Odds Ratios bei Cadmium-Blutkonzentrationen $> 0,4 \mu\text{g/L}$. Ebenfalls signifikanten Einfluss auf diese Parameter hatten erhöhte Chromkonzentrationen im Urin.

Kippler et al. (2012a; 2012b) führten eine prospektive Kohortenstudie (eingebettet in eine populationsbasierte Untersuchung zum Schwangerschaftsgeschehen in Bangladesch) mit 1616 Frauen durch, die im frühen Schwangerschaftsabschnitt Cadmium-Urinproben geliefert hatten (CdU-Daten wurden um spezifisches Gewicht adjustiert). Bei 1305 Mutter-Kind-Paaren wurde die Cadmium- Urinkonzentration der dann 5-jährigen Kinder mit deren Intelligenzquotienten einschließlich verbaler Intelligenz (VIQ), Leistungsfähigkeit (PIQ), und „full-scale“ IQ (FSIQ) korreliert. Das Verhalten wurde mit einem Fragebogen („Strength and Difficulties Questionnaire; SDQ) erfasst. Nach Anwendung einer Multivarianzanalyse (Adjustierung u.a. auf Geschlecht, häusliche Bedingungen, sozioökonomischer Status) zeigte sich bei Verdoppelung der maternalen CdU-Konzentration eine Reduktion im VIQ (-0,84 Punkte; 95%-CI: -1,3; -0,4); PIQ (-0,64; -1,1,-0,18) und FSIQ (-0,80; -1,2,-0,18). Die kindlichen Cd-Konzentrationen zeigten ein weniger ausgeprägtes Bild nur bei VIQ und FSIQ. Die Schichtung nach Geschlecht ergab leicht stärkere Effekte in Mädchen als in Jungen und bei höherem Einkommen im Vergleich zu niedrigerem Einkommen der Familie. Der SDQ in Korrelation zu aktuellem CdU war nicht sicher aussagekräftig nach Adjustierung. Die Autoren sehen eine Assoziation zwischen herabgesetztem kindlichen IQ und Cadmiumbelastung nach dieser Kohorte, verweisen aber auf die Notwendigkeit der Absicherung dieses Hinweises.

6. **Gentoxizität**

Die Einschätzungen zur Rolle der Gentoxizität im Zusammenhang mit einer krebserzeugenden Wirkung haben sich insgesamt nicht relevant geändert.

Hartwig (2018) fasst in einer aktuellen Übersichtsarbeit zusammen: „while cadmium does not interact directly with DNA, elevated levels of reactive oxygen species (ROS), the interference with cellular response to DNA damage including all major DNA repair systems as well as the inactivation of tumor suppressor functions appear to be of major importance, thereby increasing the susceptibility towards exogeneous and endogeneous DNA damage. Furthermore, the deregulation of cell growth, the resistance to apoptosis, as well as epigenetic alterations have been demonstrated in diverse experimental systems.“

Bei den meisten dieser Prozesse handelt es sich um Effekte, die mit einem Schwellenwert verbunden sind, wobei dieser nicht in jedem Fall quantitativ bekannt und möglicherweise bereits bei niedriger Expositionshöhe relevant ist. Hartwig (2018) verweist darauf, dass einzelne Mechanismen bereits bei nichtzytotoxischen Konzentrationen auftreten können, z.B. bestimmte Störungen von DNA-Reparaturmechanismen. Die Autorin betont auch, dass zwar Cd-Blutkonzentrationen im nanomolaren Konzentrationsbereich liegen und damit deutlich unter den üblicherweise in Testungen zur Gentoxizität angewandten mikromolaren Konzentrationen in den meisten in vitro-Testungen, dass aber bei hoher Belastung bei beruflicher Exposition durchaus millimolare Konzentrationen, etwa im Nierenkortex, oder hohe mikromolare Konzentrationen in der Leber möglich wären.

Ein Beispiel für Störung von Reparaturprozessen in sehr niedrigen Cadmium-Belastungen liefern Sherrer et al. (2018), die Einfluss auf den Mismatch-Repair durch Cadmium bereits im oberen nanomolaren Bereich finden.

Neuere *in vivo*- und *in vitro*-Studien zur Gentoxizität ergeben keinen neuen Sachstand, z.B. mit zahlreichen weiteren aktuelleren Hinweisen auf durch oxidativen Stress induzierte oder verstärkte Genotoxizität *in vitro* (Belliardo et al., 2018; Skipper et al., 2016; Verma et al., 2020) und *in vivo* (El-Habit und Abdel Moneim, 2014).

Eine aktuelle Studie zur Gentoxizität von Cadmium *in vivo* in einem beruflichen Kollektiv (Lison et al., 2019) ist hervorzuheben: 60 gesunde männliche und weibliche gegenüber Cadmium exponierte Beschäftigte aus der Herstellung oder dem Recycling von Nickel-Cadmium-Batterien wurde auf gentoxische Effekte (Mikronuklei-Häufigkeit) in den Lymphozyten untersucht in Korrelation zu CdU, CdB. Die CdU-Werte lagen in einem Bereich zwischen 0,26 und 15,8 µg/g Kreatinin, CdB umfasste einen Bereich von 0,02–1,26 µg/dL. Nur das Geschlecht der Beschäftigten war signifikant mit der Mikronuklei-Häufigkeit assoziiert; es konnte in dem hier beobachteten Expositions-Bereich keine Korrelation zur Cadmiumbelastung festgestellt werden.

Eine Übersichtsarbeit mit weiteren Humandaten (unter anderem Mikronuklei nach beruflicher Cadmium-Exposition) ergibt keine zusätzlichen Hinweise, die eine quantitative Schlussfolgerung zu einer Gentoxizitätsschwelle ermöglichen würden (Nersesyan et al., 2016).

Tan et al. (2019) berichten eine Studie mit menschlichen Bronchialepithelzellen, die als Modell für post-chronische Belastung (Cd-expositionsfreie Phase nach chronischer Cd-Belastung) dienen, von dauerhaften DNA-Schäden und Beeinträchtigungen der DNA-Reparatur. Das Genexpressionsprofil von DNA-Reparaturgenen war nach Cd-Exposition signifikant verändert.

7. Kanzerogenität

7.1 Tierexperimentelle Daten

Es liegen keine neuen bewertungsrelevanten tierexperimentellen Studien zur Kanzerogenität von Cadmiumverbindungen vor.

Die Daten der Takenaka et al. –Studie wurde für die Modellierung der Exposition-Risiko-Beziehung im beobachteten Bereich (bis zur BDM10) herangezogen.

Die Normalisierung auf ein übliches Arbeitsplatzszenario erfolgt durch: Umrechnung von 23 Stunden Exposition /Tag auf 8 Stunden/Tag

- Umrechnung von 7 Tage/Woche auf 5 Tage/Woche
- Umrechnung von 52 Wochen/Jahr auf 48 Wochen/Jahr
- Umrechnung von Ruhebedingungen für 8 Stunden (6,7 m³/8h) auf erhöhtes Aktivitätsniveau (10 m³/8h)
- Umrechnung von unterstellter Gesamtexpositionsdauer (Allgemeinbevölkerung; 75 Jahre) auf berufliche Exposition (40 Jahre)
- Umrechnung von 77 Wochen Expositionsdauer auf 134 Wochen (Versuchstier)

Daraus ergeben sich die verwendeten Expositionskonzentrationen von 0, 42, 81 und 160 µg/m³ mit den assoziierten Inzidenzen von 0/38; 7/39; 20/38 und 26/35 Tieren.

7.2. Humandaten

7.2.1 Inhalativ, berufliche Exposition

7.2.1.1 Lunge

Park et al. (2012) aktualisierten eine frühere Arbeit mit beruflicher Exposition in einer Cadmiumschmelze (Sorahan und Lancashire, 1997; Stayner et al., 1992) unter Berücksichtigung der dort vorgefundenen Arsenexposition, unter Einschluss aktualisierter Mortalitätsdaten und mit verbesserten Expositionsangaben zur historischen Belastung der Beschäftigten. Wegen der engverknüpften Exposition zwischen Cadmium und Arsen erwies sich die Abgrenzung als schwierig. Die Auswertung zeigte jedoch ein von Arsenbelastung unabhängiges Lungenkrebsrisiko mit einer Standardmortalitätsrate von 3,2 für 10 mg-Jahre/m³ Cd; p=0,012, einen relevanten „healthy worker effect“ und ein vergleichsweise niedriges Lungenkrebsrisiko bei Hispanoamerikanern (bekannt für eine niedrige Lungenkrebsrate). Im beobachteten Bereich war die Dosis-Effekt-Rate supralinear. Die Annahme einer Halbwertszeit von 20-25 Jahren von Cadmium führte zu einer besseren Abschätzung an das Expositionsprofil. Auf Basis vorliegender Exzes-sisrikokalkulationen und mit den in dieser Studie angewandten Regressionsparametern ergibt sich auf Basis dieser Studie ein zusätzliches Lungenkrebsrisiko aufgrund der Cadmiumexposition in Höhe von 1/1000 bei 2,4 mg Cd/m³.

Chen et al. (2016b) führten eine Metaanalyse von Studien zur Assoziation von Cadmiumexposition und Lungenkrebs durch. Daten zur beruflichen Exposition umfassten 5 Kohorten und drei Fall-Kontrollstudien. Im Vergleich zwischen der höchsten und niedrigsten Expositions-kategorie (berufliche Kollektive) lag das gewichtete Relative Risiko

- a) bei 0,68 (95%-CI: 0,33-1,4) – Kohortenstudien,
- b) bei 1,61 (95%-CI:0,94-2,75) – Fall-Kontrollstudien.

Die Risikoassoziation war nicht linear. Auf Basis dieser Metaanalyse wollen die Autoren ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko auf Grund einer Cadmiumexposition für berufliche Kollektive nicht völlig ausschließen.

7.2.1.2 Niere

Es liegt eine Metaanalyse zur Frage eines Zusammenhangs zwischen Cadmiumexposition und Nierenkrebs vor (Song et al., 2015). In diese Metaanalyse wurden 8 epidemiologische Studien zu beruflich exponierten Kollektiven eingeschlossen sowie eine Studie mit Umweltexposition. Es zeigte sich, dass nach der Auswertung hohe Cadmiumexposition das Nierenkrebsrisiko erhöht mit einer Odds Ratio von 1,47 (95%-CI: 1,27-1,71; höchste gegenüber niedrigste Expositions-kategorie). Die signifikante Assoziation blieb bestehen, wenn Absichtungen für die geographische Region oder das Geschlecht vorgenommen wurden. Wenn jedoch nach Studien-größe, Studiendesign, NOS-Score (Newcastle-Ottawa-Scale), Adjustierung für Kovariable, Effektdefinition und Expositionsart stratifiziert wurde, ergaben sich Unsicherheiten und Abweichungen. Das Risiko für Nierenkrebs bei beruflicher Exposition wird als höher als das für die Allgemeinbevölkerung betrachtet.

7.2.1.3 Prostata

Chen et al. (2016a) führten eine Metaanalyse hinsichtlich durch Cadmiumexposition induziertem Prostatakrebs durch. Es wurden 12 Kohortenstudien (7 mit beruflichen Kollektiven) und 9 Fall-Kontrollstudien (6 berufliche Kollektive) in die Analyse einbezogen. Bei den beruflichen Kollektiven konnte kein signifikant erhöhtes Risiko gezeigt werden. Bei den Fall-Kontrollstudien mit beruflichen Kollektiven war das Risiko nichtsignifikant erhöht (OR=1,27 (95% CI: 0,85-1,62)).

Eine weitere Metaanalyse zur Assoziation von Cadmiumexposition und Prostatakrebs wurde von Ju-Kun et al. (2016) durchgeführt. Die Autoren finden für berufliche Kollektive eine signifikant erhöhte SMR finden in Höhe von 1,66 (95%-CI: 1,10-2,50).

Die Studienauswahl zwischen der Bewertung von Chen et al. (2016a) und der von Ju-Kun et al. (2016) unterscheiden sich teilweise.

7.2.2 Allgemeinbevölkerung

7.2.2.1 Lunge

In einer Fall-/Kontrollstudie mit 103-Lungenkrebspatienten (Demir et al., 2014) in der Türkei wurde die Assoziation von Rauchen und der Cadmiumbelastung bestätigt.

Garcia-Esquinas et al. (2014) untersuchten im Rahmen der „Strong Heart Study“ den Zusammenhang zwischen langfristiger Cadmium-Belastung (gemessen im Urin) und dem Krebsgeschehen unter amerikanischen Indianern aus Arizona, Oklahoma sowie Nord- und Süddakota. Die Daten zu 3792 Personen im Alter zwischen 45-74 Jahren wurden über 20 Jahre verfolgt. Die mittlere CdU-Konzentration (Median, Interquintilspanne) lag bei 0,93 (0,55-1,63) µg /g Kreatinin. Nach Adjustierung um das Rauchverhalten, Geschlecht, Alter, Raucherstatus inkl. Zigaretten –Päckchen-Jahre und BMI ergab sich beim Vergleich des 20- vs. 80-Perzentils der Exposition (CdU) eine Hazard Rate (HR) für Lungenkrebsmortalität von 2,27 (95% CI: 1,58; 3,37).

Chen et al. (2016b) führten eine Metaanalyse von Studien zur Assoziation von Cadmiumexposition und Lungenkrebs durch. Daten zur Allgemeinbevölkerung umfassten 3 Kohorten mit insgesamt 22551 Teilnehmern. Im Vergleich zwischen der höchsten und niedrigsten Expositionskategorie (Allgemeinbevölkerung) war das gewichtete Relative Risiko 1,41 (95% CI: 0,91-2,23) nichtsignifikant erhöht. Wenn Cd-exponierte Kollektive mit nicht Cd-exponierten Kollektiven verglichen wurden, ergab sich eine signifikante Assoziation. Auf Basis dieser Metaanalyse wollen die Autoren ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko auf Grund einer Cadmiumexposition für die Allgemeinbevölkerung nicht völlig ausschließen.

Haney (2016) errechnete auf Basis einer bereits vorliegenden epidemiologischen Studie zu einem beruflichen Kollektiv (Park et al., 2012) ein unit risk für die Allgemeinbevölkerung für Lungenkrebs durch Cadmiumexposition (Luftpfad). Das Expositionsszenario wurde entsprechend transformiert. Es ergibt sich danach ein Risiko von $4,9 \times 10^{-4}$ pro µg/m³. Es wurden keine Daten aus der Exposition der Allgemeinbevölkerung herangezogen.

7.2.2.2 Niere

Garcia-Esquinas et al. (2014) fanden im Rahmen der „Strong Heart Study“ keinen Zusammenhang zwischen langfristiger Cadmium-Belastung (gemessen im Urin) und Nierenkrebs.

7.2.2.3 Prostata

Chen et al. (2016a) führten eine Metaanalyse hinsichtlich durch Cadmiumexposition induziertem Prostatakrebs durch. Es wurden 12 Kohortenstudien (5 mit Allgemeinbevölkerung) und 9 Fallkontrollstudien (3 Allgemeinbevölkerung) in die Analyse einbezogen. Wenn bei der Allgemeinbevölkerung die Kategorie mit der höchsten Exposition mit derjenigen mit der niedrigsten verglichen wurde, ergab sich weder bei den Kohorten-, noch bei den Fall-Kontrollstudien ein signifikantes Prostatakrebsrisiko.

Eine weitere Metaanalyse zur Assoziation von Cadmiumexposition und Prostatakrebs wurde von Ju-Kun et al. (2016) durchgeführt. Die Autoren finden für die Allgemeinbevölkerung kein signifikant erhöhtes Prostatarisiko.

Garcia-Esquinas et al. (2014) fanden im Rahmen der „Strong Heart Study“ keinen Zusammenhang zwischen langfristiger Cadmium-Belastung (gemessen im Urin) und Prostata-Krebs.

7.2.2.4 Brust

Jouybari et al. (2018) berichten in einer Metaanalyse von 11 Fall-Kontroll-Studien mit Cadmium-Exposition (gemessen im Plasma, im Brustgewebe, im Haar oder in Zehennägeln) und erhalten auf Basis der Unterscheidung von Brustkrebspatientinnen und gesunden Kontrollpersonen eine „mittlere Standarddifferenz“ von 2,65 (95%-CI: 1,57-3,73; p=0,000).

Adams et al. (2016) finden in einem großen Kollektiv unter 12,701 Frauen (≥ 50 Jahre, nach Menopause) in einer prospektiven Studie nach 13,2 Jahren follow-up 508 Fälle von invasivem Brustkrebs und stellten diese 1050 Personen für eine Fall-/Kohortenbetrachtung gegenüber. Das Risiko für Brustkrebs war in unterschiedlichen Auswertungen nicht mit der Cadmium-Belastung (als CdU) korreliert.

Grioni et al. (2019) fanden in einer Prospektivstudie (8924 Frauen, beginnend zwischen 1987 und 1992), die nach Fragebogenauswertung einer erhöhte Cadmiumexposition über die Nahrung ausgesetzt waren (mittlere Cd-Aufnahme 7,8 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ (SD: 1,4 $\mu\text{g}/\text{Tag}$)), eine signifikant erhöhte Brustkrebsrate (HR= 1,54 (95% CI: 1,06-2,22)), mit signifikantem expositionsabhängigem Trend (p=0,028) im Vergleich zur Gruppe (Quartil) mit der niedrigsten Cd-Aufnahme. Die Hazard Ratio war bei Frauen, die vor der Menopause in die Untersuchung aufgenommen wurden, stärker erhöht als für Frauen, die nach der Menopause eingeschlossen wurden.

Amadou et al. (2019) führten eine Fall-/Kontrollstudie (4059 Fälle und 4059 Kontrollen) zur Überprüfung des Brustkrebsrisikos in Korrelation mit luftbürtigem Cadmium (Umweltbelastung) durch. Sie fanden kein erhöhtes Brustkrebsrisiko, jedoch eine signifikante Abnahme eines bestimmten Subtyps von Brustkrebs bei erhöhter Cadmiumexposition über die Luft.

7.2.2.5 Pankreas

Chen et al. (2015) untersuchten das Pankreaskrebsrisiko in Korrelation zur Cadmiumexposition in der Allgemeinbevölkerung in einer Metaanalyse von 4 prospektiven Kohortenstudien und 2 Fall-Kontrollstudien. Das summarische Relative Risiko (RR) lag bei 2,05 (95% CI: 1,58-2,66) auf Basis des Vergleichs zwischen höchster und niedrigster Cadmium-Expositionskategorie. Bei Differenzierung nach Geschlechtern blieb das Risiko nur für Männer signifikant erhöht. Die Cadmium-Belastung wurde in der Regel über CdU erfasst, in einer Studie über Cd-Zehennägelnkonzentration. Die Autoren verweisen darauf, dass umfangreichere Daten für eine abschließende Absicherung der Bewertung erforderlich seien.

Djordjevic et al. (2019) berichten in einer Fall-Kontroll-Studie von 31 Patienten mit Pankreaskrebs, die mit einer Kontrollgruppe (n=29) verglichen wurden, bei der die Personen durch nichtböartige Erkrankungen oder durch Unfälle verstorben waren. Der Cadmiumgehalt im Zielgewebe differierte dosisabhängig zwischen Fällen und Kontrolle mit einer Dosis-/Wirkungsbeziehung: Odds Ratio für drittes Quartil: 2,79 (95% C.I.: 0,91-8,5) und viertes Quartil 3,44 (95% CI: 1,19-9,95). Die Ergebnisse wurden durch mechanistische Betrachtungen in vitro (erhöhter oxidativer Stress und veränderte Apoptoseaktivität in Pankreaszellen bei vergleichbarer Konzentration, wie bei Allgemeinbevölkerung in vivo vorgefunden) und aus dem Tierversuch nach oraler Einmalexposition (erhöhte Cadmiumdeposition im Pankreasgewebe) gestützt.

7.2.2.6 Krebs, allgemein und andere Krebslokalisationen

Garcia-Esquinas et al. (2014) untersuchten im Rahmen der „Strong Heart Study“ den Zusammenhang zwischen langfristiger Cadmium-Belastung (gemessen im Urin) und dem Krebsgeschehen unter amerikanischen Indianern aus Arizona, Oklahoma sowie Nord- und Süddakota.

Die Daten zu 3792 Personen im Alter zwischen 45-74 Jahren wurden über 20 Jahre verfolgt. Die mittlere CdU-Konzentration (Median, Interquintilspanne) lag bei 0,93 (0,55-1,63) µg Cd/g Kreatinin. Nach Adjustierung um das Rauchverhalten, Geschlecht, Alter, Raucherstatus inkl. Zigaretten –Päckchen-Jahre und BMI ergab sich beim Vergleich des 20- vs. 80-Perzentils der Exposition (CdU) eine Hazard Rate (HR) von

- Gesamtkrebsmortalität HR 1,3 (95% CI: 1,09; 1,55)
- Pankreaskrebsmortalität HR 2,40 (95% CI: 1,39; 4,17).

Kein signifikanter Zusammenhang wurde zwischen CdU und Krebs der Leber, Magen, Ösophagus, Colon und Rektum, Brust, gefunden, sowie kein Krebs in lymphatischen oder hämatopoetischen Gewebe.

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Die Beschreibungen zum Wirkprinzip der kanzerogenen Wirkung und zur Gentoxizität führen zu folgenden Schlussfolgerungen:

- Eine direkte Interaktion von Cadmium mit der DNA im Sinne einer primären Gentoxizität spielt bei der Kanzerogenese keine oder nur eine nachgeordnete Rolle (Hartwig, 2018).
- Bei der Kanzerogenese von Cadmium spielen verschiedene Wirkfaktoren eine Rolle, darunter eine Störung von Reparaturmechanismen, die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies, endokrine Störungen, und andere epigenetische Prozesse und organspezifische Zusatzbedingungen (Bishak et al., 2015; Chappell et al., 2016; Hartwig, 2018; Mudipalli und Zelikoff, 2017; Venza et al., 2014; Wang et al., 2018b)
- Für wesentliche Wirkprinzipien der Cadmium-induzierten kanzerogenen Effekte (z.B. über reaktive Sauerstoffspezies) kann ein Schwellenwert angenommen werden.
- Dieser Schwellenwert ist jedoch nicht für alle hier diskutierten Wirkprinzipien bekannt (z.B. erste Beeinträchtigungen der DNA-Reparatur).
- Einzelne Faktoren, die zur Kanzerogenität beitragen, zeigen schon Wirkungen unterhalb der Zytotoxizitätsschwelle.
- Sekundäre Gentoxizität bei beruflicher Exposition scheint (zumindest hinsichtlich systemischer Kanzerogenität) bei hier für die Nephrotoxizität genannten CdU-Konzentrationen keine relevante Rolle zu spielen (Lison et al., 2019).
- Die beschriebenen Wirkmechanismen sprechen gegen eine rein lokale Kanzerogenität im Respirationstrakt.

Vor diesem Hintergrund ist einerseits die Ausweisung einer Kanzerogenitätsschwelle (etwa bei der Zytotoxizitätsschwelle im Respirationstrakt für Lungenkrebs) nicht angemessen. Andererseits ist eine lineare Extrapolation zum Ursprung bei den vorliegenden Erkenntnissen zum MoA nicht adäquat. Es kann davon ausgegangen werden, dass auch entzündliche Prozesse zur Kanzerogenese im Sinne einer Wirkungsverstärkung beitragen. Vor diesem Hintergrund wird von einer sublinearen Exposition-Risiko-Beziehung ausgegangen mit einer relevanten Wirkungsverstärkung bei oder oberhalb inflammatorischer Effekte im Zielgewebe. Für den Respirationstrakt spielen solche Entzündungen eine bedeutende Rolle bei der Wirkungsverstärkung im Falle von Cadmium (Xiong et al., 2019).

Diese Bewertung weicht von der Vorgängerversion ab, wo aufgrund der nicht gänzlich auszuschließenden primären Gentoxizität und der unbekanntem Wirkschelle für einige sekundär genotoxische und epigenetische Wirkprinzipien in der Kanzerogenese von Cadmium eine lineare Extrapolation als sehr konservativen Ansatz angenommen wurde. Andererseits scheint auch die Bewertung von SCOEL (2017) zu weitgehend, die sich in der Lage sehen, einen „praktischen Schwellenwert“ für kanzerogene Effekte in Höhe der Zytotoxizitätsschwelle anzusiedeln.

9. Ableitung der ERB

9.1 Relevante systemische oder lokale nicht krebserzeugende Wirkung

9.1.1 Respirationstoxizität

Respirationstoxische Effekte werden in der vorliegenden Ableitung insbesondere unter dem Blickwinkel betrachtet, ob diese als Vorläufer- oder Verstärkereffekte für die Kanzerogenität relevant sein können. In diesem Sinne wurde zunächst geprüft, ob die Studie von Takenaka et al. (1983) eine geeignete Basis zur Ermittlung einer Zytotoxizitätsschwelle im Respirationstrakt wäre, weil sich dann die Kanzerogenitätsstudie ebenso wie die Studie für die Schwelle für Respirationstoxizität auf die identische Cadmiumverbindung (Cadmiumchlorid) und auf das gleiche Expositionsszenario beziehen würden.

Als nichtneoplastische Effekte werden dort (Takenaka et al., 1983) nur „adenomatöse Hyperplasien“ ausgewiesen, die bereits in relevanter Inzidenz in der niedrigsten Testkonzentration und ohne Dosis-/Wirkungsbeziehung auftraten. Aus diesem Grunde wurde diese Datenbasis verworfen.

Es liegt jedoch eine subchronische Studie zur Respirationstoxizität von Cadmiumoxid in der Ratte vor (NTP, 1995), die ersatzweise zur Ermittlung einer Schwelle für Zytotoxizität (zugleich Knickstelle für sublineare Approximation der Kanzerogenität) herangezogen werden kann.

Der NOAEC liegt hier bei 22 µg/m³. Da hier bereits Effekte wie die Histiozyteninfiltration und leichte Hyperplasie einbezogen sind, kann dieser Wert auch als NOEC interpretiert werden.

Im Vergleich von Cadmiumchlorid und Cadmiumoxid besitzt Cadmiumoxid eine ähnliche respirationstoxische Wirkstärke (und Wirkstärke für Lungenkrebs), so dass die Abschätzung der Wirkschwelle für Respirationstoxizität anhand CdO-Daten gerechtfertigt scheint.

Die Erkenntnisse zu Lungeneffekten nach Cadmiumexposition stehen nicht im Widerspruch zu Hinweisen aus Humandaten (Rokadia und Agarwal, 2013). Evidenz und Wirkstärke beim Menschen sind jedoch unsicher. Eine neuere Untersuchung bei einem (kleinen) beruflichen (Nicht-raucher-) Kollektiv (Nickel-Cadmium-Batterie-Arbeiter) zeigte bei Cadmiumurinkonzentrationen (Mittelwert ca. 3 µg/g Kreatinin) keine signifikanten Veränderungen in der Lungenfunktion, jedoch erhöhte Prävalenz von Husten, Verschleimung und URT-Infektionen. Daten zur Konzentration von Cd in der Atemluft liegen nicht vor (Li et al., 2019b).

9.1.2 Nierentoxizität

Die Auswertung von Nordberg et al. (2018) liefert einen LOAEC von 2 µg Cd/g Kreatinin für Nephrotoxizität. Außerdem wird aus einer Modellierung nach ATSDR (2012) ein Zusammenhang mit einer inhalativen Exposition hergestellt:

Danach entspricht eine Nierenkortex-Konzentration von 84 mg Cd/kg ww etwa einer Urinausscheidung von 1,4 µg Cd/g Kreatinin. Die Autoren geben an, dass bei dieser Nierenkortexkonzentration nach einer Modellierung (ATSDR, 2012) noch ca. 10% der empfindlichen Personen eine erhöhte Proteinurie aufweisen. Es wird ferner abgeschätzt, dass unter Annahme einer Basisbelastung von 0,3 µg/kg/d Cadmium über die Nahrung und andere nichtberufliche Faktoren diese Nierenkortexkonzentration (84 mg/kg) und Urinausscheidung (1,4 µg/g Kreatinin) bei einer inhalativen Exposition gegenüber 2,7-5,1 µg/m³ Cd-Partikeln (MMAD: 1µm; berufliches Szenario) erreicht würden. Die Spanne: 2,7-5,1 µg/m³ ergibt sich durch die unterschiedliche Löslichkeit verschiedener Cadmiumverbindungen.

Da die vorliegende Bewertung für verschiedene (unterschiedlich lösliche) Cadmiumverbindungen gelten soll, wurde eine mittlere Konzentration von 4 µg/m³ (Punktschätzung als \approx arithmetisches Mittel) statt der Spanne 2,7-5,1 µg/m³ angenommen. Für den ausgewiesenen LOAEC von 2 µg Cd/g Kreatinin nennen weder ATSDR noch Nordberg et al. die zugehörigen modellierten Luftkonzentrationen.

► In der vorliegenden Abschätzung wird angenommen, dass die oben genannten 4 µg/m³ für berufliche Kollektive einen LAEC mit marginaler Ausprägung darstellen.

Es wird angenommen, dass dieser LAEC mit einer Nierenbelastung von ca. 84 mg Cd/kg und mit einer CdU-Ausscheidung von ca. 1,4 µg Cd/g Kreatinin korrespondiert.

Da dieser LAEC für die Allgemeinbevölkerung erhoben wurde und nicht für ein berufliches Kollektiv, scheint ein minimaler Extrapolationsfaktor ausreichend, um einen NAEC abzuschätzen. Es wurde ein Extrapolationsfaktor von 2 (ausgehend von marginalem LOAEC von 4 µg/m³) angewendet.

► Daraus ergibt sich eine Schwelle für nephrotoxische Effekte in beruflichen Kollektiven von 2 µg/m³.

Der Wert von 2 µg/m³ ist mit Unsicherheiten behaftet. Es ist darauf zu verweisen, dass Nordberg et al. ausdrücklich betonen, dass eine eindeutige Wirkungsschwelle für Nierentoxizität nicht angebbar sei. Nephrologische Effekte (z.B. leichte Proteinurie) werden auch bei kleineren Expositionshöhen nicht ausgeschlossen, eine adverse Wirkung für beruflich exponierte Personen erscheint jedoch unterhalb des hier extrapolierten NAEC unwahrscheinlich. Van Maehle und Bernard (2017, übernommen aus Roels et al., 1981) zeigen für Arbeitsplatzexpositionen das von den Autoren modellierte Verhältnis von CdU und Cadmium im Nierenkortex. Für die angegebene Nierenkortexkonzentration von 84 mg/kg entspricht danach eine mittlere Abschätzung den 1,4 µg Cd/g Kreatinin; es wären aber auch höhere oder niedrigere Werte im Vertrauensbereich (vgl. Abbildung 3):

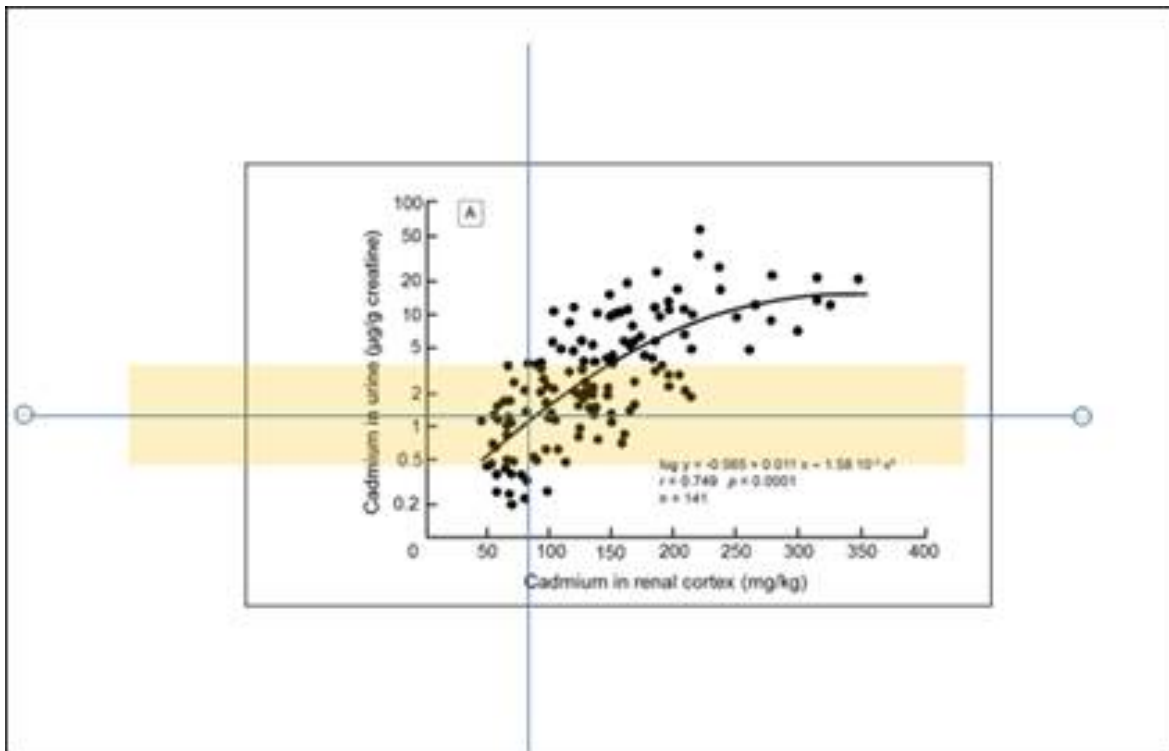


Abbildung 3: Korrelation zwischen Cadmium-Konzentration im Urin und im Nierenkortex für 141 Zink-Cadmium-Arbeiter.

Die Arbeiter wiesen nach den Autoren eine normale tubuläre Nierenfunktion aus. Danach entsprechen 84 ppm im Nierenkortex für dieses berufliche Kollektiv in der Modellierung CdU-Konzentrationen von ca. 0,5-4 µg/g Kreatinin. Diese Cadmium-Belastungen werden demnach von den Autoren nicht als adverser Effekt eingeordnet (Roels et al., 1981, Nordberg, 1992)

Differenzierung nach E-Staub vs. A-Staub

Grundsätzlich ist anzunehmen, dass A-Staub zu größeren Teilen über die Lunge in die Blutbahn gelangt, während E-Staub nach Inhalation eher über gastrointestinale Aufnahme nach mukoziliärer Clearance aus dem Atemtrakt (teilweise) systemisch aufgenommen wird, sofern nicht die Ausscheidung über die Faeces dominiert. Bei einer schlechteren oralen Resorption im Vergleich zur inhalativen Resorption bei Cadmium-Verbindungen kann demnach erwartet werden, dass E-Staub schlechter systemisch bioverfügbar ist als A-Staub. Deshalb ist zu diskutieren, ob unterschiedliche E-Staub bzw. A-Staub-Wert mit Bezug auf systemische Cadmium-Aufnahme abzuleiten wären. Ein versuchsweise entwickelter methodischer Ansatz hierzu ist zu prüfen, wurde jedoch in Abwägung mit Kriterien, die gegen eine Differenzierung (E-Staub/A-Staub) sprechen, schließlich verworfen (siehe Kasten für die hier maßgebliche Diskussion).

Plausibilitätsansatz zur Stützung einer Unterscheidung von E-Staub und A-Staub (systemische Wirkung von Cadmium):

(1) EN481 (1993) liefert grobe Schätzungen für die Deposition von Partikelfractionen in den verschiedenen Kompartimenten des Atemtrakts (Lunge, Trachea, oberer Atemtrakt), differenziert für lungengängigen Staub, die thoraxgängige Fraktion und den einatembaren Staub in Abhängigkeit der Partikelgröße (als aerodynamischer Durchmesser))

(2) EN481 (1993) gibt keine exakten („echten“) Fraktionen an, sondern Konventionsannahmen und kann von genaueren Depositionsmodellen (in ICRP oder MPPD) abweichen. Für Plausibilitätsanalysen scheint jedoch die in EN481 angegebene Fraktionierung ausreichend. Wichtig ist zu erkennen, dass größere Partikel nicht im pulmonalen Kompartiment deponiert werden.

(3) Mit einem „worst case“ Ansatz könnte nun unterstellt werden, dass alle Partikel, die nach EN481 nicht in die Lunge aufgenommen werden, in den Gastrointestinaltrakt transportiert und dort teilweise oral resorbiert werden. Diese Fraktion (verfügbar für die orale Aufnahme nach inhalativer Exposition) nimmt mit zunehmender Partikelgröße zu (wird also für feine, alveolengängige Partikel gering sein und für gröbere, inhalierbare Partikel hoch).

(4) Diese Information kann nun mit Angaben zur Resorption nach inhalativer bzw. oraler Aufnahme (vgl. Abschnitt 4.2) verknüpft werden. Hierfür liegen nur grobe Daten vor: „Aus Tierstudien kann eine systemische Aufnahme nach Inhalation von Cadmiumpartikeln zwischen 7 und 50 Prozent angenommen werden, mit den niedrigeren Werten bei größeren Partikeln mit niedriger Löslichkeit und mit den höheren Werten bei kleinen Partikeln mit hoher Löslichkeit.“ Für orale Aufnahme werden dort 5-10% Resorption genannt.

(5) Es wird nun eine tolerable Schwellendosis kombiniert aus a) Hintergrundbelastung über die Nahrung, b) über die Lunge resorbiertes Cadmium aus lungengängigen Partikeln und der Annahme einer Resorption von 7-50%, c) oral resorbiertes Cadmium, das über den Inhalationspfad zugeführt, jedoch schließlich über den Gastrointestinaltrakt mit max. 10% systemisch resorbiert werden kann. Eine identische Gesamtdosis benötigt danach wesentlich höhere E-Staub-Beiträge als A-Staub-Werte. Daraus kann pragmatisch ein Faktor 5 zwischen E-Staub und A-Staub ermittelt werden, der zur gleichen inneren Belastung führt. Dieser Faktor könnte für die Grenzwertsetzung (nichtkanzerogene systemische Wirkung von Cadmium) zur Differenzierung von A-Staub und E-Staub herangezogen werden.

Kritische Bewertung dieses Ansatzes:

(6) Die Annahme (Punkt (4), oben) basiert auf sehr ungenauen Resorptionsdaten, die nicht direkt mit Löslichkeitsinformation zu einzelnen Cadmium-Spezies und einzelnen Partikelgrößen in der pulmonalen Region verknüpft sind, die aus dem Tierexperiment stammen und die nicht durch differenzierte Humanbeobachtungen gestützt sind.

(7) Es sollte zur Kenntnis genommen werden, dass auch alveolengängige Partikel mit geringer Löslichkeit nicht überwiegend in das Blut resorbiert werden (nicht systemisch verfügbar), weil (a) eine hohe Persistenz in der Lunge unter Berücksichtigung der Proteinbindung vorliegt, (b) relevante Anteile der in die Lunge deponierten Partikel wieder über mukoziliären Transport aus der Lunge in den Gastrointestinaltrakt transportiert werden und c) eine signifikante Menge exhalativ wieder aus der Lunge entfernt wird. Daher ist zu vermuten, dass eine (in Punkt (4), oben) angenommene systemische Resorption von alveolengängigem Cadmium in Höhe von 40-50% (für Partikelgrößen von 1 µm bis zu 7 µm) aus der Lunge ins Blut zumindest für schwer-lösliche Partikel eine relevante Überschätzung darstellt. Andererseits kann für gut lösliche Cadmium-Verbindungen als grobe Aerosole ein höherer Anteil des (geringen) in der Lunge deponierten Anteils als bioverfügbar (Lunge→Blut) unterstellt werden. Es ist zu beachten, dass hier nicht die Wasserlöslichkeit gemeint

ist, sondern die Löslichkeit in biologischen Medien im Respirationstrakt, soweit diese erreicht werden. Dies führt zu komplexen Berechnungen der systemischen Resorption über den Inhalationspfad.

(8) Eine pharmakokinetischen Modellierung, die aufbauend auf einem Ansatz von Kjellström und Nordberg in der Literatur berichtet ist, schätzt ebenfalls das Verhältnis von feineren zu groberen Cadmium-Partikeln (MMAD 1 µm vs. 10 µm, monodisperse Verteilung) ab, kommt jedoch zu nur einem marginalen Unterschied bei der Errechnung einer konstanten Gesamtbelastung (ebenfalls unter Berücksichtigung der Hintergrundbelastung und der oral aufgenommenen, zunächst inhalativ zugeführten Partikel und der über die Lunge resorbierten Partikel; vgl. Abschnitt 4.2, Abbildung 2). Diese Berechnung ist im Grunde eine verfeinerte Modellierung gegenüber dem oben vorgestellten kursorischen Ansatz (Punkte (1)-(5)). Sie berücksichtigt differenziert (jedoch nur nach Standardannahmen) Löslichkeit und Lungenclearance. Allerdings sind die sehr cadmium-spezifischen Veränderungen der Lungenclearance und die Proteinbindung von Cadmium auch in diesem Modell nicht differenziert erfasst). In jedem Fall ist davon auszugehen, dass diese in ATSDR (2012) publizierte Berechnung das Verhältnis von A-Staub zu E-Staub für Cadmium differenzierter darstellt als die oben vorgenommene kursorische „worst case“-Abschätzung.

(9) Arbeitsplatzpartikelverteilungen, die weniger als 20% alveolengängigen Staub enthalten werden als E-Staub bewertet. Es ist anzunehmen, dass somit in der Gegenüberstellung aus ATSDR (2012): MMAD=1µm vs. MMAD=10µm, monodispers (keine Standardabweichung genannt) die Verhältnisse in der systemischen Verfügbarkeit von A-Staub zu E-Staub angemessener darstellen (vgl. Abbildung 2, Abschnitt 4.2).

(10) Ähnliche Unsicherheiten bestehen für die orale Resorption (die ebenfalls in die Modellierungen eingeht). Hier besteht ein Widerspruch zwischen den 10%, die in der Modellierung unter (4) und (5, oben) angenommen wurde und die auch der Annahme nach EFSA (für Frauen mit Eisenmangel) entsprechen, und verschiedenen in vitro-Erfassungen der oralen Löslichkeit von Partikeln in gastrointestinalen Flüssigkeiten (vgl. unter anderem: Aurélie Pelfrêne und Francis Douay, Assessment of oral and lung bioaccessibility of Cd and Pb from smelter-impacted dust), so dass auch danach die oben angestrebte Modellierung als unsicher bewertet werden muss.

(11) Geneviève Van Maele und Alfred Bernard (unveröffentlicht, 2017) errechnen nach vermutlich gleichem Modell, wie unter Punkt (8) erwähnt, einen Arbeitsplatzgrenzwertvorschlag für Cadmium für A-Staub und E-Staub mit Blick auf systemische Effekte (Nierentoxizität) und erhalten dabei einen Faktor von 2 zwischen den genannten Partikelgrößenverteilungen. Dieser Faktor ist deutlich kleiner als der mit dem oben skizzierten Plausibilitätsansatz (Punkte (1)-(4)) ermittelte Wert. Es ist zu beachten, dass diese Abschätzung von Van Maele/Bernard spezifisch für Arbeitsplatzszenarien vorgenommen wurde. Die entsprechende, dort dargestellte Modellierung ist oben für die korrespondierenden Cadmium- Nierenkortexkonzentrationen und Cadmiumurinausscheidungen (CdU) erwähnt (vgl. Abbildung 3).

(12) Auch ältere, bei Thun et al. (1991; 1989) und in Abschnitt 9.1.2.1 dargestellte Abschätzungen ergeben für E-Staub Cadmium-Partikel keinen relevanten Unterschied auf die korrespondierende Proteinausscheidung im Vergleich zur an dieser Stelle berechneten Abschätzung auf Basis des A-Staubes).

Zusammenfassend dürfte die systemische Verfügbarkeit von unterschiedlich löslichen Cadmiumverbindungen für A-Staub im Mittel etwas höher sein als bei E-Staub. Die quantitativen Unterschiede sind jedoch

- unsicher,
- gering, und
- werden von anderen Einflüssen (neben der Partikelgröße) relevant beeinflusst.

Aus diesem Grunde wird in der vorliegenden Bewertung für systemische Effekte nach Inhalation (z.B. Nephrotoxizität) nicht zwischen A-Staub und E-Staub unterschieden und ein gemeinsamer NAEC abgeschätzt.

Mit einem biologischen Monitoring von Cadmium (Leitwert) könnte die systemische Belastung individuell gut überwacht werden. Die Entwicklung eines solchen Wertes wird dringend angeraten.

9.1.3 Knochenschädigende Wirkung

Auf Basis der vorliegenden Daten und Bewertungen werden knochenschädigende Effekte nach sehr niedriger Cadmiumexposition nahegelegt (James und Meliker, 2013). Dazu zählen auch Daten zu beruflicher Cd-Belastung (Nawrot et al., 2010). Akesson et al. (2014) hält die berichteten nephrotoxischen Effekte im Niedrigdosisbereich für weniger abgesichert als die knochenschädigende Wirkung. Viele der Unsicherheiten, die für die Nephrotoxizität gelten, (z.B. betr. der Adversität der Proteinausscheidung), bestehen bei der knochenschädigenden Wirkung nicht. Die genannten CdU-Werte, die mit adversen Effekten (Knochenmineralisierungsdichte) assoziiert sind, korrelieren teilweise mit CdU-Werten von unter 1 µg/g Kreatinin.

Die gegenwärtige Datenlage reicht jedoch nicht aus, um einen niedrigeren LOAEC für knochenschädigende Wirkung in Abgrenzung von dem LOAEC für Nephrotoxizität explizit auszuweisen.

► Nach der aktuellen Datenlage ist eine LOAEC (CdU) in Höhe von 1,4-2 µg/g Kreatinin, wie er auf Basis der Nephrotoxizität angegeben wurde, auch für die knochenschädigende Wirkung zu übernehmen.

Damit kann auch die zugeordnete Luftkonzentration von 4 µg Cd/m³ (A-Staub oder E-Staub) für diesen Endpunkt übernommen werden. Sofern bei der Nephrotoxizität der extrapolierte Luftwert (NAEC) von 2 µg Cd/m³ für berufliche Kollektive noch als relativ konservative Abschätzung eingeordnet werden kann, ist dieser Wert jedoch auf Basis der Erkenntnisse zur knochenschädigenden Wirkung als AGW_{analog} wenig konservativ.

9.1.4 Entwicklungstoxizität

Mehrere der hier betrachteten Cadmiumverbindungen sind als reproduktionstoxisch hinsichtlich Fertilität und Entwicklungstoxizität eingestuft (H360 FD), andere stehen unter dem Verdacht einer entsprechenden Wirkung (H361 fd).

In der vorherigen Version der ERB-Ableitung zu Cadmium (AGS, 2014) wurde die Entwicklungstoxizität nicht als kritischer Endpunkt identifiziert und keine Quantifizierung beobachteter Effekte vorgenommen. In der vorliegenden aktualisierten Bewertung zeigt sich jedoch Entwicklungstoxizität als kritischer (nichtkanzerogener) toxikologischer Endpunkt. Insbesondere eine Reihe von Studien, die übereinstimmend bei niedriger Cadmiumexposition Einflüsse auf die Größe der Neugeborenen bei der Geburt, das Geburtsgewicht und/oder den Ponderal-Index

gezeigt haben, stellen eine kritische Toxizität dar. Im Zusammenhang mit entwicklungstoxischen Effekten durch Exposition gegenüber Cadmium liegen auch Hinweise auf expositionsbedingte Schwangerschafts-Eklampsie vor, die demnach in die Diskussion einbezogen werden müssen.

Diese Einschätzung ergibt sich auf Basis neuerer Review-Arbeiten, zahlreicher neuerer Einzelstudien (Humandaten mit unterschiedlichem Fokus und tierexperimentelle Daten), sowie drei neuerlichen Metaanalysen.

9.1.4.1 Review-Arbeiten

- Kumar und Sharma (2019) basieren ihre Schlussfolgerung insbesondere auf epidemiologische Studien: „Based on the available data, it can be inferred that Cdalso affects pregnancy and its outcome...even at lower doses. All these data clearly suggest that the effect of Cd exposure during pregnancy is more pronounced in female offspring than in male offspring.“ und verweisen unter anderem auf die auch hier berichtete Studie von Kippler et al. (2012a) mit Effektkonzentrationen von 0,63 µg/L CdU (maternale Urinkonzentration) und eine Vielzahl weiterer Studien als Belege. Bei den berichteten Veröffentlichungen wird auch auf Geburtsgewichtsreduktionen mit eindeutig adversen Ausmaß unter dem Stichwort „low birth weight“ verwiesen. Im Zusammenhang mit Störungen während der Schwangerschaft und mit Bezug auf entwicklungstoxische Effekte wird der Einfluss des Rauchens in der Übersichtsarbeit nicht thematisiert.
- Geng und Wang (2019) fassen ihre Aussagen ähnlich zusammen: „Cadmium is ... more highly enriched in women than in men and can enter the embryo through the placenta and destroy the placenta’s morphological structure resulting in fetal growth reduction. In addition to disrupting the expression of certain genes in the fetus, cadmium that enters the embryo through the placenta affects normal fetal development, resulting in intrauterine growth restriction (IUGR) or fetal growth restriction (FGR) to lower fetal development below normal months of age and reduce birth anthropometry, such as birth weight...“. Die Arbeit basiert vor allem auf Auswertungen von tierexperimentellen Studien, ergänzt durch Humandaten und mechanistische Betrachtungen. Bei den Tierstudien wird weiter kommentiert: „Although there are differences in animal models, cell lines, routes and length of exposure, type of cadmium salt and so on in each study, all studies have shown cadmium exposure during pregnancy ... causes abnormal development in placentas and embryos, indicating that the placental and embryonic toxicity of cadmium coexist between different species and the toxicological mechanisms are similar, such as abnormal changes in gene methylation.“. Bei den Humanstudien wird mit quantitativen Angaben auf eine Veröffentlichung von Wang et al. (2016) Bezug genommen, nach der einer prospektiven Kohortenstudie bei hohen maternalen Cadmiumserumkonzentrationen von $\geq 1,06$ µg/L mit 10,6% Risiko mit einem Fetenwachstum „small for gestational age“ (SGA) bestehe, gegenüber einem signifikant niedrigeren Risiko von 7,5% bei geringerer Cd-Serumkonzentration. Die Studie von Wang et al. (2016) wurde inzwischen aktualisiert und ist in diesem Dokument berichtet (Wang et al., 2018a). Bei den tierexperimentellen Daten ist das Rauchen nicht als mögliche Störgröße zu diskutieren; allerdings sind die quantitativen Ergebnisse, die sich gut mit den Humanbefunden decken, schwerer quantitativ zu beurteilen.
- Auch Jacobo-Estrada et al. (2017) berichten in ihrem Übersichtsartikel unter anderem Präeklampsie, veränderte Genexpression in der Plazenta und herabgesetztes Geburtsgewicht und kleinere Größe bei Feten im Versuchstier wie im Menschen. In der Arbeit werden leider keine quantitativen Angaben gemacht, die eine einfache Zuordnung zu maternalen Blut- oder Urinkonzentration von Cadmium ermöglichen.

9.1.4.2 Einzelstudien

Tierexperimentelle Studien wurden wegen der unsicheren quantitativen Konsequenz im Zusammenhang mit unserer Fragestellung nicht vertieft ausgewertet, zeigen jedoch die gleichen maternalen und entwicklungstoxischen Wirkungen und unterstützen insofern den kausalen Effektzusammenhang und sprechen für einen cadmiumspezifischen Wirkungsbeitrag, wenn in Humanstudien die beschriebenen Effekte beobachtet werden.

Einen möglichen Zusammenhang von Präeklampsie in Verbindung mit Cadmiumexposition ergeben die Arbeiten von Pollak et al. (2014), Rosen et al. (2018) und, unter anderem, die neueren Einzelstudien von Wang et al. (2018a) und Liu et al. (2019). Die letztgenannten Studien stellen auch den Zusammenhang mit einem reduzierten Geburtsgewicht bei den Neugeborenen her.

Weitere Humanbeobachtungen dokumentieren die beobachteten entwicklungstoxischen Effekte ohne notwendige Korrelation zur Schwangerschafts-Präeklampsie (Kippler et al., 2012a; Cheng et al., 2017; Wang et al., 2018a; Zhang et al., 2018; Romano et al., 2016; Punshon et al., 2019; Guo et al., 2017). Die Befunde sind nicht immer deckungsgleich und nicht immer signifikant, stimmen jedoch insofern überein, dass das Geburtsgewicht oder anthropometrische Parameter der Neugeborenen oder Feten nach niedriger maternaler Exposition gegenüber Cadmium verändert sind. Unter anderem werden diese Ergebnisse auch durch Genexpressionsanalysen gestützt (Everson et al., 2019; Cowley et al., 2018), die eine Verbindung von Cd-Exposition, veränderter DNA-Methylierung und plazentalen Effekten und/oder Wachstumsstörungen beim Fetus herstellen.

Die gegenwärtige Datenlage reicht jedoch nicht aus, um einen niedrigeren LOAEC (oder NOAEC) für Entwicklungstoxizität in Abgrenzung von dem LOAEC für Nephrotoxizität explizit auszuweisen.

9.1.4.3 Metaanalysen

Die vorliegenden neuerlichen Metaanalysen und systematischen Reviews zur Korrelation des Geburtsgewicht mit der maternalen Cadmiumbelastung (Khoshhali et al., 2019; Huang et al., 2019 und als Abstract: Amegah und Sewor (2019)) kommen trotz Unterschieden im Detail in der zentralen Aussage zu ähnlichem Ergebnis:

Huang et al. (2019) schlussfolgern, dass eine erhöhte Cadmium-Urin-Konzentration mit einer Reduktion des Geburtsgewichts korreliert ist bei CdU-Werten im Bereich von 0,31-1,0 µg/g Kreatinin. Die Effekte werden als unterschiedlich ausgeprägt für weibliche gegenüber männlichen Nachkommen beschrieben. Ein möglicher Zusammenhang mit durch Cadmium-Exposition induzierter veränderter Genexpression wird in der Diskussion als mögliche Begründung aufgegriffen.

Khoshhali et al. (2019) schlussfolgern, dass maternale Cadmium Exposition insgesamt schwach, aber signifikant mit herabgesetztem Geburtsgewicht assoziiert (Korrelationskoeffizient: 0,04 (95%-CI: -0,07; 0,01)) ist. In dieser Metaanalyse wurde nur bei der maternalen Blutkonzentration ein signifikanter Zusammenhang hergestellt und ein nur insignifikanter Zusammenhang bei der Cadmiumurinkonzentration. Insgesamt bestätigen sich die Assoziationen zwischen Umweltbelastung mit Cadmium und Herabsetzung des Geburtsgewichts.

Eine dritte Metaanalyse von Amegah und Sewor (2019) zeigt ebenfalls eine Korrelation zwischen Geburtsgewicht und Cadmiumbelastung. Es scheint jedoch relevante Unsicherheiten zur Dosis-Wirkungsbeziehung zu geben. Genauere Interpretationen sind jedoch ohne Vorliegen der genaueren Daten nicht möglich.

Zum Zusammenhang mit dem Rauchen wird von Kippler et al. (2012a) ausgeführt, dass mit Cadmium etwa ein Viertel der Reduktion des Geburtsgewichts erklärt werden könne, wie es mit dem Rauchen insgesamt verknüpft sei (45 von 200g Reduktion).

► **Nach der aktuellen Datenlage ist eine LOAEC (CdU) in Höhe von 1,4 µg/g Kreatinin, wie er auf Basis der Nephrotoxizität angegeben wurde, auch für Entwicklungstoxizität Wirkung zu übernehmen.**

Sofern bei der Nephrotoxizität der extrapolierte Luftwert (NAEC) von 2 µg Cd/m³ für berufliche Kollektive noch als relativ konservative Abschätzung eingeordnet werden kann, ist dieser Wert nicht als sicherer Arbeitsplatzgrenzwert (im Sinne eines AGW-analogen Werts) für Frauen in der Schwangerschaft einzuordnen (unzureichender Sicherheitsabstand gegenüber möglichen Effektkonzentrationen).

Der Health Council der Niederlande hat in einem draft für die öffentliche Kommentierung vom 19. Dezember 2019 für Cadmium und ausgewählte Cadmiumverbindungen (Cd-chlorid, -sulfat, -nitrat, -sulfid und -oxid) eine Einstufung gemäß (EC) 1272/2008 für toxische Wirkung auf die Fertilität in Kat. 1 B (H360F), für die Entwicklungstoxizität in Kat. 1 B (H360D) und für die toxische Wirkung während der Laktation H362 empfohlen (The Health Council of the Netherlands, 2019)

9.2 Expositions–Risiko–Beziehung (krebserzeugende Wirkung)

9.2.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

9.2.1.1 Lunge

Benchmarkmodellierung

Auf Basis der tierexperimentellen Daten der Studie von Takenaka et al. (1983) und den in Abschnitt 7.1.1 berichteten Inzidenzdaten wurde eine Benchmarkmodellierung durchgeführt. Folgende Daten wurden als Eingangsdaten herangezogen:

Dosis	Effekt	Anzahl
0	0	38
42	7	39
81	20	38
160	26	35

Modellierungen erfolgen auf Basis des PROAST-Modells der EFSA (Version 66.24), vgl. Anhang und auf Basis der U.S. EPA-Software BMDS (Version 3.0), vgl. beide Protokolle im Anhang.

Die Modellierung mit BMDS ergab im Model-Averaging eine BMD10 von 20,95 µg/m³. Es wurde die Modellierung aus PROAST herangezogen, die einerseits dort als „zulässig“ angegeben war, andererseits dem Ergebnis der BMDS-Abschätzung möglichst ähnlich war (PROAST lässt auf der Ebene der BMD kein Model-Averaging zu, nur auf der Ebene der BMDL). Es ergab sich eine BMD10 von 21,6 µg/m³ (Weibull-Modell, PROAST). In BMDS wurde für die Weibull-Modellierung ein identischer BMD10-Wert errechnet, der demnach nur marginal vom Modell-Durchschnitt abweicht.

► **Die BMD10 wurde somit mit 21,6 µg/m³ als Point of Departure (POD) herangezogen.**

HEC-Berechnung

Eine HEC-Berechnung erfolgte nicht, das heißt, dass die bereits auf das Arbeitsplatzszenario umgerechneten Daten der Studie von Takenaka et al. ohne weitere Anpassung über Depositionsdaten, Clearancezeiten und Normalisierungsmaße im Interspeziesvergleich direkt als humanäquivalent angenommen wurden.

Vor dem Hintergrund der Informationsanforderungen an HEC wird sich auf die HEC-Methodik des ERB-Leitfadens (AGS, 2013) bezogen:

- Die Löslichkeit (als Wasserlöslichkeit) unterscheidet sich bei den verschiedenen Cadmiumverbindungen, entspricht aber teilweise substanzspezifisch deutlich abweichender Löslichkeit in biologischen Medien (e.g., lysosomaler Flüssigkeit). Damit sind auch die Annahmen zur Eliminationshalbwertszeit im HEC-Ansatz, die sich nach Wasserlöslichkeit differenzieren, hier nicht angemessen anwendbar.
- Mit der Integration *verschiedener* Cadmiumverbindungen, zu denen teilweise die kanzerogene Wirkstärke nicht angemessen differenziert bekannt ist, wäre die sich ergebende Differenzierung der postulierten kanzerogenen Wirkstärke über den HEC-Ansatz somit zu unsicher.
- Durch die Proteinbindung von Cadmium wird die Retention im pulmonalen Bereich beeinflusst, ohne dass diese Verweildauer als Maß der biologisch aktiven Zeit herangezogen werden kann, weil die an Protein gebundenen Cadmiumpartikel möglicherweise biologisch nicht aktiv sind. Es würden somit auch für die Einzelverbindung falsche Schlüsse aus den tatsächlichen Eliminationshalbwertszeiten in der Lunge gezogen.
- Es hat sich bei der Entwicklung des HEC-Modells gezeigt, dass die HEC bei löslichen Verbindungen über 1 liegt (d.h., die humanäquivalente Konzentration entspricht bei mittleren Löslichkeitsannahmen etwa der Konzentration im Tierexperiment und liegt bei unlöslichen Verbindungen deutlich unter 1) – wenn also unterschiedliche Löslichkeiten über einen Wert integriert werden sollen, erhalten wir ohne HEC (bzw. HEC=1) einen plausiblen Mittelwert.

Angesichts dieser Unsicherheiten scheint der Fehler einer Vernachlässigung einer expliziten HEC-Kalkulation gering. Die Annahme gleicher wirksamer Konzentrationen in Ratte und Mensch ist in diesem Fall trotz verbleibender Unsicherheiten plausibel.

Ermittlung einer Knickstelle

In Abschnitt 9.1.1. wurde auf Basis von Daten in Abschnitt 5.1.2 eine NOAEC für respirations-toxische Effekte in Höhe von $22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in einer subchronischen Studie (13 Wochen Exposition) über 6h/Tag an der Ratte ermittelt.

Dieser NOAEC kann als Basis für die Knickstelle herangezogen werden, indem auf das Arbeitsplatzszenario (Humanexposition, keine formale HEC-Berechnung) nach Leitfaden (AGS, 2010) extrapoliert wird:

- Expositionsdauer: Faktor 2 (subchronisch-chronisch)
- Aktivität und längere tägliche Exposition (statt 6h/d hier 8h/d): Faktor 2
- Variabilität (Inter- und Intraspeziesvariabilität): reduzierter Faktor 3

Da die Ratte als besonders empfindliche Spezies in Bezug auf die hier beschriebenen Effekte angesehen wird, kann ein reduzierter Speziesfaktor angewandt werden.

Es ergibt sich: $22/(2 \times 2 \times 3 = 12) = 1,83$

Angesichts dieses sehr ähnlichen Werts in Höhe von $1,83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zu dem in Abschnitt 9.1.2. abgeleiteten AGW_{analog} (Basis: Nephrotoxizität) in Höhe von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ wird mit einer Rundung

der Konzentration bei der angenommenen Knickstelle auf $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ pragmatisch eine Gleichsetzung vorgenommen: es wird somit auch angenommen, dass eine $\text{AGW}_{\text{analog}}$ von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gleichermaßen vor respirationstoxischen (nichtkanzerogenen) und nephrotoxischen Effekten schützt und zugleich die Knickstelle für die Approximation der Sublinearität (lungenkanzerogene Wirkung) darstellt.

► Die Knickstelle liegt bei $1,83 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und wird auf $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ aufgerundet.

ERB-Modellierung

Ausgehend vom oben aus der Benchmark-Modellierung abgeleiteten POD von $21,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und der Knickstelle von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ergibt sich:

- Bei *linearer* Extrapolation ein Risiko von 0,92 % bei $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Knickstelle)
- Nach Reduktion um den Faktor 10 ein Risiko von 0,09% bei $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Knickstelle)
- und somit ein aktualisiertes 4:1000-Risiko bei $2,6 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- ein 4:10000-Risiko bei $0,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- und ein 4:100000-Risiko bei $0,09 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Der AGW-analoge Wert (vgl. Abschnitt 9.1.2.2) ergibt sich mit $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und ist somit mit einem zusätzlichen Krebsrisiko (Lungenkrebs) von 0,09 % assoziiert. Diese Ableitung gilt für A-Staub.

Die Zusammenhänge sind schematisch (nicht maßstabsgetreu) in der folgenden Abbildung 4: Knickfunktion für ERB (Lungenkrebs, Cadmium), A-Staub (schematische Darstellung) gezeigt:

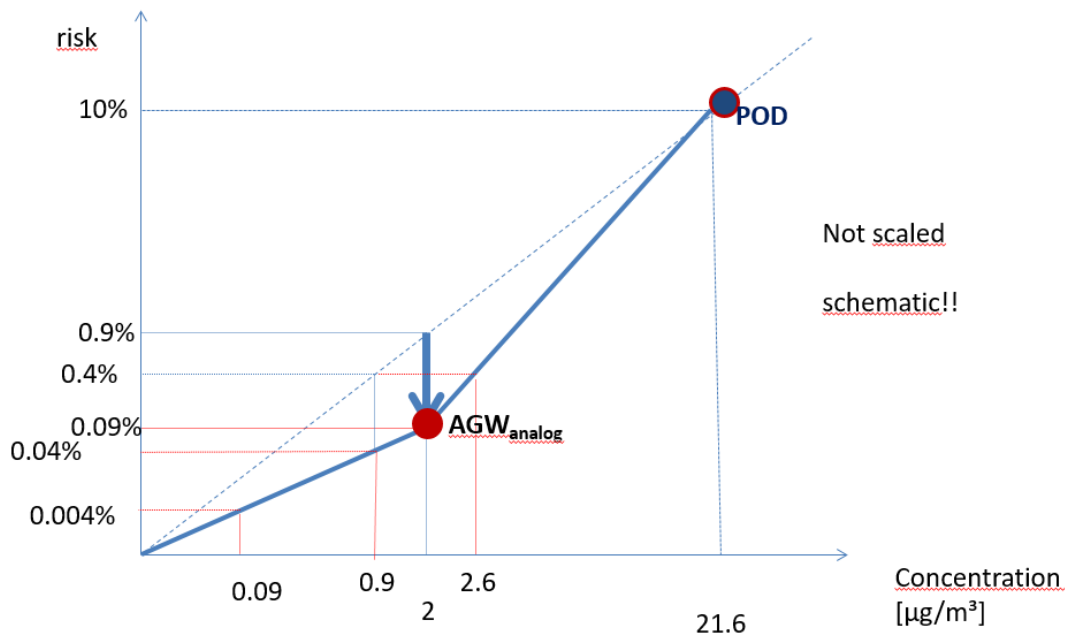


Abbildung 4: Knickfunktion für ERB (Lungenkrebs, Cadmium), A-Staub (schematische Darstellung)

E-Staub

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um das Krebsrisiko durch Cadmiumexposition (E-Staub) auf Basis von epidemiologischen Daten zu ermitteln. Insofern könnte dieses Risiko nur indirekt aus tierexperimentellen Daten abgeschätzt werden, die sich jedoch auf A-Staub beziehen. Aus diesem Grund könnte eine ERB für E-Staub nur abgeschätzt werden, wenn ein Umrechnungsfaktor (A-Staub: E-Staub) bekannt wäre.

Die Partikelgrößenverteilungen am Arbeitsplatz weisen aber für einen solchen Umrechnungsfaktor sehr unterschiedliche Werte auf, die zwischen ca. 2,5 und > 10 liegen. Park et al. (2012) errechneten ein Zusatzrisiko am Arbeitsplatz durch Cadmiumexposition nach Bereinigung um mögliche Einflüsse von Arsen in Höhe von 1:1000 bei 2,4 µg/m³. Nach einer neuerlichen Metaanalyse von Chen et al. (2016b) handelt es sich dabei um eine konservative Schätzung. Wegen bestehender großer Unsicherheiten wird keine ERB für E-Staub berechnet.

9.2.1.2 Nieren- und Blasenkrebs

Neuere Ergebnisse weisen auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Nierenkrebs und beruflicher Cadmiumexposition (Song et al., 2015), auch wenn die Daten für Gentoxizität in Lymphozyten bei beruflich Exponierten auf eine geringe Wirkstärke hinweisen (Lison et al., 2019). Die Daten reichen aber nicht für eine Krebsrisikoquantifizierung aus.

9.2.1.3 Brustkrebs, Endometrialkrebs, Prostatakrebs

Auch neuere Studien verweisen auf die Möglichkeit, dass ein erhöhtes Prostatakrebsrisiko bei beruflicher Exposition gegenüber Cadmium zu bedenken ist (Chen et al., 2016a; Ju-Kun et al., 2016). Die Hinweise sind jedoch schwächer ausgeprägt als bei Lungen- und Nierenkrebs. IARC (2012a) sieht Anhaltspunkte, dass auch Prostatakrebs mit der Exposition gegenüber Cadmium assoziiert ist.

9.2.2 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

9.2.2.1 ATSDR (2012)

ATSDR führt keine Risikoabschätzung für Cadmium durch, berechnet jedoch ein „minimum risk level“ (MRL) für chronische inhalative Exposition auf Basis von respirationstoxischen und nephrotoxischen Effekten (Allgemeinbevölkerung). Dabei wird von einer 10% Inzidenz für Proteinurie bei einer Cadmiumurinkonzentration von 1,34 µg/g Kreatinin (Allgemeinbevölkerung) ausgegangen mit einer 95%-unteren Vertrauensgrenze von 0,5 µg/g Kreatinin. Ausgehend von der Konzentration von 0,5 µg/g Kreatinin wird eine Modellierung vorgenommen (Nordberg-Kjellström – Pharmakokinetisches Modell), nach der 1,8 – 2,4 µg/m³ Cadmiumoxid oder 1,2 – 1,4 Cadmiumsulfid etwa dieser Cadmiumurinkonzentration entsprechen. Dabei wird zunächst davon ausgegangen, dass keine zusätzliche Cadmiumexposition über die Nahrung erfolgt. Wird jedoch die Cadmiumaufnahme über die Nahrung eingeschlossen (Annahme: orale Aufnahme 0,3 µg/kg Körpergewicht und Tag), dann reduziert sich die verbleibende Luftkonzentration, bei der die Referenzkonzentration im Urin von 0,5 µg/g Kreatinin noch eingehalten wird, für Cadmiumsulfid auf 0,1 µg/m³. Die Autoren wenden nun einen zusätzlichen Extrapolationsfaktor von 10 an (3 für Intraspeziesextrapolation wegen möglichen Diabetikern als Risikogruppe und Faktor 3 als „modifying factor“ wegen Unsicherheiten in der Datenlage). Daraus ergibt sich ein MRL von 10 ng/m³. Für berufliche Kollektive wird eine UCD10 (10% Exzessrisiko für Proteinurie) von 4,58-7,5 µg Cd/g Kreatinin berichtet (ohne Ableitung einer Wirkschwelle und ohne ausgewiesenen Vertrauensbereich).

Analyse:

Die Abschätzung hat sich somit gegenüber ATSDR (2008) nicht verändert. Relevante neuere Daten sind nicht berücksichtigt. Der LOAEL bei Berufskollektiven ca. 4,6-7,5 µg/g Kreatinin (10% Inzidenz) basiert überwiegend auf älteren Daten und weicht von aktuelleren Bewertungen (z.B. SCOEL, 2017; Nordberg et al., 2018) ab. Dennoch würde unter Einbeziehung entsprechender Extrapolationsfaktoren und unter Beachtung der unterschiedlichen Zielkollektive die vorliegende Bewertung durch die Bewertung von ATSDR gestützt.

9.2.2.2 RAR, ECB (2007)

Die EU schlägt eine Einstufung von Cd und CdO als Kanzerogene der Kategorie 2 vor, hält also die Humandaten für nicht hinreichend eindeutig, um eine Einstufung in Kategorie 1 darauf zu basieren. Allerdings wird den epidemiologischen Daten eine stützende Funktion bei der Einstufung auf Basis der tierexperimentellen Befunde zugeordnet. Hintergrund für die Unsicherheiten in der Bewertung der epidemiologischen Daten sind: 1) Unklarheiten in der Expositionsabschätzung bei vergleichender Betrachtung mehrerer Studien 2) Unklarheiten in der Effektzunahme mit der Zeit 3) Möglichkeiten der Koexposition mit anderen Metallen, 4) mögliche Beeinflussung durch nicht berufliche Störfaktoren und 5) Wechselwirkung von Cadmium mit weiteren Einflussfaktoren (Kapitel 4.1.2.9; ECB, 1007). Ein „Margin of Exposure“ wird daher nicht berechnet, es wird angegeben, dass eine Notwendigkeit zur Risikobegrenzung besteht (conclusion iii). Hinsichtlich der Gentoxizität wird eine direkte Gentoxizität nicht ausgeschlossen. Die Betrachtungen zum Schutz von Arbeitnehmern orientieren sich am Risiko für Nieren- und Knocheneffekten mit einem LOAEL von 2 µg Cd/g Kreatinin, von dem aus der Margin of Safety berechnet wird. Arbeitsplatzgrenzwerte werden nicht abgeleitet.

9.2.2.3 WHO, Air Quality Guidelines for Europe (2000)

Die WHO berichtet die bekannten Risikoschätzungen auf Basis von epidemiologischen und tierexperimentellen Daten und verweist auf die hohen Unsicherheiten in der Risikoquantifizierung. Die niedrigsten Schätzungen für eine kumulierte Exposition, die zu Nierendysfunktion oder Lungenkrebs führen würden, lägen bei 100 µg/m³ x Jahre. Dies korrespondiert nach WHO-Berechnung mit einem Arbeitsplatzgrenzwert < 5 µg/m³ (Die WHO weist keinen eigenen Vorschlag für einen Arbeitsplatzgrenzwert aus und führt keine eigene Risikoabschätzung durch). Für die Allgemeinbevölkerung schätzt die WHO, dass die Cadmiumbelastung gegenüber dem bestehenden Zustand nicht erhöht werden dürfe, um ein Gesundheitsrisiko zu vermeiden und schlägt auf diesem Hintergrund eine Luftkonzentration von 5 ng/m³ als „Air Quality Guideline Level“ vor.

Analyse:

Nach der WHO-Abschätzung läge demnach der LOAEL für Nierentoxizität bei ca. 2,5 µg/m³ (Annahme: 40 Jahre Exposition). Wenn zugleich ein üblicher Faktor 3 für die Extrapolation von LOAEL auf NOAEL herangezogen wird (wobei es sich bei diesem Faktor um eine äußerst unsichere Konvention handelt), so erhalten wir einen NOAEL (Nierentoxizität) für berufliche Exposition von aufgerundet 1 µg/m³. Hierbei ist zu unterstellen, dass die Exposition über Belastungen mit E-Staub erfasst wurde.

9.2.2.4 IARC (IARC, 2012a)

IARC führt keine quantitative Risikobewertung für Cadmium und Cadmium-Verbindungen durch, schlägt jedoch auf Basis der Datenlage eine Einstufung als krebserzeugend für den Menschen („carcinogenic to humans (Group 1)“ vor. Dabei sei die Evidenz ausreichend (sufficient) für Lungenkrebs beim Menschen durch Cadmium und Cadmium-Verbindungen. Die Hinweise auf Nierenkrebs und Prostatakrebs werden mit „positive associations“ charakterisiert. Im Tierversuch sei die Evidenz ausreichend für Cadmiumverbindungen und begrenzt („limited“) für Cadmiummetall.

Mit dieser Einordnung bewertet IARC die Evidenz aus epidemiologischen Studien härter als dies nach der CLP-Einstufung der Fall ist.

9.2.2.5 DFG, MAK-Kommission, Greim (2004), Drexler und Greim (2008)

Von Greim (2004) wurde die Begründung für einen Einstufungsvorschlag für krebserzeugende und keimzellenmutagene Wirkung sowie zur Frage der Hautresorption veröffentlicht, jedoch kein MAK-Wert vorgeschlagen und keine Risikoquantifizierung für krebserzeugende Wirkung durchgeführt. Drexler und Greim (2008) führen ebenfalls keine Krebsrisikoquantifizierung durch und orientieren ihren Grenzwert im biologischen Material (BLW) in Höhe von 7 µg Cadmium /L Urin an der Nephrotoxizität.

Analyse:

Wie in Abschnitt 5 (Nierentoxizität) ausgeführt, ist die Höhe einer Wirkungsschwelle für nierentoxische Wirkung jedoch unsicher und wird zum Teil mit niedrigeren Cadmiumausscheidungen verknüpft (vgl. auch EFSA, 2009a).

9.2.2.6 Schweden (2003)

In einer Bewertung durch die „Criteria Group for Occupational Standards“ in Schweden wurde auf Basis der Daten von Järup et al. (1988) ein Zusammenhang von Luftkonzentrationen (µg/m³ x Jahre) zu Niereneffekten nach Exposition gegenüber Cadmiumoxid und Proteinurie beschrieben. Eine sich auf dieser Basis ergebende Cadmiumurinkonzentration, bei der keine nachteiligen Effekte auf die Niere gesehen wurden, wurde jedoch als zu unsicher betrachtet, um darauf einen Arbeitsplatzgrenzwert zu begründen. Der bestehende Arbeitsplatzgrenzwert von 50 µg/m³ für Cadmium als Staub wurde als zu hoch eingeordnet. Eine Exposition-Risiko-Beziehung auf Basis krebserzeugender Wirkung wurde nicht abgeleitet (Montelius, 2003).

9.2.2.7 OSHA (1993)

OSHA führt Risikoberechnungen auf Basis der tierexperimentellen Studie von Takenaka et al. (1983) und auf Basis der Studie von Thun et al. (1985) durch. Bei Verwendung der tierexperimentellen Daten kommen die Autoren auf ein Risiko von 11/1000 (Multistagemodell) bei beruflicher Exposition gegenüber 5 µg/m³ über 45 Jahre. Korrekturen hinsichtlich unterschiedlicher Löslichkeiten bei unterschiedlichen Cadmiumverbindungen wurden nicht vorgenommen. Bei einer Berechnung auf Basis der epidemiologischen Daten wurde einmal unterstellt, dass sich das Krebsrisiko auch mit dem Alter ändern würde und einmal unterstellt, dass das Alter kein Einflussfaktor wäre. So wurde eine Spanne für das Risiko von 0,8-1,6/1000 bei beruflicher Exposition gegenüber 5 µg/m³ über 45 Jahre berechnet. OSHA schlägt auf diesem Hintergrund einen PEL von 1 µg/m³ (Basis: tierexperimentelle Studie) vor, sieht aber auch die Möglichkeit, die Humandaten zu verwenden und würde dann auf 5 µg/m³ kommen.

9.2.2.8 EPA/IRIS (2009)

Die Berechnung des inhalativen Krebsrisikos wurde von IRIS 1992 auf Basis der Daten von Thun et al. (1985) vorgenommen (epidemiologische Daten; Globe-Kohorte). Diese ergab ein unit risk von $1,8 \times 10^{-3} / \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach Umrechnung auf kontinuierliche Lebenszeitexposition. Diese Bewertung wurde nicht zurückgezogen (EPA, 2009). Allerdings liegt von EPA (1999) eine Überarbeitung der Abschätzung unter Einbezug der Daten von Stayner et al. (1992) vor. Daraus wurde ein unit risk von $4,2\text{-}4,4 \times 10^{-3}$ errechnet.

Zum Vergleich wird in EPA (2009) das unit risk aus der tierexperimentellen Studie von Takenaka et al. (1983) berichtet. Dieses liegt nach EPA bei $9,2 \times 10^{-2}$. Allerdings wird in EPA (1999) auch eine humanäquivalente Dosis aus dem Rattenversuch mit Hilfe eines dosimetrischen Modells ermittelt und auf dieser Basis ein unit risk angegeben, das bei $3,9\text{-}4,1 \times 10^{-2}$ liegt. EPA

(2009) gibt der Risikoquantifizierung auf Basis der Humandaten Priorität, da keine Speziesextrapolation erforderlich sei und da die Cadmiumverbindung (Cadmiumsalz im Tierversuch vs. Cadmiumoxid/ Cadmiumrauch bei Humanstudie) eine weitere Unsicherheit beinhalte.

Analyse

Nach Rückrechnung auf Arbeitsplatzbedingungen würde das unit risk aus der epidemiologischen Berechnung von EPA (1999) einem Arbeitsplatzrisiko von 1:1000 / $\mu\text{g}/\text{m}^3$ entsprechen, also einem Risiko von 4:1000 bei $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$, 4:10000 bei $400 \text{ ng}/\text{m}^3$, 4:100000 bei $40 \text{ ng}/\text{m}^3$.

9.2.2.9 SCOEL(2017)

SCOEL leitet eine "opinion" (im Unterschied zur häufig abgeleiteten "recommendation") für Cadmium (E-Staub) in Höhe von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ab. Ein STEL wird nicht genannt.

Der LOAEL für nichtkanzerogene Respirationstoxizität wird auf Basis von Humandaten mit $12,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ abgeschätzt und auf dieser Grundlage mit einem Extrapolationsfaktor von 3 ein NOAEC (A-Staub) von $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angenommen. Eine entsprechende Schwelle wird jedoch als nicht hinreichend im Schutzzumfang in Bezug auf Nephrotoxizität angesehen. In Anlehnung an AGS (2014) und WHO (2000) werden $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (einatembare Staub) noch als Effektkonzentration angesehen und $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (E-Staub) schließlich als Arbeitsplatzgrenzwert vorgeschlagen.

Die krebserzeugende Wirkung wird bestätigt, jedoch die Einordnung als gentoxisches Schwellenwertkanzerogen vorgesehen. Eine quantitative Ableitung der erwarteten Schwelle wird nicht vorgestellt.

Die Bewertung wird ohne deutlichere Abgrenzung auf „Cadmium und anorganische Verbindungen“ bezogen. Eine Differenzierung zwischen metallischem Cadmium, Cadmiumoxid, Cadmiumchlorid, Cadmiumsulfid und Cadmiumsulfat erfolgt nicht.

Als BLV werden $2 \mu\text{g Cd}/\text{g}$ Kreatinin im Urin angegeben.

Als LOAEC für Niereneffekte bei beruflicher Exposition werden $5 \mu\text{g Cd}/\text{g}$ Kreatinin angenommen, während dieser LOAEC für die Allgemeinbevölkerung bei $2 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin gefunden wird. Als LOAEC für Atemwegseffekte bei beruflich exponierten Kollektiven werden $3 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin angenommen. Bei der Allgemeinbevölkerung werden $3 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin als Eckpunkt für die Bewertung von knochenschädigender Wirkung angesehen.

Reproduktionstoxische Effekte werden auf Basis der Bewertung des ECB als irrelevant eingeordnet.

9.2.2.10 EC (2017)

Der Ausschuss für Arbeitsschutz (ACSH) der EU dokumentiert ihre Meinung, dass die SCOEL-Empfehlung in der Krebsrichtlinie (CMD) übernommen werden solle und betont, dass bei Einhaltung des BLV ($2 \mu\text{g Cd}/\text{g}$ Kreatinin) auch ein Luftgrenzwert von $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (A-Staub) gerechtfertigt sei. Auf dieser Basis wurde inzwischen auch der „binding occupational limit value“ festgelegt, der jedoch einen höheren Wert als $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (E-Staub) nur in einer Übergangsphase toleriert.

9.2.2.11 EFSA / CONTAM (2009)

EFSA/CONTAM (2009b) berichten zwar die meisten neuen Daten zur Kanzerogenität, führen eine Risikoquantifizierung jedoch nur auf Basis der Nephrotoxizitätsdaten (Benchmarkansatz, Metaanalyse) durch. Sie erhalten unter Einschluss eines Sicherheitsfaktors von 3,9 ein tolerable wöchentliche Aufnahme (TWI; zugeführte Dosis, oral) von $2,5 \mu\text{g}/\text{kg}$ Körpergewicht und Tag.

Analyse

Der gewählte „Sicherheitsfaktor“ ist kein isoliert zu sehender Extrapolationsfaktor, sondern reflektiert die Heterogenität der verschiedenen Studien mit Angabe einer Schwelle für tubuläre nachteilige Effekte nach Cadmiumexposition und die Adversität des Effektes. Zu bedenken ist, dass empfindliche Personengruppen wie Diabetiker oder aufgrund eines Polymorphismus nur niedrigere Metallothioneinkonzentrationen in der Niere aufweisen und Personen, die zugleich eine erhöhte Exposition gegenüber Arsen haben, über diesen Faktor abzudecken wären. Unter Einbezug noch neuerer Werte würde die Benchmarkdosis eher noch niedriger liegen.

Ein TWI von 2,5 µg Cd/kg KG/W entspricht einer täglichen Dosis von 0,35 µg/kg x d. Bei Annahme einer Resorption von 10% im Magen-Darmtrakt ergibt sich eine tolerierbare innere Belastung von 35 ng/kg x d. Dies entspricht – bei Unterstellung von 70 kg Körpergewicht und einem Atemvolumen von 10 m³/Tag einer Luftkonzentration von 0,24 µg/m³. Bei Unterstellung einer Resorption von 25% im Respirationstrakt entspricht dies einer äußeren Belastung von 1 µg/m³. Bei dieser Umrechnung wurde kein spezifisches Arbeitsplatzszenario (außer des nur 10m³ betragenden Luftvolumens/Tag) unterstellt, allerdings auch keine Quotierung (anteilige Reservierung einer Teildosis für den Hauptpfad: orale Aufnahme). Entsprechend stützt die Berechnung der EFSA den hier vorgeschlagenen Wert von 2 µg/m³ für nichtkanzerogene Wirkung.

9.2.2.12 TOXPRO, 2006

TOXPRO ist eine schweizer Gesellschaft für Arbeitshygiene, der sich mit Risikoabschätzungen für chemische Substanzen beschäftigt. In einer neueren Arbeit (Toxpro, 2006) wurden epidemiologische Studien, tierexperimentelle Kanzerogenitätsdaten und Gentoxizitätsstudien zu Cadmium zusammenfassend referiert.

9.2.2.13 ANSES (2012; 2013; 2018)

ANSES (2012) bewertet das Krebsrisiko für Cadmium und Cadmiumverbindungen für die Allgemeinbevölkerung auf Basis der tierexperimentellen Studie von Takenaka et al. (1983) mit einer BMDL_{10-HEC} von 7,8 µg/m³. Unter Berücksichtigung von einem Gesamt-Assessmentfaktor von 25 wird ein VTR (valeur toxicologique de référence) von 0,3 µg/m³ abgeleitet. Die Bewertung der nichtkanzerogenen Effekte erfolgt gesondert unter Annahme einer BMDL₅ von 1 µg Cd/g Kreatinin und der tubulären Niereneffekte als kritischer Toxizität. Für nichtkanzerogene Effekte ergibt sich danach eine VTR für die Allgemeinbevölkerung von 0,45 µg/m³. Die Verbindlichkeit des Referenzwerts wurde nicht überprüft.

ANSES (2013) ermittelt an den Arbeitsplatz einen VLEP („pragmatique“; valeurs limites à des agents chimiques en milieu professionnel) von 3 µg/m³ (E-Staub) und einen Kurzzeitwert von 15 µg/m³.

2018 wurden spezifisch für den Arbeitsplatz Biologische Leitwerte publiziert:

Als VLB pragmatique („valeurs limites biologiques“; Schutz vor tubulären Niereneffekten) gelten 5 µg Cd/g Kreatinin; als Einzelwert zur ergänzenden Kontrolle (β2-Mikroglobulin) werden 2 µg/g Kreatinin ausgewiesen. Ergänzend gibt es einen VBR (valeurs biologiques de référence) von 0,8 µg Cd/g Kreatinin für Nichtraucher und einen entsprechenden Wert für Raucher von 1 µg/g Kreatinin.

9.2.2.14 Niederlande (2019)

In einer neuerlichen Bewertung des niederländischen Health Council wurde die Bewertung von SCOEL (2017) als zu konservativ eingeordnet und die Rückkehr zur Bewertung von 2013 befürwortet (mit einem BLV von 2 µg Cd/g Kreatinin und einem Luftgrenzwert von 4 µg/m³, A-Staub). Dies stimmt mit einer Bewertung des Niederländischen Komitees von 2013 überein (Gezondheidsraad, 2013; HCN, 2019).

9.2.2.15 Polen (2012)

In Polen (Jakubowski, 2012) wurde ein A-Staub-Wert von 2 µg/m³ und ein E-Staub-Wert von 10 µg/m³ begründet und ein biologischer Referenzwert von 5 µg Cd/ g Kreatinin festgelegt. Der Hintergrund für diese Ableitungen wurde nicht ermittelt (Begründungspapier in Polnisch).

9.2.2.16 Australien (Safe Work Australia, Hazardous Chemicals Requiring Health Monitoring ,2013)

In einer Bewertung von 2013 wurde für Australien ein „action level“ von 3 µg Cd/g Kreatinin und ein „removal level“ von 5 µg Cd/g Kreatinin etabliert. Die 3 µg/g Kreatinin korrespondieren danach mit 200 µg β2-Mikroglobulin Proteinausscheidung.

9.3 Schlussfolgerung

9.3.1 Ergebnisse

ERB:		A-Staub:
(4:1000	2,6 µg/m ³)	Toleranzrisiko nicht anzuwenden, da über AGW-analogem Wert Toxizität im Respirationstrakt
4:10000	0,9 µg/m³	
4:100000	0,09 µg/m³	
AGW-analoger Wert	2 µg/m³	
AGW		E-Staub:
AGW-analoger Wert	2 µg/m³	Nephrotoxizität
Kritische Toxizitätspunkte und „Point of Departure“:		Kanzerogenität (Lunge); BMD ₁₀ : 21,6 µg Cd/m ³ (Basis: Takenaka et al., 1983)
Überschreitungsfaktor:		8
Schwangerschaftsgruppe:		Nicht anzugeben (Kanzerogen)

Sensibilisierung:	Keine Einstufung
Hautresorption:	Keine Einstufung

9.3.2 Diskussion

9.3.2.1 AGW-analoger Wert

Es wird ein AGW-analoger Wert auf Basis der Nephrotoxizität (für A-Staub und E-Staub) in Höhe von $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ abgeleitet. Der vormalige Wert von $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ galt nur für E-Staub. Die vormalige Datenlage war ungenauer, während die aktualisierte Version sich auf eine von Nordberg et al. (2018) vorgestellte Modellierung stützen konnte, die bereits verschiedene Cadmiumverbindungen, die Umrechnung auf eine Luftkonzentration und eine angenommene kritische Nierenkortexkonzentration beinhaltet. Insofern ist der Unterschied im E-Staub-Wert zu AGS (2014) gerechtfertigt.

Die Ableitung enthält konservative wie weniger konservative Elemente und stellt insofern eine „weight of evidence“-Betrachtung der Gesamtdatenlage dar.

Konservativ ist die Gleichsetzung von E-Staub und A-Staub in dem ausgewiesenen AGW-analogen Wert, obwohl qualitative Hinweise bestehen, dass der E-Wert höher angesetzt werden könnte. Die Gründe für dieses Vorgehen sind in Abschnitt 9.1.2 ausgeführt.

Die Unterstellung eines LOAEC (marginal erhöhte Inzidenz von nephrotoxischen Effekten bei $1,4 \mu\text{g Cd/g}$ Kreatinin (ATSDR, 2012) statt bei $2 \mu\text{g Cd/g}$ Kreatinin) (Kjellström et al., 1977) ist ebenfalls – isoliert auf diesen Endpunkt betrachtet – konservativ, wobei zu bedenken ist, dass es formal nicht möglich ist, eine Wirkschwelle für den betrachteten Endpunkt zu benennen. Dabei wurde der Wert von $1,4 \mu\text{g Cd/g}$ Kreatinin auf Basis von Daten zur Allgemeinbevölkerung modelliert, so dass die Übernahme auf ein berufliches Kollektiv ebenfalls eine vorsichtige Annahme darstellt. Die meisten Angaben von einem LOAEC für die Allgemeinbevölkerung stützen jedoch einen $\text{LOAEC} < 1,4 \mu\text{g Cd/g}$ Kreatinin.

Allerdings wurde der konservative Startpunkt für den Arbeitsplatz durch die Wahl eines reduzierten Extrapolationsfaktors in Höhe von 2 (marginaler LOAEC \rightarrow NAEC) auf Basis der berechneten Luftkonzentrationen kompensiert. Es wurde eine Cadmiumverbindung mittlerer Löslichkeit unterstellt und nicht etwa die löslichste Verbindung war Ausgangspunkt zur Berechnung der Luftkonzentration.

Beim AGW-analogen Wert ist zu beachten, dass dieser zwar formal auf Basis von Nephrotoxizität abgeleitet wurde, weil dort die best-konsentierten Daten vorliegen, dass jedoch neuere Studien Hinweise beschreiben, die eine knochenschädigende Wirkung und eine entwicklungstoxische Wirkung bei eher kleineren LOAEC (als CdU) oder aber größere Extrapolationsfaktoren als 2 begründen könnten. Schließlich ist zu beachten, dass angesichts des Verdachts auf Nierenkrebs durch berufliche Cadmiumexposition ein konservatives Vorgehen bei der Abschätzung einer Schwelle für (nichtbösartige) Niereneffekte angezeigt ist.

Noch umfänglicher als mit einem AGWanalog für E-Staub könnte mit einem biologischen Monitoring (biologischer Leitwert) von Cadmium die Cd-Belastung des exponierten Arbeitnehmers erfasst und kontrolliert werden; bei regelmäßigen Messungen könnte damit ein individueller Schutz vor systemischer Toxizität sichergestellt werden.

9.3.2.2 Approximation der sublinearen ERB

Während SCOEL einen „praktischen Schwellenwert“ für angemessen hält, kennt die ERB-Methodik diesen Terminus nicht: im Falle, dass Faktoren ohne Schwellenwert nur teilweise und untergeordnet zum Wirkprinzip beitragen, während Schwellenwert-basierte Faktoren maßgeblich zur Gesamtwirkung beitragen, wird nach AGS (2013) eine Knickfunktion (als Approximation einer sublinearen ERB) modelliert. Dieser Ansatz kommt auch dem Verständnis von ECHA entgegen, die einen „mode of action based threshold“ am Arbeitsplatz wohl kennen (und zum Beispiel bei Nickel neuerlich vorschlagen), diesen Schwellenwert jedoch so niedrig lokalisieren, dass er sich nicht stark von einem niedrigen risikobasierten Wert mit sublinearer Extrapolation unterscheidet.

Der Mechanismus der Kanzerogenese von Cadmium ist nicht ausreichend verstanden, um eine Knickstelle und das Ausmaß der Sublinearität differenziert zu beschreiben. Es ist jedoch plausibel, den entsprechenden Verstärkereffekt, der nicht notwendigerweise mit der Initiierung der krebserzeugenden Wirkung kausal verknüpft sein muss, unterhalb von Konzentrationen zu suchen, die eine beginnende Entzündung im pulmonalen Bereich signalisieren.

Es ist dabei konservativ vom Tierexperiment auszugehen, da die epidemiologischen Studien kein gesichert erhöhtes Lungenkrebsrisiko beim Menschen nach Cadmiumexposition beschreiben und, falls sie ein solches Risiko anzeigen, eine schwächere Potenz für diese Tumorlokalisierung nahelegen.

Neuere Daten zu anderen Tumorlokalisationen legen nahe, dass Cadmium ein Kanzerogen in mehreren Organen ist, dass jedoch die Wirkung in anderen Organen vergleichsweise schwächer sein dürfte als in der Lunge.

9.3.2.3 Kompatibilität mit dem BOELV

Die Obergrenze der tolerablen Exposition liegt vor dem Hintergrund der Nierentoxizität nach AGW-Ansatz bei $2 \mu\text{g Cd/m}^3$ (eintembarer Staub). Der verbindliche europäische Grenzwert (BOELV) wird jedoch (mit Übergangsfristen) auf $1 \mu\text{g/m}^3$ (eintembarer Staub) festgelegt. Der BOELV bezieht sich auf die Arbeit von Thun et. 1991, der auf der Basis von mehrerer publizierter Arbeitsplatzstudien zu einem LOAEC für Nierentoxizität von $100 - 500 \text{ Mikrogramm/m}^3 \times \text{Jahre}$ kommt. Ausgehend von dem niedrigsten in dieser Publikation angegebenen Wert und einer 40-jährigen Arbeitszeit sowie einem LOAEC/NOAEC-Extrapolationsfaktor 3 ergibt sich der BOELV von $1 \mu\text{g/m}^3$.

Da die verschiedenen von Thun et al. (1991) betrachteten Studien unterschiedliche Kriterien für eine erhöhte Proteinurie (Nierentoxizität) beschreiben, die Anzahl der Probanden gerade in den niedrigen Expositionsgruppen sehr klein war und in den Studien auch nicht immer erkannt werden konnte ob E- oder A-Staub gemessen wurde, hebt die hier vorliegende ERB-Begründung nicht auf Thun et al. (1991) ab. Stattdessen wird, wie ausgeführt, von einem toxikokinetischen Modell für einen LOAEL bei erhöhter Proteinurie mit $1,4 - 2 \mu\text{g Cd/g Kreatinin}$ (ATSDR 2012, Nordberg et al. 2018) ausgegangen, das auf Humandaten beruht und das unter Berücksichtigung unterschiedlich löslicher Cadmiumverbindungen und unterschiedlich großer Cd-Aerosole sowie unter Berücksichtigung einer oralen Cadmium-Basisbelastung die Expositions-konzentration berechnet, die zu einer Cadmiumkonzentration im Urin von $1,4 \mu\text{g Cd/g Kreatinin}$ führt. Daraus ergibt sich AGWanalog von $2 \mu\text{g Cd/m}^3$ (E)

Der Wert von $1 \mu\text{g/m}^3$ (E-Staub) ist mit Blick auf die Nephrotoxizität als sehr konservativ für den Arbeitsplatz einzuschätzen,

- wegen des relevanten Extrapolationsfaktors gegenüber dem LOAEC von $4 \mu\text{g/m}^3$ (Faktor >3)

- wegen der hier angenommenen Gleichsetzung von A-Staub mit E-Staub, wenn im Grunde ein (zumindest kleiner) Unterschied in der systemisch verfügbaren Cadmium-Konzentration in einem E-Staub-Szenario im Vergleich zu einem A-Staub-Szenario anzunehmen ist,
- wegen der vorsichtigen LOAEC-Quantifizierung für berufliche Kollektive in dieser Bewertung.

Allerdings könnten basierend auf den in diesem Dokument gemachten Ausführungen bei einem AGW-analogen Wert von 2 µg/m³ (E-Staub) noch mögliche Risiken bei der Reproduktionstoxizität und der knochenschädigenden Wirkung bestehen, falls zukünftig noch besser belastbare Studien beschrieben werden. Ein biologisches Monitoring (biologischer Leitwert) von Cadmium könnte auch hier einen besseren Schutz bieten.

10. Literatur

Adams, S.V.; Shafer, M.M.; Bonner, M.R.; LaCroix, A.Z.; Manson, J.E.; Meliker, J.R.; Neuhauser, M.L.; Newcomb, P.A. (2016) Urinary cadmium and risk of invasive breast cancer in the Women's Health Initiative. *American Journal of Epidemiology*, 183, 815-823

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (1998) Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage. *Bundesarbeitsblatt*, 10, 74-76

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010) Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. BekGS 901. *Das Gemeinsame Ministerialblatt*, 61 (32), 691-696. http://www.baua.de/cln_135/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Bekanntmachung-901.html

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2013) Leitfaden zur Quantifizierung stoffspezifischer Exposition-Risiko-Beziehungen und von Risikokonzentrationen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen am Arbeitsplatz, (Anlage 3 zu TRGS 910). Version N10, Stand: 15.09.2013. Ausarbeitung durch den Arbeitskreis Risikoableitung im UA III des AGS. <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-910.html>

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2014) Begründung zu Exposition-Risiko-Beziehung für Cadmium in TRGS 910. Ausgabe: Oktober 2014. Stand: Mai 2014 <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Begrundungen-910.html>

Akerstrom, M.; Barregard, L.; Lundh, T.; Sallsten, G. (2014) Variability of urinary cadmium excretion in spot urine samples, first morning voids, and 24[h] urine in a healthy non-smoking population: Implications for study design. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 24, 171-179

Åkesson, A.; Barregard, L.; Bergdahl, I.A.; Nordberg, G.F.; Nordberg, M.; Skerfving, S. (2014) Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. *Environmental Health Perspectives*, 122, 431-438

Alfvén, T. (2002) Bone and Kidney Effects from Cadmium Exposure. Doctoral Thesis. Division of Environmental Epidemiology. Institute of Environmental Medicine. Karolinska Institute Stockholm Sweden

Amadou A, Praud D, Coudon T, Danjou AMN, Faure E, Leffondré K, Le romancer M, Severi G, Salizzoni P, Mancini FR, Fervers B (2019) Chronic long-term exposure to cadmium air pollution and breast cancer risk in the French E3N cohort. *Cancer Epidemiology* 146, 341-351

Amegah A, Sewor C (2019) Cadmium exposure and risk of adverse pregnancy outcomes: A systematic review and dose-response metaanalysis of cohort studies, *Environmental Epidemiology*: 3: 9

ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2012) Valeur toxicologique de référence pour le cadmium et ses composés. <https://www.anses.fr/en/system/files/CHIM2009sa0344Ra.pdf>

ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2013) Expertise en vue de la fixation de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu

professionnel. Evaluation des effets sur la santé et des méthodes de mesure des niveaux d'exposition sur le lieu de travail Cadmium et ses composés. Saisine 2007-SA-0425 – VLEP cadmium

ANSES, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (2018) Valeurs limites d'exposition en milieu professionnel. Evaluation des indicateurs biologiques d'exposition en vue de la recommandation de valeurs limites biologiques et de valeurs biologiques de référence pour le cadmium et ses composés. Saisine n° 2007-SA-0425, France. <https://www.anses.fr/fr/system/files/VLEP2007SA0425Ra.pdf>

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2012) Toxicological Profile for Cadmium U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=48&tid=15#bookmark02>

Belliardo, C.; Di Giorgio, C.; Chaspoul, F.; Gallice, P.; Bergé-Lefranc, D. (2018) Direct DNA interaction and genotoxic impact of three metals: Cadmium, nickel and aluminum. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 125, 271-277

Bernard, A. (2016) Confusion about cadmium risks: the unrecognized limitations of an extrapolated paradigm. *Environmental Health Perspectives*, 125, 1-5

Bishak, Y.; Payahoo, L.; Osatdrahimi, A.; Nourazarian, A. (2015) Mechanisms of cadmium carcinogenicity in the gastrointestinal tract. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16, 9-21

Blum, J.L.; Edwards, J.R.; Prozialeck, W.C.; Xiong, J.Q.; Zelikoff, J.T. (2015) Effects of maternal exposure to cadmium oxide nanoparticles during pregnancy on maternal and offspring kidney injury markers using a murine model. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 78, 711-724

Blum, J.L.; Xiong, J.Q.; Hoffman, C.; Zelikoff, J.T. (2012) Cadmium associated with inhaled cadmium oxide nanoparticles impacts fetal and neonatal development and growth. *Toxicological Sciences*, 126, 478-486

Bommarito PA, Kin SS, Meeker JD, Fry RC, Contonwine DE, McElrath TF, Ferguson KK (2019) Urinary trace metals, maternal circulating angiogenic biomarkers, and preeclampsia: a single-contaminant and mixture-based approach. *Environmental Health* 18: 63

Branca, J.J.V.; Morucci, G.; Pacini, A. (2018) Cadmium-induced neurotoxicity: still much ado. *Neural Regeneration Research*, 13, 1879-1882

Browar, A.W.; Koufos, E.B.; Wei, Y.; Leavitt, L.L.; Prozialeck, W.C.; Edwards, J.R. (2018) Cadmium exposure disrupts periodontal bone in experimental animals: implications for periodontal disease in humans. *Toxics*, 6, 10pp

Buha, A.; Matovic, V.; Antonijevic, B.; Bulat, Z.; Curcic, M.; Renieri, E.A.; Tsatsakis, A.M.; Schweitzer, A.; Wallace, D. (2018) Overview of cadmium thyroid disrupting effects and mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 19,

Buser, M.C.; Ingber, S.Z.; Raines, N.; Fowler, D.A.; Scinicariello, F. (2016) Urinary and blood cadmium and lead and kidney function: NHANES 2007-2012. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219, 261-267

Byber, K.; Lison, D.; Verougstraete, V.; Dressel, H.; Hotz, P. (2016) Cadmium or cadmium compounds and chronic kidney disease in workers and the general population: a systematic review. *Critical Reviews in Toxicology*, 46, 191-240

Caciari, T.; Sancini, A.; Fioravanti, M.; Capozzella, A.; Casale, T.B.; Montuori, L.; Fiaschetti, M.; Schifano, M.; Andreozzi, G.; Nardone, N.; Tomei, G.; Ciarrocca, M.; Rosati, M.; Tomei, F. (2013) Cadmium and hypertension in exposed workers: A meta-analysis. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 26, 440-456

Cassidy, F.C.; Charalambous, M. (2018) Genomic imprinting, growth and maternal-fetal interactions *Journal of Experimental Biology*, 221, 9pp

Chappell, G.; Pogribny, I.P.; Guyton, K.Z.; Rusyn, I. (2016) Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: A systematic literature review. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 768, 27-45

Chaumont, A.; De Winter, F.; Dumont, X.; Haufroid, V.; Bernard, A. (2011) The threshold level of urinary cadmium associated with increased urinary excretion of retinol-binding protein and beta 2-microglobulin: a re-assessment in a large cohort of nickel-cadmium battery workers. *Occupational and Environmental Medicine*, 68, 257-264

Chen, C.; Xun, P.; Nishijo, M.; Carter, S.; He, K. (2016a) Cadmium exposure and risk of prostate cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among the general and occupational populations. *Sci Rep*, 6, 25814

Chen, C.; Xun, P.; Nishijo, M.; He, K. (2016b) Cadmium exposure and risk of lung cancer: a meta-analysis of cohort and case-control studies among general and occupational populations. *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*, 26, 437-444

Chen, C.; Xun, P.; Nishijo, M.; Sekikawa, A.; He, K. (2015) Cadmium exposure and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies and case-control studies among individuals without occupational exposure history. *Environmental Science and Pollution Research International*, 22, 17465-17474

Chen, X.; Dai, Y.; Wang, Z.; Zhu, G.; Ding, X.; Jin, T. (2018a) The association between serum vitamin D levels and renal tubular dysfunction in a general population exposed to cadmium in China. *PLoS One*, 13, e0195682

Chen, X.; Wang, Z.; Zhu, G.; Ding, X.; Jin, T. (2018b) The references level of cadmium intake for renal dysfunction in a Chinese population. *Sci Rep*, 8, 9011

Chen, X.; Zhu, G.; Jin, T. (2017) Effects of cadmium exposure on age of menarche and menopause *Toxics*, 6, 6

Cheng, L.; Zhang, B.; Zheng, T.; Hu, J.; Zhou, A.; Bassig, B.A.; Xia, W.; Savitz, D.A.; Buka, S.; Xiong, C.; Braun, J.M.; Zhang, Y.; Zhou, Y.; Pan, X.; Wu, C.; Wang, Y.; Qian, Z.; Yang, A.; Romano, M.E.; Shi, K.; Xu, S.; Li, Y. (2017) Critical windows of prenatal exposure to cadmium and size at birth. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14,

Choudhury, H.; Harvey, T.; Thayer, W.C.; Lockwood, T.F.; Stiteler, W.M.; Goodrum, P.E.; Hassett, J.M.; Diamond, G.L. (2001) Urinary cadmium elimination as a biomarker of exposure for evaluating a cadmium dietary exposure-biokinetics model. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 63, 321-350

Cowley M.; Skaar D.A.; Jima D.D.; Maguire R.L.; Hudson K.M.; Park S.S.; Sorrow P.; Hoyo C. (2018) Effects of cadmium exposure on DNA methylation at imprinting control regions and genome-wide in mothers and newborn children. *Environ. Health Perspect* 126(3), 0370031-12

C. 126(3)upertino, M.C.; Novaes, R.D.; Santos, E.C.; Neves, A.C.; Silva, E.; Oliveira, J.A.; Matta, S.L.P. (2017) Differential susceptibility of germ and Leydig cells to cadmium-mediated toxicity: impact on testis structure, adiponectin levels, and steroidogenesis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 3405089

de Angelis, C.; Galdiero, M.; Pivonello, C.; Salzano, C.; Gianfrilli, D.; Piscitelli, P.; Lenzi, A.; Colao, A.; Pivonello, R. (2017) The environment and male reproduction: The effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reproductive Toxicology*, 73, 105-127

Demir, N.; Enon, S.; Turksoy, V.A.; Kayaalti, Z.; Kaya, S.; Cangir, A.K.; Soylemezoglu, T.; Savas, I. (2014) Association of cadmium but not arsenic levels in lung cancer tumor tissue with smoking, histopathological type and stage. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15, 2965-2970

Diamond, G.L.; Thayer, W.C.; Choudhury, H. (2003) Pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) modeling of risks of kidney toxicity from exposure to cadmium: estimates of dietary risks in the U.S. population. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 66, 2141-2164

Djordjevic VR et al (2019) Environmental cadmium exposure and pancreatic cancer: Evidence from case control, animal and in vitro studies, *Environment International* 128, 353-361

Drexler, H.; Greim, H. (2008) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. 15. Lfg., DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Weinheim

EC, European Commission (2017) Opinion on an EU Occupational Exposure Limit value for Cadmium and its inorganic compounds under Directive 2004/37/EC (CMD). Doc. 663/17. Adopted on 31/05/2017. The Advisory Committee on Safety and Health at Work.

EC, European Commission (2018) REGULATION (EC) No 1272/2008 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC, and

amending Regulation (EC) No 1907/2006 (Text with EEA relevance) (OJ L 353, 31.12.2008, p. 1). 02008R1272 — EN — 01.03.2018 — 010.001 — 1. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:02008R1272-20180301&from=DE>

ECB, European Chemicals Bureau (2007) European Union Risk Assessment Report: Cadmium Metal. European Commission. Joint Research Centre. <https://echa.europa.eu/documents/10162/4ea8883d-bd43-45fb-86a3-14fa6fa9e6f3>

EFSA, European Food Safety Authority (2009a) Meta-analysis of Dose-Effect Relationship of Cadmium for Benchmark Dose Evaluation. Prepared by the Assessment Methodology Unit (Question No EFSA-Q-2009-00472). Issued on 20 March 2009. EFSA Scientific Report 254. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/254r.htm>

EFSA, European Food Safety Authority (2009b) Scientific Opinion on Cadmium in Food. *The EFSA Journal*, 980, 1-139

El-Habit, O.H.; Abdel Moneim, A.E. (2014) Testing the genotoxicity, cytotoxicity, and oxidative stress of cadmium and nickel and their additive effect in male mice. *Biological Trace Element Research*, 159, 364-372

Elbeialy, A.A.; Eldosouky, H.A. (2018) Cadmium toxicity as a probable cause of smoking induced bone loss. Abstract AB0984. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 77, Suppl. 2, 1614

EN 481 (1993) Festlegung der Teilchengrößenverteilung zur Messung luftgetragener Partikel, Arbeitsplatzatmosphäre, Beuth Verlag GmbH, 10722 Berlin

Eom, S.-Y.; Seo, M.-N.; Lee, Y.-S.; Park, K.-S.; Hong, Y.-S.; Sohn, S.-J.; Kim, Y.-D.; Choi, B.-S.; Lim, J.-A.; Kwon, H.-J.; Kim, H.; Park, J.-D. (2017) Low-level environmental cadmium exposure induces kidney tubule damage in the general population of Korean adults. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, 73, 401-409

EPA U.S. Environmental Protection Agency (1999) Toxicological review of cadmium and compounds. Draft. National Center for Environmental Assessment

EPA U.S- Environmental Protection Agency (2009) Integrated Risk Information System (IRIS) <http://www.epa.gov/iris/>

EU (2019) RICHTLINIE (EU) 2019/ 983 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. Juni 2019 zur Änderung der Richtlinie 2004/37/EG über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch Karzinogene oder Mutagene bei der Arbeit, L 164/23

Everson, T.M.; Marable, C.; Deyssenroth, M.A.; Punshon, T.; Jackson, B.P.; Lambertini, L.; Karagas, M.R.; Chen, J.; Marsit, C.J. (2019) Placental expression of imprinted genes, overall and in sex-specific patterns, associated with placental cadmium concentrations and birth size. *Environmental Health Perspectives*, 127, 57005

Fay, M.J.; Alt, L.A.C.; Ryba, D.; Salamah, R.; Peach, R.; Papaeliou, A.; Zawadzka, S.; Weiss, A.; Patel, N.; Rahman, A.; Stubbs-Russell, Z.; Lamar, P.C.; Edwards, J.R.; Prozialeck, W.C. (2018) Cadmium nephrotoxicity is associated with altered microRNA expression in the rat renal cortex. *Toxics*, 6, 16

Ganguly, K.; Levänen, B.; Palmberg, L.; Akesson, A.; Lindén, A. (2018) Cadmium in tobacco smokers: a neglected link to lung disease? *European Respiratory Review*, 27,

Garcia-Esquinas, E.; Pollan, M.; Tellez-Plaza, M.; Francesconi, K.A.; Goessler, W.; Guallar, E.; Umans, J.G.; Yeh, J.; Best, L.G.; Navas-Acien, A. (2014) Cadmium exposure and cancer mortality in a prospective cohort: the strong heart study. *Environmental Health Perspectives*, 122, 363-370

Geng, H.X.; Wang, L. (2019) Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 67, 102-107

Gezondheidsraad (2013) Advisory letter *Cadmium and inorganic cadmium compounds*. July 5, 2013. Gezondheidsraad, Health Council of the Netherlands to the Minister of Social Affairs and Employment

Grau-Perez, M.; Pichler, G.; Galan-Chilet, I.; Briongos-Figuero, L.S.; Rentero-Garrido, P.; Lopez-Izquierdo, R.; Navas-Acien, A.; Weaver, V.; Garcia-Barrera, T.; Gomez-Ariza, J.L.; Martin-Escudero, J.C.; Chaves, F.J.; Redon, J.; Tellez-Plaza, M. (2017) Urine cadmium levels and albuminuria in a general population from Spain: A gene-environment interaction analysis. *Environment International*, 106, 27-36

- Greim, H. (2004) Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 39. Lfg. DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim
- Groni, S.; Agnoli, C.; Krogh, V.; Pala, V.; Rinaldi, S.; Vinceti, M.; Contiero, P.; Vescovi, L.; Malavolti, M.; Sieri, S. (2019) Dietary cadmium and risk of breast cancer subtypes defined by hormone receptor status: A prospective cohort study. *International Journal of Cancer*, 144, 2153-2160
- Guo, J.; Wu, C.; Qi, X.; Jiang, S.; Liu, Q.; Zhang, J.; Cao, Y.; Chang, X.; Zhou, Z. (2017) Adverse associations between maternal and neonatal cadmium exposure and birth outcomes. *The Science of the Total Environment*, 575, 581-587
- Guo, Z.L.; Wang, J.Y.; Gong, L.L.; Gan, S.; Gu, C.M.; Wang, S.S. (2018) Association between cadmium exposure and urolithiasis risk: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 97, e9460
- Haney, J. (2016) Development of an inhalation unit risk factor for cadmium. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 77, 175-183
- Hartwig, A. (2018) Cadmium and Its Impact on Genomic Stability. In: Thévenod, F.; Petering, D.; M. Templeton, D.; Lee, W.-K.; Hartwig, A., Cadmium Interaction with Animal Cells, Springer International Publishing, 107-125
- HCN, Health Council of the Netherlands (2019) Health-based recommendation on occupational exposure limits. Cadmium and inorganic cadmium compounds. No. 2019/03. Dutch Expert Committee on Occupational Safety (DECOS) a Committee of the Health Council of the Netherlands. <https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/03/20/cadmium-and-inorganic-cadmium-compounds>
- Huang K.; Li H.; Zahng B.; Zheng T.; Li Y.; Zhou A.; Du X.; Pan X.; Yang J.; Wu C.; Jiang M.; Peng Y.; Huang Z.; Xia W.; Xu S. (2017) Prenatal cadmium exposure and preterm low birth weight in China. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol* 27, 491-496
- Huang, S, Kuang J, Zhou F, Jia Q, Lu Q, Feng C, Yang W, Fan G. (2019) The association between prenatal cadmium exposure and birth weight: A systematic review and meta-analysis of available evidence, *Environmental pollution*, 251, 699-707
- Hudson K (2019) Epigenetic and Transcriptomic Mechanisms Linking Maternal Cadmium Exposure to Disease Susceptibility in the Offspring. PhD Thesis, North Carolina State University (<https://repository.lib.ncsu.edu/bitstream/handle/1840.20/36461/etd.pdf?sequence=1>, as accessed on 29. Mai 2020)
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2012a) Cadmium and cadmium compounds. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100C. A Review of Human Carcinogens. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts, WHO, World Health Organization, Lyon, France, 121-145
- IARC, International Agency for Research on Cancer (2012b) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 100C. A Review of Human Carcinogens. Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts. WHO, World Health Organization, Lyon, France
- Jacobo-Estrada, T.; Santoyo-Sánchez, M.; Thévenod, F.; Barbier, O. (2017) Cadmium handling, toxicity and molecular targets involved during pregnancy: lessons from experimental models. *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 1590
- Jakubowski, M. (2012) Kadm i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Cd. *Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy*, 2(72), 111-146
- James, K.A.; Meliker, J.R. (2013) Environmental cadmium exposure and osteoporosis: a review. *Int J Public Health*, 58, 737-745
- Järup, L.; Elinder, C.G.; Spang, G. (1988) Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 60, 223-229
- Jie O.; Peng P.; Qiu L.; Teng L.; Li Ch.; Han J.; Liu X. (2019) Biomarkers of metal toxicity in embryos in the general population. *J Clin Lab Anal*. 33, e22974
- Jouybari, L.; Saei Ghare Naz, M.; Sanagoo, A.; Kiani, F.; Sayehmiri, F.; Sayehmiri, K.; Hasanpour Dehkordi, A. (2018) Toxic elements as biomarkers for breast cancer: a meta-analysis study. *Cancer Manag Res*, 10, 69-79

Ju-Kun, S.; Yuan, D.-B.; Rao, H.-F.; Chen, T.-F.; Luan, B.-S.; Xu, X.-M.; Jiang, F.-N.; Zhong, W.-D.; Zhu, J.-G. (2016) Association between Cd exposure and risk of prostate cancer: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 95, e2708

Julander, A.; Gustavsson, P.; Jakobsson, K. (2012) Kunskapsöversikt. Kemisk exponering och hälsorisker vid hantering av elavfall. Rapport 2012:17. Sweden. <https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/kunskapssammanstallningar/kemisk-exponering-och-halsorisker-vid-hantering-av-elavfall-kunskapssammanstallningar-rap-2012-17.pdf>

Khoshhali, M., Rafiei N, Farajzadegan Z, Shoshtari-Yeganeh B, Kelishadi R (2019) Maternal Exposure to Cadmium and Fetal Growth: A systematic Review and Meta-Analysis, *Biological Trace Element Research*, Epub 2019 Aug 11. doi: 10.1007/s12011-019-01819-y

Kippler, M.; Tofail, F.; Gardner, R.; Rahman, A.; Hamadani Jena, D.; Bottai, M.; Vahter, M. (2012a) Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environmental Health Perspectives*, 120, 284-289

Kippler, M.; Tofail, F.; Hamadani Jena, D.; Gardner, R.M.; Grantham-McGregor, S.M.; Bottai, M.; Vahter, M. (2012b) Early-life cadmium exposure and child development in 5-year-old girls and boys: a cohort study in Rural Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*, 120, 1462-1468

Kjellström, T.; Evrin, P.-E.; Rahnster, B. (1977) Dose-response analysis of cadmium-induced tubular proteinuria: A study of urinary β_2 -microglobulin excretion among workers in a battery factory. *Environmental Research*, 13, 303-317

Kumar, K.M.K.; Kumar, M.N.; Patil, R.H.; Nagesh, R.; Hegde, S.M.; Kavya, K.; Babu, R.L.; Ramesh, G.T.; Sharma, S.C. (2016) Cadmium induces oxidative stress and apoptosis in lung epithelial cells. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 26, 658-666

Kumar, S.; Sharma, A. (2019) Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Reviews on Environmental Health*, 34(4):327-338

Li, H.; Huang, K.; Jin, S.; Peng, Y.; Liu, W.; Wang, M.; Zhang, H.; Zhang, B.; Xia, W.; Li, Y.; Lu, S.; Xu, S. (2019) Environmental cadmium exposure induces alterations in the urinary metabolic profile of pregnant women. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222, 556-562

Li, M.; Li, X.; Xu, J.; Qi, N.; Zhang, Z. (2020) Unchanged pulmonary function and increased prevalence of subjective respiratory symptoms in non-smoking workers with low cadmium body burden. *Biological Trace Element Research*, 194(1): 84-88

Li, Z.X.; Wang, P.; Huang, R.; Liang, X.X.; Dun, Z.J.; Jiang, Q.; Huang, Q.; Ling, H.T.; Wang, J.; Tan, J.B.; Wu, S.X.; Chen, Z.H.; Gao, Y.Y.; Lyu, Y.J.; Wu, Y.N.; Yang, X.F. (2016) [Cadmium burden and renal dysfunction among residents in cadmium-polluted areas: A 3-year follow-up study]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 50, 322-327

Lison, D.; Van Maele-Fabry, G.; Vral, A.; Vermeulen, S.; Bastin, P.; Haufroid, V.; Baeyens, A. (2019) Absence of genotoxic impact assessed by micronucleus frequency in circulating lymphocytes of workers exposed to cadmium. *Toxicology Letters*, 303, 72-77

Liu, T., Zhang M, Guallar E, Wang G, Hong X, Wang X, Mueller NT (2019) Trace Minerals, Heavy metals, and preeclampsia: Findings from the Boston birth cohort, *Journal of the American Heart Association*, 8, 1-9

McCall, J.L.; Elliot, M.; Nowak, E.; Damron, F.H.; Barnett, J.B. (2018) Prenatal exposure to cadmium alters the transcriptome of regulatory T cells in C57BL/6 mice and may contribute to immunological health of the offspring. *The Journal of Immunology*, 200, Suppl. 1, 110.114

Montelius, J. (2003) Consensus Report for Cadmium. In: Montelius, J., Scientific Basis for Swedish Occupational Standards XXIV, Arbete och Hälsa. Arbetsmiljöinstitutet, Solna, Sweden. http://www.in-chem.org/documents/kemi/kemi/ah2003_16.pdf, 31-47

Moody, E.C.; Coca, S.G.; Sanders, A.P. (2018) Toxic metals and chronic kidney disease: a systematic review of recent literature. *Curr Environ Health Rep*, 5, 453-463

Mudipalli, A.; Zelikoff, J.T. (2017) Essential and Non-essential Metals. Carcinogenesis, Prevention and Cancer Therapeutics. Humana Press

Murphy, D.; Sinha-Royle, E.; Bellis, K.; Harrington, C.; Hutchinson, D. (2019) Nodular rheumatoid arthritis (RA): A distinct disease subtype, initiated by cadmium inhalation inducing pulmonary nodule formation and subsequent RA-associated autoantibody generation. *Medical Hypotheses*, 122, 48-55

Nawrot, T.; Geusens, P.; Nulens, T.S.; Nemery, B. (2010) Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25, 1441-1445

Nersesyan, A.; Kundi, M.; Waldherr, M.; Setayesh, T.; Misik, M.; Wultsch, G.; Filipic, M.; Mazzaron Barcelos, G.R.; Knasmueller, S. (2016) Results of micronucleus assays with individuals who are occupationally and environmentally exposed to mercury, lead and cadmium. *Mutation Research - Reviews in Mutation Research*, 770, 119-139

Nordberg, G.F.; Bernard, A.; Diamond, G.L.; Duffus, J.H.; Illing, P.; Nordberg, M.; Bergdahl, I.A.; Jin, T.; Skerfving, S. (2018) Risk assessment of effects of cadmium on human health (IUPAC Technical Report). *Pure and Applied Chemistry*, 90, 755-808

NTP, National Toxicology Program (1995) Toxicity Studies of Cadmium Oxide Administered by Inhalation to F344/N Rats and B6C3F1 Mice. Toxicity Report Series No. 39. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service

Orr, S.E.; Bridges, C.C. (2017) Chronic kidney disease and exposure to nephrotoxic metals. *International Journal of Molecular Sciences*, 18,

OSHA (1993) Occupational Exposure to Cadmium; Correction., Fed Register #58:21778-21850. United States DEPARTMENT OF LABOR, Occupational Safety and Health Administration, 29 CFR Parts 1910, 1915 and 1928, [Docket No. H-057a] Publication Date 04/23/1993.

Park, R.M.; Stayner, L.T.; Petersen, M.R.; Finley-Couch, M.; Hornung, R.; Rice, C. (2012) Cadmium and lung cancer mortality accounting for simultaneous arsenic exposure. *Occupational and Environmental Medicine*, 69, 303-309

Pelfrène, A.; Cave, M.R.; Wragg, J.; Douay, F. (2017). In vitro investigations of human bioaccessibility from reference materials using simulated lung fluids. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14,

Pelfrène A, Douay F (2018) Assessment of oral and lung bioaccessibility of Cd and Pb from smelter-impacted dust. *Environmental Science and Pollution Research* 25, 3718–3730

Pennemans, V.; De Winter, L.M.; Munters, E.; Nawrot, T.S.; Van Kerkhove, E.; Rigo, J.M.; Reynders, C.; Dewitte, H.; Carleer, R.; Penders, J.; Swennen, Q. (2011) The association between urinary kidney injury molecule 1 and urinary cadmium in elderly during long-term, low-dose cadmium exposure: a pilot study. *Environmental Health*, 10, 77

Pollack, A.Z.; Ranasinghe, S.; Sjaarda, L.A.; Mumford, S.L. (2014) Cadmium and reproductive health in woman: A systematic review of the epidemiologic evidence. *Curr Envir Health Rpt* 1, 172-184

Prozialeck, W.C.; Edwards, J.R. (2010) Early biomarkers of cadmium exposure and nephrotoxicity. *Biometals*, 23, 793-809

Punshon, T.; Li, Z.; Jackson, B.P.; Parks, W.T.; Romano, M.; Conway, D.I.; Baker, E.R.; Karagas, M.R. (2019) Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. *Environment International*, 126, 533-542

Rana, K.; Verma, Y.; Rani, V.; Rana, S.V.S. (2018) Renal toxicity of nanoparticles of cadmium sulphide in rat. *Chemosphere*, 193, 142-150

Robles-Osorio, M.L.; García-Solís, P.; Solís-Sainz, J.C.; Montero-Perea, D.; Avilés-Romo, I.; Sabath-Silva, E.; Ochoa-Martínez, A.; Pérez-Maldonado, I.; Sabath, E. (2017) Non-critical urinary cadmium excretion as a risk factor associated with tubular markers of early kidney injury in Central Mexico. *Nefrología*, 37, 552-554

Roels HR, Lauwerys RR, Buchet J-P, Bernard A, Chettle DR, Harvey TC, Al-Haddad IK (1981) In vivo measurement of liver and kidney cadmium in workers exposed to this metal: its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environmental Research* 26, 217-240

Rokadia, H.K.; Agarwal, S. (2013) Serum heavy metals and obstructive lung disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Chest*, 143, 388-397

- Romano, M.E.; Enquobahrie, D.A.; Simpson, C.; Checkoway, H.; Williams, M.A. (2016) Maternal body burden of cadmium and offspring size at birth. *Environmental Research*, 147, 461-468
- Rosen EM, Muñoz MI, McElrath T, Cantonwine DE, Ferguson KK (2018) Environmental contaminants and preeclampsia: a systematic literature review, *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*;21(5):291-319
- Satarug, S. (2018) Dietary cadmium intake and its effects on kidneys. *Toxics*, 6, 15
- Satarug, S.; Ruangyuttikarn, W.; Nishijo, M.; Ruiz, P. (2018) Urinary cadmium threshold to prevent kidney disease development. *Toxics*, 6, 26
- Schwerdtle, T.; Ebert, F.; Thuy, C.; Richter, C.; Mullenders, L.H.; Hartwig, A. (2010) Genotoxicity of soluble and particulate cadmium compounds: impact on oxidative DNA damage and nucleotide excision repair. *Chemical Research in Toxicology*, 23, 432-442
- SCOEL, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (2017) Cadmium and its inorganic compounds. SCOEL/OPIN/336. Adopted 8th of February 2017. European Commission, Directorate-General for Employment, Social Affairs and Inclusion. Directorate B - Employment. Unit B.3 - Health and safety
- Sharma, H.C.; Rawal, N.; Mathew, B. (2015) The characteristics, toxicity and effects of cadmium. *International Journal of Nanotechnology and Nanoscience*, 3, 1-9
- Sherrer, S.M.; Penland, E.; Modrich, P. (2018) The mutagen and carcinogen cadmium is a high-affinity inhibitor of the zinc-dependent MutLalpha endonuclease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115, 7314-7319
- Sheykhansari, S.; Kozielski, K.; Bill, J.; Sitti, M.; Gemmati, D.; Zamboni, P.; Singh, A.V. (2018) Redox metals homeostasis in multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Cell Death Dis*, 9, 348
- Shi, P.; Jing, H.; Xi, S. (2019) Urinary metal/metalloid levels in relation to hypertension among occupationally exposed workers. *Chemosphere*, 234, 640-647
- Shi, Z.; Taylor, A.W.; Riley, M.G.; Byles, J.; Liu, J.; Noakes, M. (2018) Association between dietary patterns, cadmium intake and chronic kidney disease among adults. *Clinical Nutrition*, 37, 276-284
- Skipper, A.; Sims, J.N.; Yedjou, C.G.; Tchounwou, P.B. (2016) Cadmium chloride induces DNA damage and apoptosis of human liver carcinoma cells via oxidative stress. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, 88
- Skolarczyk, J.; Budzyński, M.; J., P.; Małecka-Massalska, T.; Skórzyńska-Dziduszko, K. (2018) The impact of cadmium on male infertility. *Journal of Elementology*, 23, 35-44
- Song, J.; Luo, H.; Yin, X.; Huang, G.; Luo, S.; Lin du, R.; Yuan, D.B.; Zhang, W.; Zhu, J. (2015) Association between cadmium exposure and renal cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*, 5, 17976
- Stayner, L.T.; Smith, R.; Thun, M.; Schnorr, T.; Lemen, R. (1992) A dose-response analysis and quantitative assessment of lung cancer risk and occupational cadmium exposure. *Annals of Epidemiology*, 2, 177-194
- Takenaka, S.; Oldiges, H.; König, H.; Hochrainer, D.; Oberdörster, G. (1983) Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in wistar rats. *Journal of the National Cancer Institute*, 70, 367-373
- Tan HW, Liang Z-L, Yao Y, Wu D-D, Mo H-Y, Gu J, Chiu J-F, Xu Y-M, Lau ATY (2019) Lasting DNA Damage and Aberrant DNA Repair Gene Expression Profile Are Associated with Post-Chronic Cadmium Exposure in Human Bronchial Epithelial Cells. *Cells* 8, 842; doi:10.3390/cells808084
- Tellez-Plaza, M.; Jones, M.R.; Dominguez-Lucas, A.; Guallar, E.; Navas-Acien, A. (2013) Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Current Atherosclerosis Reports*, 15, 356
- The Health Council of The Netherlands (2019) Cadmium and selected cadmium compounds. Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. Public draft. (<https://www.nederlandsezeilmakerijen.nl/cms/files/gsw-2303-57-55-openbaar-conceptrapport-cadmium-en-cadmiumverbindingen-id-56384-.pdf> as accessed on 23. May 2020)
- Thomas, L.D.K. (2013) Cadmium Exposure and Risk of Kidney Effects and Bone Fractures: Population-Based Studies in England and Sweden. Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden. <https://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/41679>

- Thompson, J.; Bannigan, J. (2008) Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. *Reproductive Toxicology*, 25, 304-315
- Thun, M.J.; Elinder, C.G.; Friberg, L. (1991) Scientific basis for an occupational standard for cadmium. *American Journal of Industrial Medicine*, 20, 629-642
- Thun, M.J.; Osorio, A.M.; Schober, S.; Hannon, W.H.; Lewis, B.; Halperin, W. (1989) Nephropathy in cadmium workers: assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. *British Journal of Industrial Medicine*, 46, 689-697
- Thun, M.J.; Schnorr, T.M.; Smith, A.B.; Halperin, W.E.; Lemen, R.A. (1985) Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers - an update. *Journal of the National Cancer Institute*, 74, 325-333
- Tian, H.; Chen, S.; Leng, Y.; Li, T.; Li, Z.; Chen, H.; Zhang, Q. (2018) Exposure to cadmium during gestation and lactation affects development and function of Leydig cells in male offspring. *Environmental Toxicology*, 33, 351-360
- Toxpro (2006) Carcinogenic potential of cadmium in workers. <https://pdfs.semanticscholar.org/f7fc/ef68b8a754ac87ecec552e64481538d545759.pdf> .
- Turley, A.E.; Zagorski, J.W.; Kennedy, R.C.; Freeborn, R.A.; Bursley, J.K.; Edwards, J.R.; Rockwell, C.E. (2019) Chronic low-level cadmium exposure in rats affects cytokine production by activated T cells. *Toxicology Research*, 8, 227-237
- Venza, M.; Visalli, M.; Biondo, C.; Oteri, R.; Agliano, F.; Morabito, S.; Caruso, G.; Caffo, M.; Teti, D.; Venza, I. (2014) Epigenetic effects of cadmium in cancer: focus on melanoma. *Current Genomics*, 15, 420-435
- Verma, N.; Bal, S.; Gupta, R.; Aggarwal, N.; Yadav, A. (2020) Antioxidative effects of piperine against cadmium-induced oxidative stress in cultured human peripheral blood lymphocytes. *Journal of Dietary Supplements*, 17(1): 41-52
- Wallin, M. (2015) Cadmium, kidney and bone. Department of Occupational and Environmental Medicine, Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg, Sweden. <https://hdl.handle.net/2077/39550> ISBN (printed) 978-91-628-9578-5
- Wallin, M.; Barregard, L.; Sallsten, G.; Lundh, T.; Karlsson, M.K.; Lorentzon, M.; Ohlsson, C.; Mellstrom, D. (2016) Low-level cadmium exposure is associated with decreased bone mineral density and increased risk of incident fractures in elderly men: The MrOS Sweden Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31, 732-741
- Wang, D.; Sun, H.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Ding, Z.; Chen, X.; Xu, Y. (2016) Tubular and glomerular kidney effects in the Chinese general population with low environmental cadmium exposure. *Chemosphere*, 147, 3-8
- Wang, F.; Fan, F.; Wang, L.; Ye, W.; Zhang, Q.; Xie, S. (2018a) Maternal cadmium levels during pregnancy and the relationship with preeclampsia and fetal biometric parameters. *Biological Trace Element Research*, 186, 322-329
- Wang, H.F.; Chang, M.; Peng, T.T.; Yang, Y.; Li, N.; Luo, T.; Cheng, Y.M.; Zhou, M.Z.; Zeng, X.H.; Zheng, L.P. (2017) Exposure to cadmium impairs sperm functions by reducing CatSper in mice. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 42, 44-54
- Wang, Y.; Mandal, A.K.; Son, Y.-O.K.; Pratheeshkumar, P.; Wise, J.T.F.; Wang, L.; Zhang, Z.; Shi, X.; Chen, Z. (2018b) Roles of ROS, Nrf2, and autophagy in cadmium-carcinogenesis and its prevention by sulforaphane. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 353, 23-30
- WHO, World Health Organization (2000) WHO air quality guidelines for Europe, 2nd edition, 2000 (CD ROM version). <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/publications/pre2009/who-air-quality-guidelines-for-europe,-2nd-edition,-2000-cd-rom-version>
- Woo, H.D.; Chiu, W.A.; Jo, S.; Kim, J. (2015) Benchmark dose for urinary cadmium based on a marker of renal dysfunction: a meta-analysis. *PLoS One*, 10, e0126680
- Yang J.; Huo W.; Zhang B.; Zheng T.; Li Y.; Pan X.; Liu W.; Chang H.; Jiang M.; Zhou A.; Qian Z.; Wan Y.; Xia W.; Xu S. (2016) Maternal urinary cadmium concentrations in relation to preterm birth in the Healthy Baby Cohort Study in China. *Environ. Int.* 94, 300-306

Xiong, R.; Wu, Q.; Trbojevich, R.; Muskhelishvili, L.; Davis, K.; Bryant, M.; Richter, P.; Cao, X. (2019) Disease-related responses induced by cadmium in an in vitro human airway tissue model. *Toxicology Letters*, 303, 16-27

Xiong Y-W.; Zhu H-L.; Nan Y.; Cao X-L.; Shi X-T.; Yi S-J.; Feng Y-J.; Zhang C.; Gao L.; Chen Y-H.; Xu De-X.; Wang H. (2020) Maternal cadmium exposure during late pregnancy causes fetal growth restriction via inhibiting placental progesterone synthesis. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 187, 109879

Zang, Y.; Devleeschauwer, B.; Bolger, P.M.; Goodman, E.; Gibb, H.J. (2019) Global burden of late-stage chronic kidney disease resulting from dietary exposure to cadmium, 2015. *Environmental Research*, 169, 72-78

Zhang Y.; Xu X.; Chen A.; Davuljigari C.B.; Zheng X.; Kim S.S.; Dietrich K.N.; Ho S-M.; Reponen T.; Huo X. (2018) Maternal urinary cadmium levels during pregnancy associated with risk of sex-dependent birth outcomes from an e-waste pollution site in China. *Reproductive Toxicology* 75, 49-55

Zhang KK, Hu M, Zhang L, Zhang Q, Huang Y (2019) The Effect of BML-111 in Preeclampsia Rat Model Induced by the Low Dose of Cadmium Chloride, *Am J Perinatol Rep* 9: e201–e208.

Zhu, J.Q.; Liu, Y.; Zhang, J.H.; Liu, Y.F.; Cao, J.Q.; Huang, Z.T.; Yuan, Y.; Bian, J.C.; Liu, Z.P. (2018) Cadmium exposure of female mice impairs the meiotic maturation of oocytes and subsequent embryonic development. *Toxicological Sciences*, 164, 289-299

Zhu, X.J.; Wang, J.J.; Mao, J.H.; Shu, Q.; Du, L.Z. (2019) Relationships of cadmium, lead, and mercury levels with albuminuria in US adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey Database, 2009-2012. *American Journal of Epidemiology*, 188, 1281-1287

ANHANG 1 Benchmarkberechnung (PROAST)

Benchmark Dose Modeling: Report

European Food Safety Authority (EFSA)

Abstract

(Max. 300 words, no paragraph breaks; no tables, footnotes, graphs or figures. Note that the abstract should end with the copyright)

© European Food Safety Authority, 20YY

Key words: (max. seven key words)

Requestor: add requesting party

Question number: EFSA-Q-YYYY-NNNNN

Correspondence: xxx@efsa.europa.eu

Acknowledgements: [Scientific Committee OR EFSA] wishes to thank the following for the support provided to this scientific output: [staff members or others who made a contribution but are not eligible as authors]. The Panel [Scientific Committee OR EFSA] wishes to acknowledge all European competent institutions, Member State bodies and other organisations that provided data for this scientific output.

Suggested citation: EFSA (European Food Safety Authority), Individual authors [add names in the format Surname followed by Initial(s), Surname followed by Initial(s) and Surname followed by Initial(s)], 20YY. Title of the report. EFSA supporting publication 20YY:EN-NNNN. 10 pp. doi:10.2903/sp.efsa.20YY.EN-NNNN

ISSN: 2397-8325

© European Food Safety Authority, 20YY

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Reproduction of the images listed below is prohibited and permission must be sought directly from the copyright holder:

Figure 1: © Stockphoto; Figure 5: © WHO

Summary

The summary should not include tables, footnotes, graphs or pictures or references.

Table of Contents

- Abstract
- Summary
- 1. Data Description
- 2. Selection of the BMR
- 3. Software Used
- 4. Specification of Deviations from Default Assumptions
- 5. Results
- 6. Advanced Plots
- 7. Conclusions
- Appendix
- References

Data Description

The endpoint to be analyzed is: effect.

Data used for analysis:

dose	effect	n
0	0	38
42	7	39
81	20	38
160	26	35

Information pertaining to this endpoint.

Selection of the BMR

The BMR (benchmark response) used is an extra risk of 10% compared to the controls.

When the specified BMR deviates from the default value, the rationale behind the choice made should be described.

The BMD (benchmark dose) is the dose corresponding with the BMR of interest.

A 90% confidence interval around the BMD will be estimated, the lower bound is reported by BMDL and the upper bound by BMDU.

Software Used

Results are obtained using the EFSA web-tool for BMD analysis, which uses the R-package PROAST, version 66.24, for the underlying calculations.

Specification of Deviations from Default Assumptions

General assumptions

Please motivate in detail assumptions made when deviating from the recommended defaults (e.g. gamma distributional assumption instead of log-normal, heteroscedasticity instead of homoscedasticity).

Dose-response models

Other models than the recommended ones that were fitted should be listed, with the respective description of reasons to include them.

Default set of fitted models:

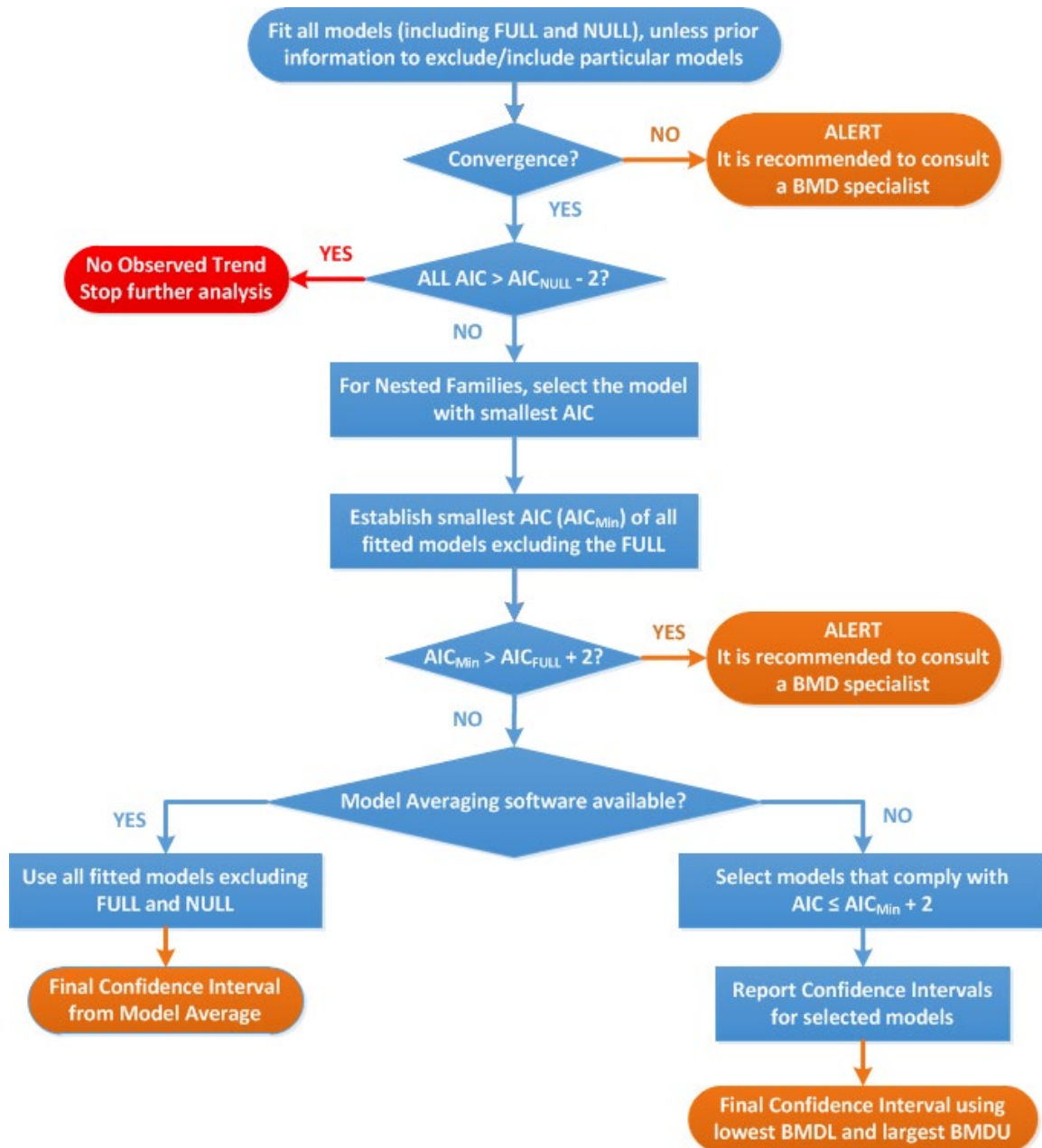
Model	Number of parameters	Formula
-------	----------------------	---------

Null	1	$y = a$
Full	no. of groups	$y = \text{group mean}$
Logistic	2	$y = \frac{1}{1 + \exp(-a - bx)}$
Probit	2	$y = \text{pnorm}((x - a) \cdot b)$
Log-logistic	3	$y = a + \frac{1 - a}{1 + \exp\left(c \cdot \log\left(\frac{b}{x}\right)\right)}$
Log-probit	3	$y = a + (1 - a) \cdot \text{pnorm}\left(c \cdot \log\left(\frac{x}{b}\right)\right)$
Weibull	3	$y = a + (1 - a) \left(1 - \exp\left(-\left(\frac{x}{b}\right)^c\right)\right)$
Gamma	3	$y = \text{pgamma}(bx; c)$
Two-stage	3	$y = a + (1 - a) \left(1 - \exp\left(-\frac{x}{b} - c \left(\frac{x}{b}\right)^2\right)\right)$
Exp model 3	3	$y = a \cdot \exp(bx^d)$
Exp model 5	4	$y = a \cdot (c - (c - 1)\exp(-bx^d))$
Hill model 3	3	$y = a \cdot \left(1 - \frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$
Hill model 5	4	$y = a \cdot \left(1 + (c - 1) \frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$

For the Exp and Hill family, we fit models with 3 and 4 parameters as listed in the table. The 3-parameter model is selected if the difference in AIC is smaller than 5, otherwise the 4-parameter model is selected.

Procedure for selection of BMDL

Description of any deviation from the procedure described in the flow chart to obtain the final BMD confidence interval.



Flowchart for selection of BMDL

Results

Response variable: effect

Fitted Models

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	conv
null	1	-97.42	196.84		NA	NA	NA	NA
full	4	-64.59	137.18		NA	NA	NA	NA
two.stage	3	-65.50	137.00	yes	11.20	32.6	18.3	yes
log.logist	3	-64.94	135.88	yes	14.50	38.3	27.1	yes
Weibull	3	-65.32	136.64	yes	9.68	33.9	21.6	yes

log.prob	3	-64.92	135.84	yes	16.10	39.2	28.6	yes
gamma	3	-65.23	136.46	yes	9.68	36.6	23.8	yes
logistic	2	-69.77	143.54	no	NA	NA	36.8	yes
probit	2	-69.24	142.48	no	NA	NA	35.2	yes
LVM: Expon. m3-	3	-65.16	136.32	yes	10.30	37.2	24.7	yes
LVM: Hill m3-	3	-65.00	136.00	yes	12.40	38.2	27.2	yes

Estimated Model Parameters

two.stage

estimate for a- : 1e-06

estimate for BMD- : 18.28

estimate for c : 0.8404

log.logist

estimate for a- : 1e-06

estimate for BMD- : 27.11

estimate for c : 1.918

Weibull

estimate for a- : 1e-06

estimate for BMD- : 21.64

estimate for c : 1.318

log.prob

estimate for a- : 1e-06

estimate for BMD- : 28.59

estimate for c : 1.17

gamma

estimate for a- : 1e-06

estimate for BMD- : 23.78

estimate for cc : 1.623

logistic

estimate for a- : -2.579

estimate for BMD- : 36.78

probit

estimate for a- : -1.576

estimate for BMD- : 35.2

EXP

estimate for a- : 3.233

estimate for CED- : 24.7

estimate for d- : 0.25

estimate for th(fixed) : 0

estimate for sigma(fixed) : 0.25

HILL

estimate for a- : 4.482

estimate for CED- : 27.19

estimate for d- : 0.3762

estimate for th(fixed) : 0

estimate for sigma(fixed) : 0.25

Weights for Model Averaging

two.stage	log.logist	Weibull	log.prob	gamma	logistic	probit	EXP	HILL
0.1	0.17	0.12	0.18	0.13	0	0.01	0.14	0.16

Final BMD Values

subgroup	BMDL	BMDU
	12.8	39.3

Confidence intervals for the BMD are based on 200 bootstrap data sets.

Visualization

Plot for response 'effect Plot for response 'effect

Advanced Plots

No results available: If needed, please create advanced plots in the application.

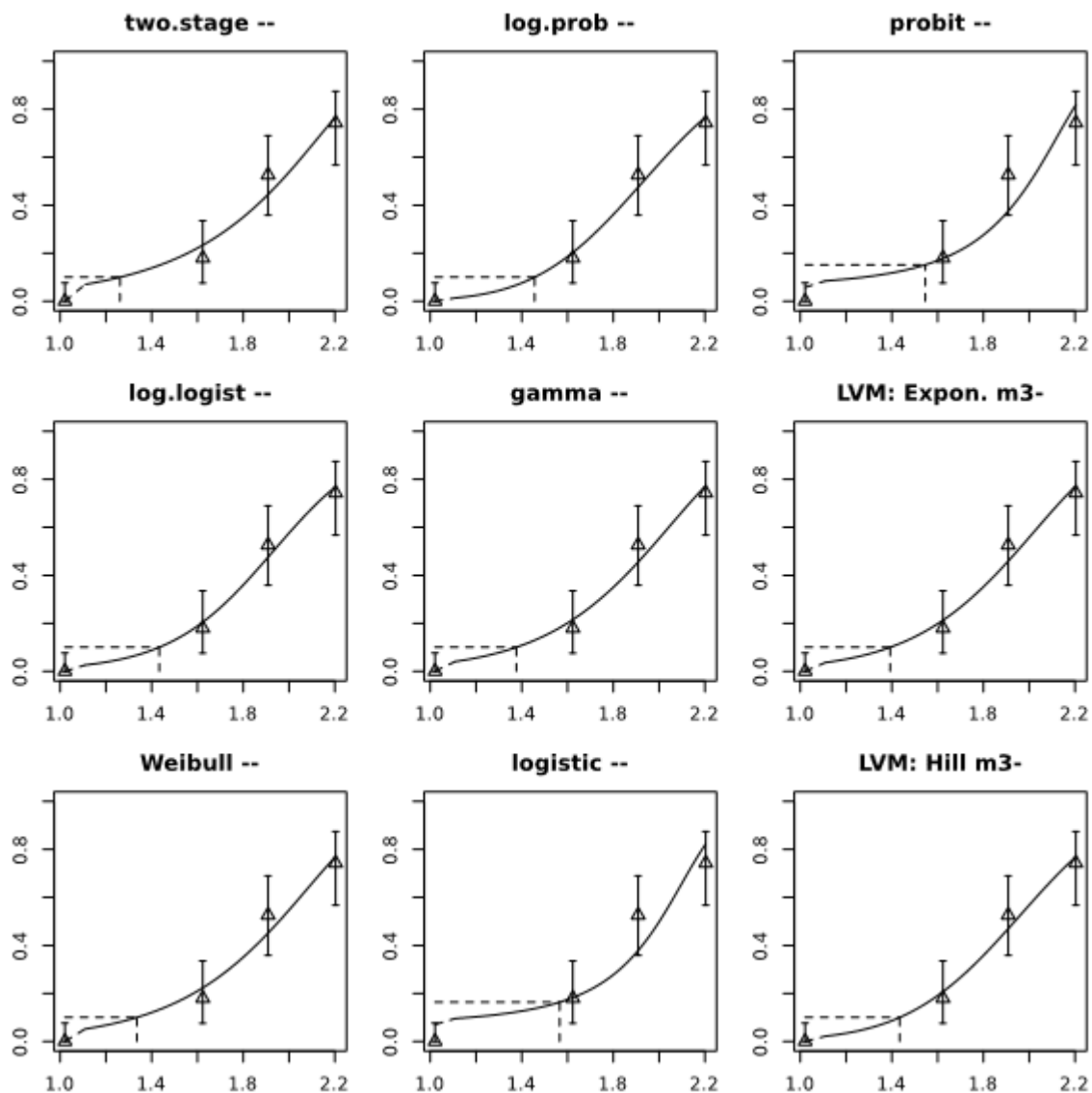
Conclusions

The section should discuss the results for the different endpoints and, if applicable, specific issues such as:

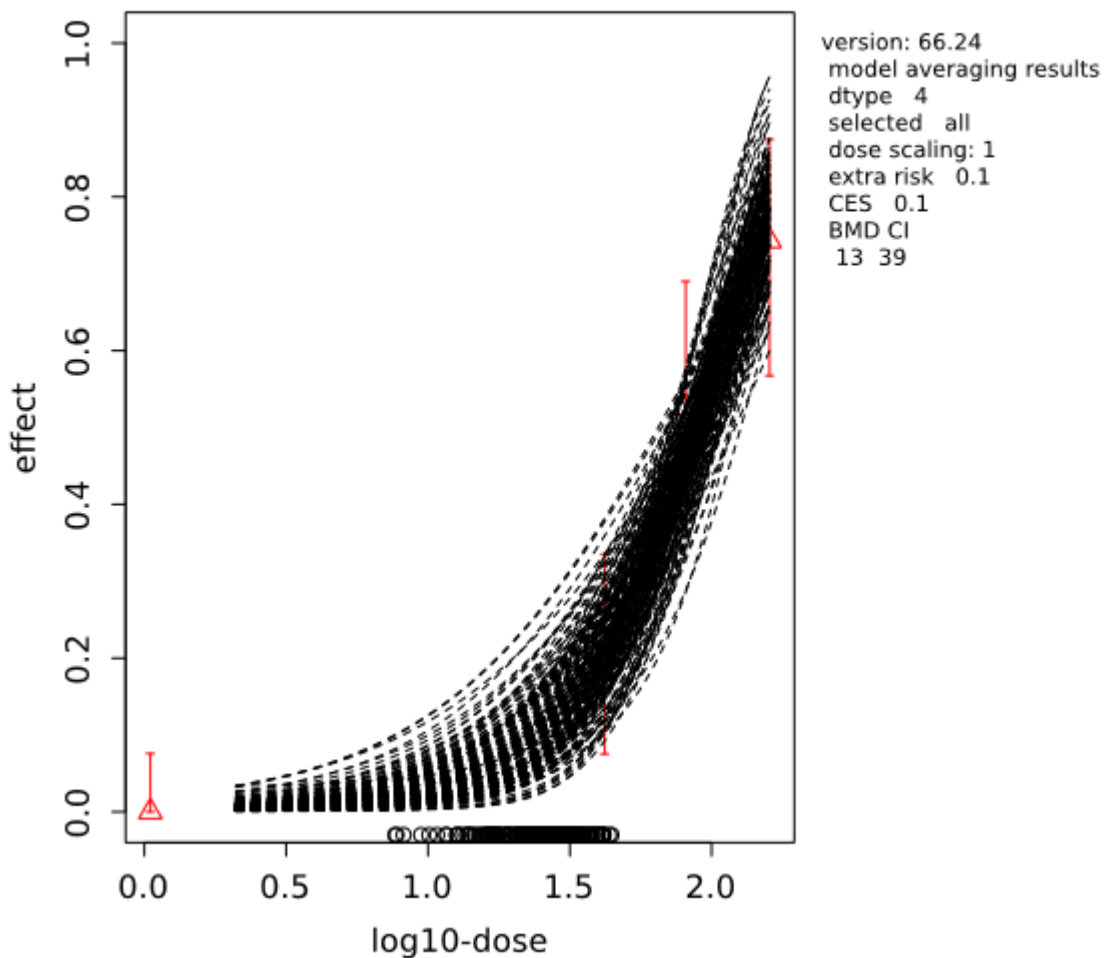
- *Discuss if there were any alerts, and if so, how they were dealt with.*
- *Discuss any particular circumstances, if relevant for the final outcome of the BMD confidence interval.*

The BMD confidence interval of the critical endpoint (and the BMDL selected as reference point) should be reported and discussed.

Appendix



bootstrap curves based on model averaging



ANHANG 2: Benchmarkberechnung (BMDS, U.S.EPA)

BMDS 3.0 Analysis Report

Cadmium

For

DataSet Name1

09.05.2019 10:04:40

Analysis Info

Analysis Name: Cadmium

Analysis Description: C:\Users\eva.kaiser\Desktop\BMDS_Auswertungen\Cadmium

Model Type: Dichotomous

Selected Models:

- Frequentist Gamma (restricted)
- Frequentist Log-Logistic (restricted)
- Frequentist Multistage (restricted)
- Frequentist Weibull (restricted)
- Frequentist Dichotomous Hill (unrestricted)
- Frequentist Logistic (unrestricted)
- Frequentist Log-Probit (unrestricted)
- Frequentist Probit (unrestricted)

Option Sets:

- Option Set #1
 - Risk Type: Extra Risk
 - BMR: 0,1
 - Confidence Level: 0,95
 - Background: Estimated

Data

DataSet Name1		
[Add user notes here]		
Dose	N	Incidence
[Dose]	[N]	[Incidence]
0	38	0
42	39	7
81	38	20
160	35	26

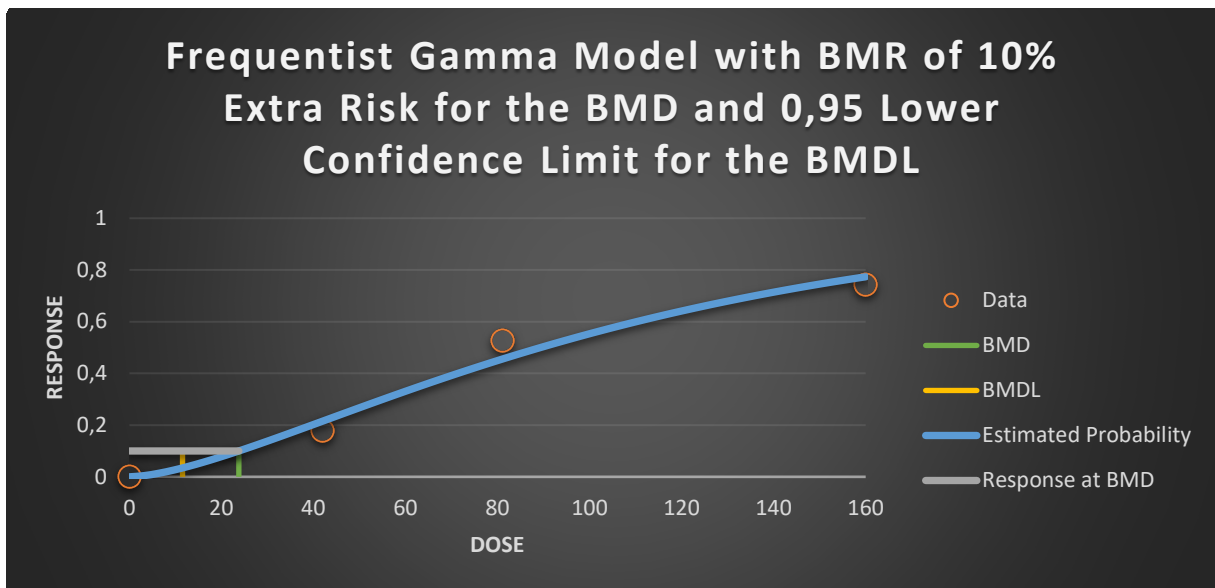
Frequentist Gamma Restricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Gamma v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

Model Results	
Benchmark Dose	
BMD	23,78029969
BMDL	11,54286547
BMDU	36,61545934
AIC	136,4507483
P-value	0,261269355
D.O.F.	1
Chi ²	1,262018533
Model Parameters	
# of Parameters	3
Variable	Estimate
g	1,5243E-08
a	1,623472964
b	0,014609297

Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	1,5243E-08	5,79235E-07	0	38	-0,0007611
42	0,215383489	8,399956056	7	39	-0,5453147
81	0,455183827	17,29698544	20	38	0,8805179
160	0,773636308	27,07727077	26	35	-0,43513

Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-65,22537413	3	1,26560373	1	0,260593
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



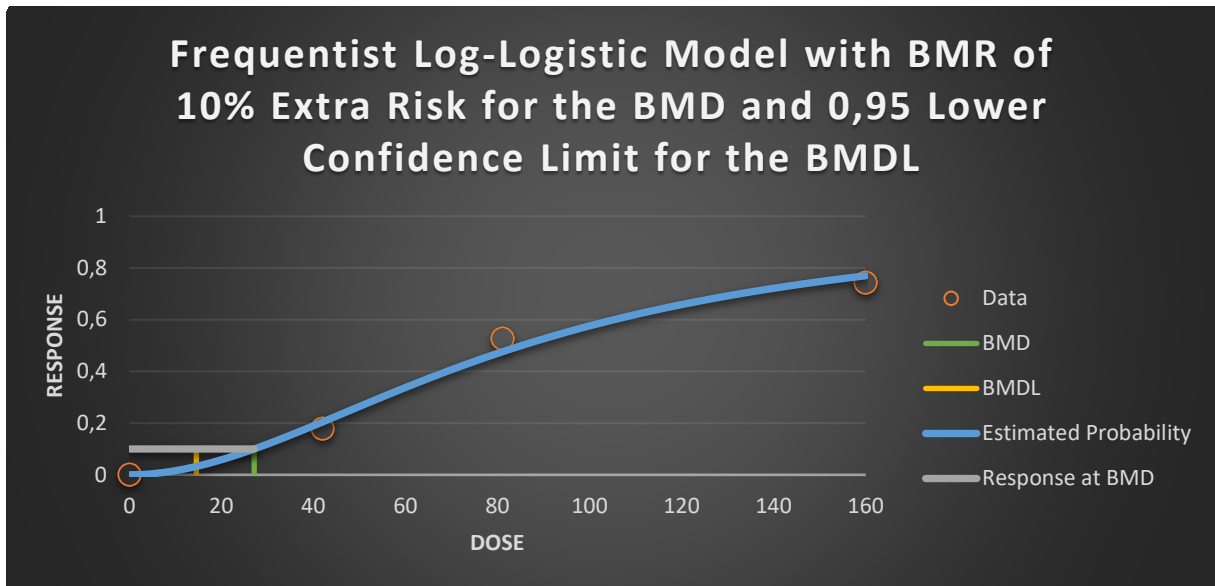
Frequentist Log-Logistic Restricted Option Set #1

User Input				
Info		Model Options		Model Data
Model				1.0
Dataset Name		Risk Type	Dataset Name1 Extra Risk	Depen-
User notes			[Add user notes here]	dent Va-
		BMR	0,1	riable
		Con- fidence Level	0,95	[Dose]
		Back- ground	Estimated	Independent Va- riable
				[Incidence]
				Total # of Obser- vations
				4

Model Results	
Benchmark Dose	
BMD	27,10808068
BMDL	14,54237049
BMDU	38,25821338
AIC	133,8744252
P-value	0,708688436
D.O.F.	2
Chi ²	0,68867858
Model Parameters	
# of Parameters	3
Variable	Estimate
g	1,523E-08
a	-8,52616762
b	1,917959249

Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	1,523E-08	5,78739E-07	0	38	-0,0007607
42	0,204651878	7,981423225	7	39	-0,389527
81	0,475571169	18,07170442	20	38	0,6263697
160	0,76991104	26,9468864	26	35	-0,3802732

Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-64,9372126	2	0,68928067	2	0,7084751
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



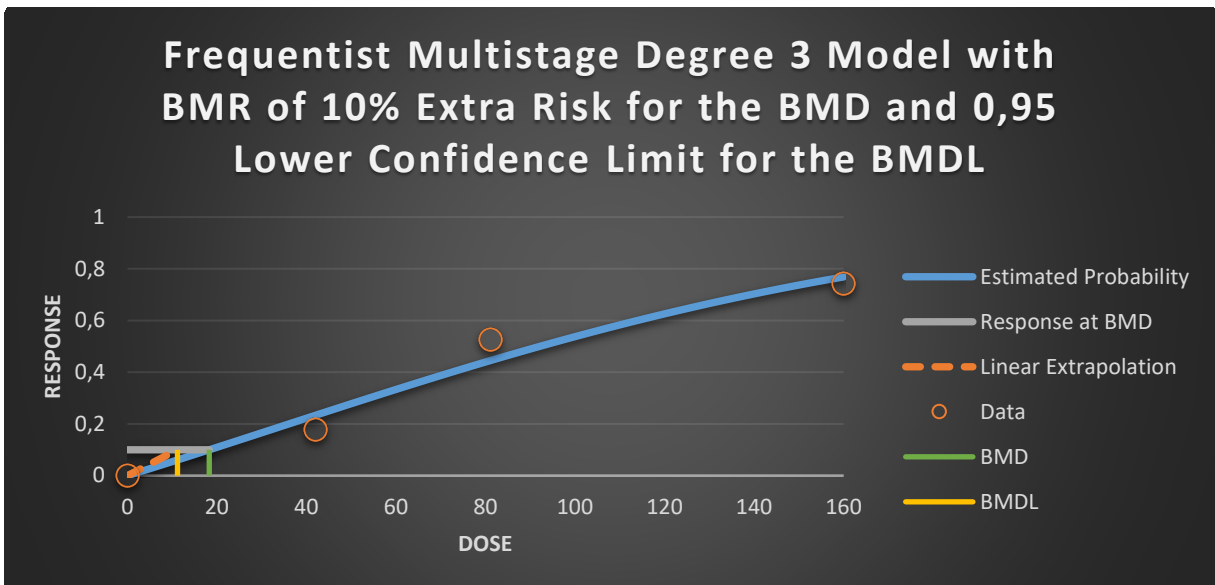
Frequentist Multistage Restricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Multistage degree 3 v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

Model Results	
Benchmark Dose	
BMD	18,27832498
BMDL	11,18664037
BMDU	32,64907079
AIC	135,0047052
P-value	0,408328667
D.O.F.	2
Chi ²	1,791365743
Cancer Slope Factor	0,008939234
Model Parameters	
# of Parameters	4
Variable	Estimate
g	1,523E-08
b1	0,005328195
b2	2,38554E-05
b3	0

Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	1,523E-08	5,78739E-07	0	38	-0,0007607
42	0,233457536	9,104843913	7	39	-0,796738
81	0,444618075	16,89548686	20	38	1,0134732
160	0,768508011	26,89778038	26	35	-0,3597857

Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-65,50235259	2	1,81956064	2	0,4026127
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



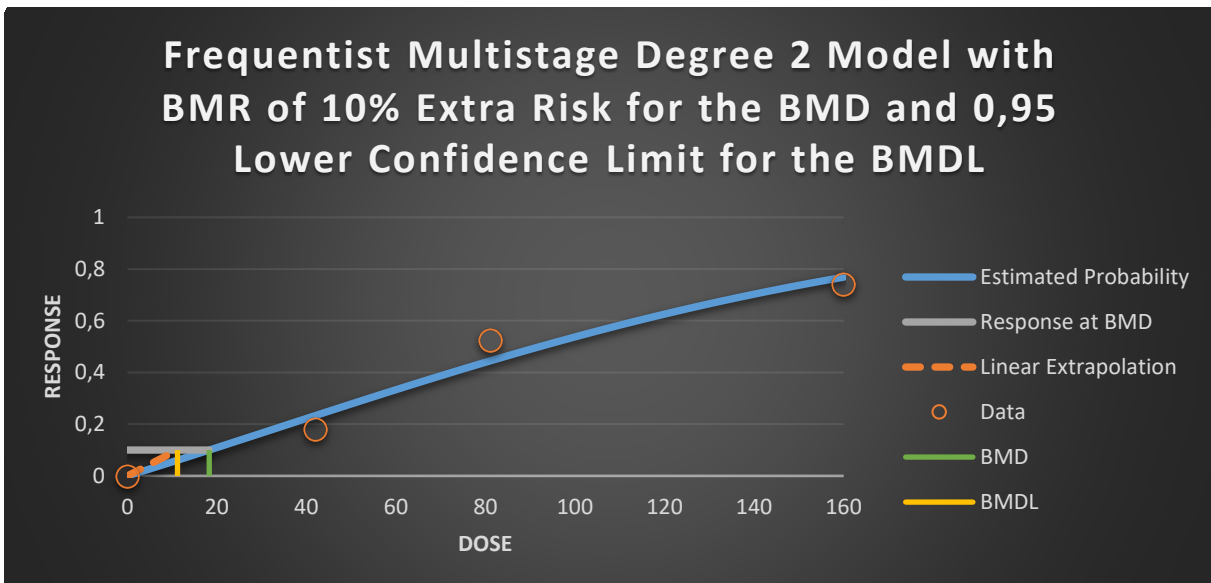
Frequentist Multistage Restricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Multistage degree 2 v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

Model Results	
Benchmark Dose	
BMD	18,27866334
BMDL	11,18661762
BMDU	32,6491229
AIC	135,0047052
P-value	0,408327275
D.O.F.	2
Chi ²	1,791372564
Cancer Slope Factor	0,008939253
Model Parameters	
# of Parameters	3
Variable	Estimate
g	1,523E-08
b1	0,005328057
b2	2,38567E-05

Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	1,523E-08	5,78739E-07	0	38	-0,0007607
42	0,233454812	9,104737683	7	39	-0,796701
81	0,4446165	16,89542702	20	38	1,0134931
160	0,768510435	26,89786523	26	35	-0,359821

Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-65,50235259	2	1,81956064	2	0,4026127
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



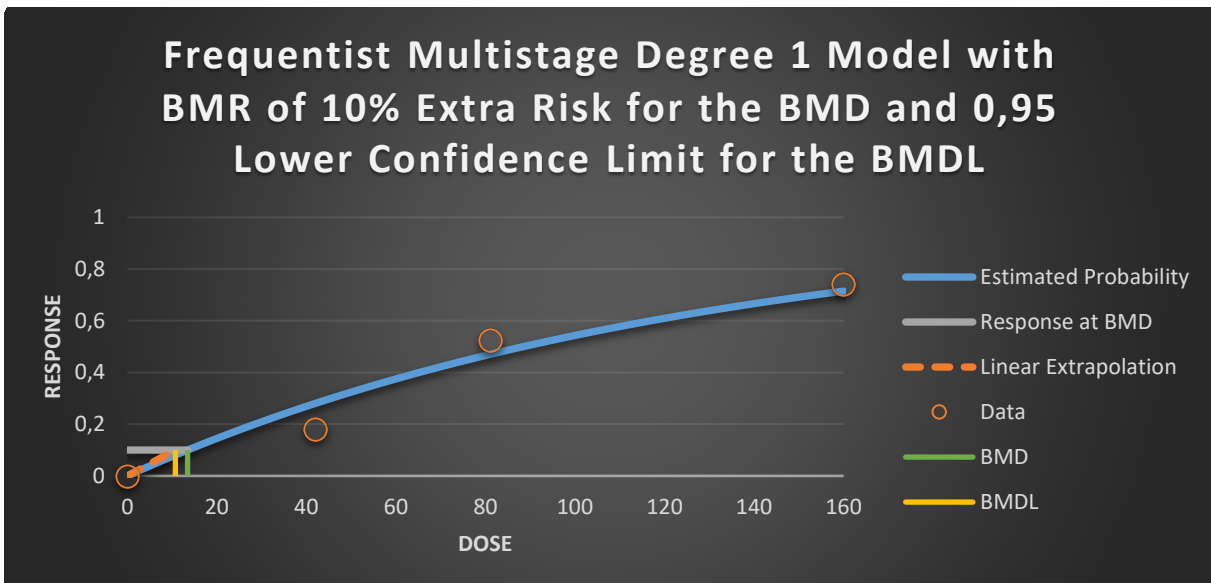
Frequentist Multistage Restricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Multistage degree 1 v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

Model Results	
Benchmark Dose	
BMD	13,44252665
BMDL	10,71206046
BMDU	17,13923123
AIC	135,9643369
P-value	0,273629061
D.O.F.	2
Chi ²	2,591963763
Cancer Slope Factor	0,009335272
Model Parameters	
# of Parameters	3
Variable	Estimate
g	1,52617E-08
b1	0,007837851
b2	0

Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	1,52617E-08	5,79943E-07	0	38	-0,0007615
42	0,280493516	10,93924713	7	39	-1,4041133
81	0,469993451	17,85975112	20	38	0,6956423
160	0,714654946	25,0129231	26	35	0,3694738

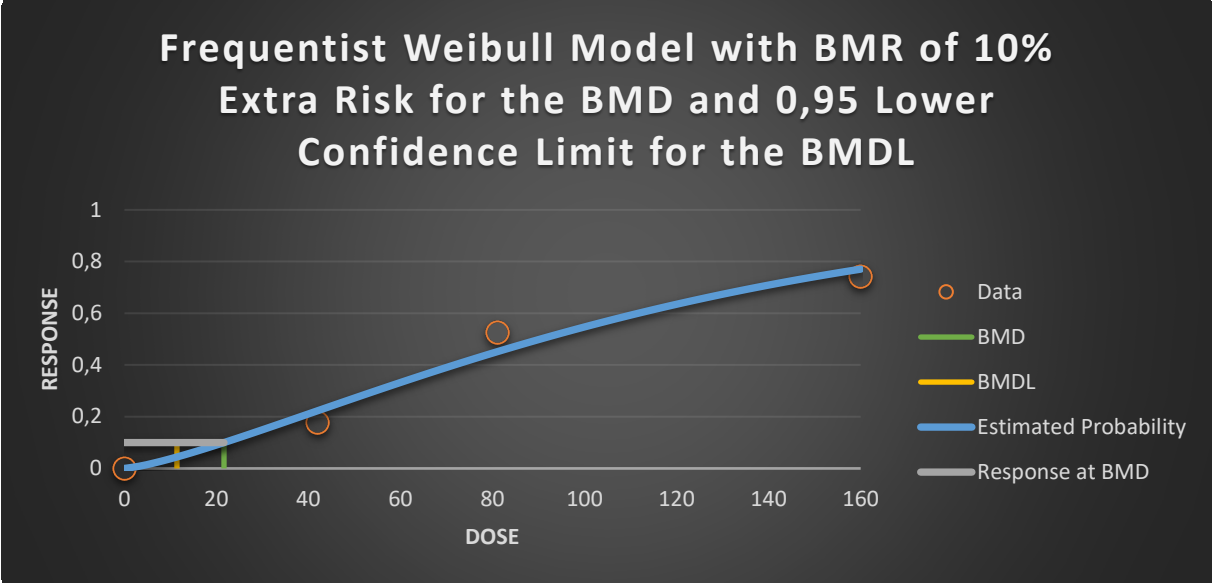
Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-65,98216847	2	2,7791924	2	0,2491759
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



Frequentist Weibull Restricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Weibull v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

Model Results					
Benchmark Dose					
BMD	21,63940624				
BMDL	11,4091445				
BMDU	33,87790111				
AIC	136,643486				
P-value	0,229309497				
D.O.F.	1				
Chi ²	1,445139299				
Model Parameters					
# of Parameters	3				
Variable	Estimate				
g	1,5255E-08				
a	1,318271488				
b	0,001830046				
Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	1,5255E-08	5,79691E-07	0	38	-0,0007614
42	0,223181697	8,704086188	7	39	-0,6553454
81	0,451349251	17,15127155	20	38	0,9286561
160	0,770676027	26,97366094	26	35	-0,3914831
Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-65,32174298	3	1,45834142	1	0,2271942
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



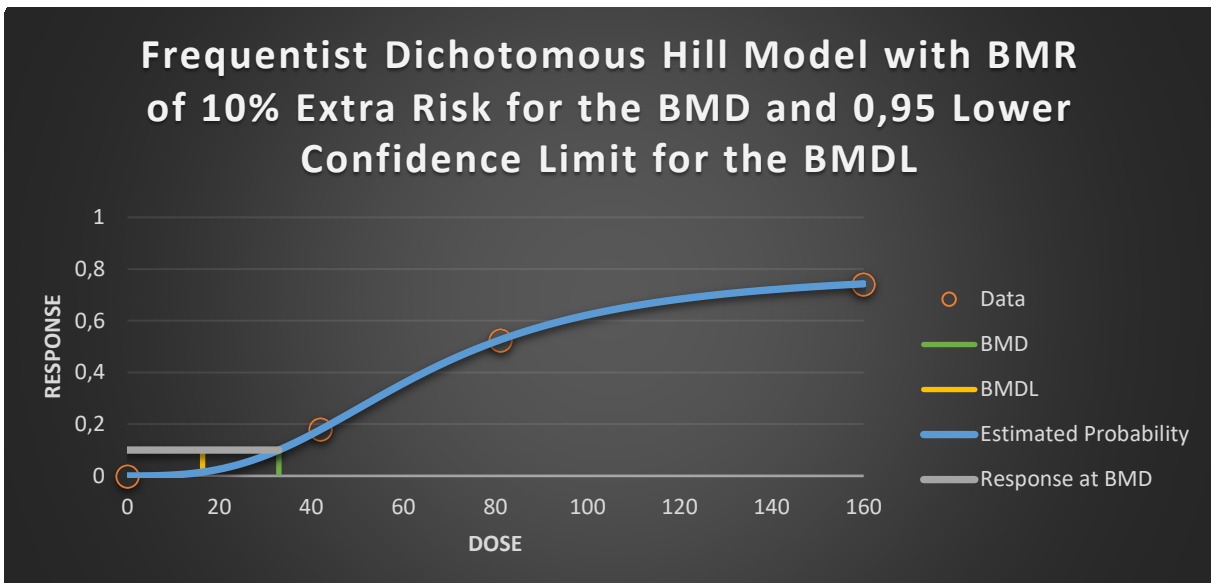
Frequentist Dichotomous Hill Unrestricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Dichotomous Hill v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

Model Results	
Benchmark Dose	
BMD	32,91236251
BMDL	16,3409337
BMDU	42,69561939
AIC	137,1851475
P-value	NA
D.O.F.	0
Chi ²	1,68651E-06
Model Parameters	
# of Parameters	4
Variable	Estimate
g	3,71143E-08
v	0,795768076
a	-12,06216634
b	2,897183604

Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	3,71143E-08	1,41034E-06	0	38	-0,0011876
42	0,179507766	7,000802857	7	39	-0,000335
81	0,526289009	19,99898235	20	38	0,0003306
160	0,742839875	25,99939562	26	35	0,0002337

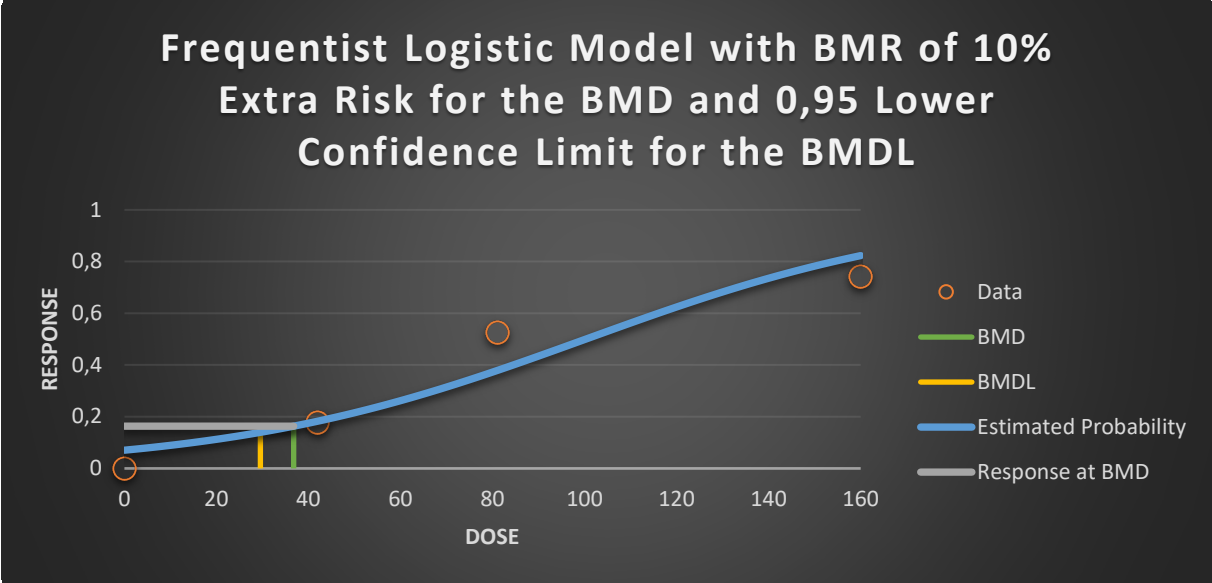
Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-64,59257374	4	2,9401E-06	0	NA
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



Frequentist Logistic Unrestricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Logistic v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

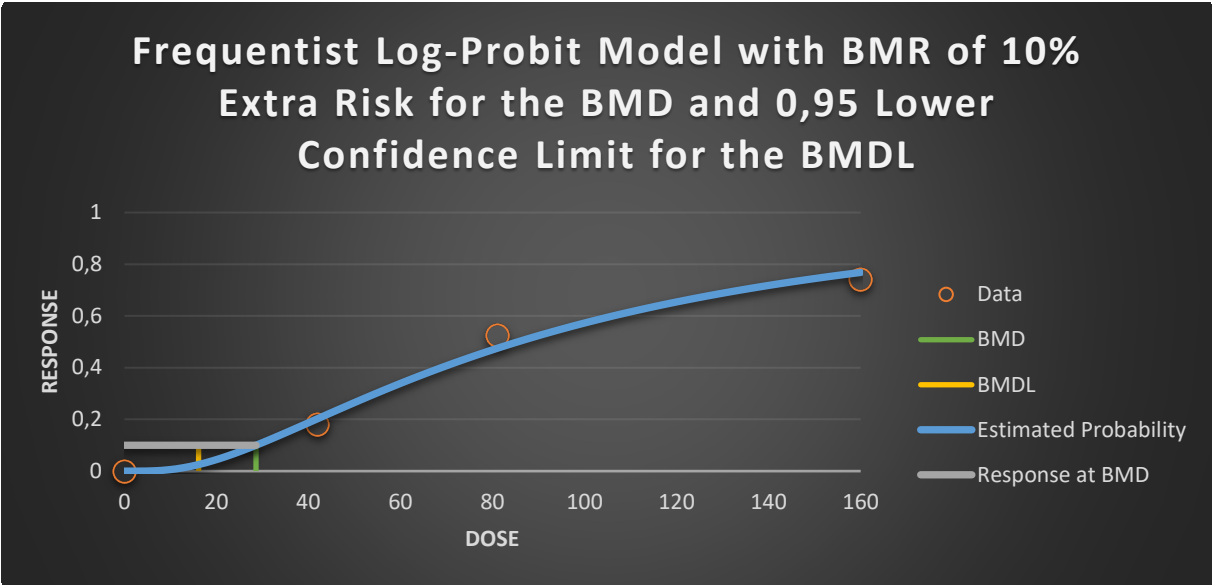
Model Results					
Benchmark Dose					
BMD	36,78042026				
BMDL	29,54781563				
BMDU	45,6065037				
AIC	143,543169				
P-value	0,018765629				
D.O.F.	2				
Chi ²	7,95145661				
Model Parameters					
# of Parameters	2				
Variable	Estimate				
a	-2,579048961				
b	0,025727368				
Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	0,070499026	2,678962987	0	38	-1,6976902
42	0,182649421	7,12332743	7	39	-0,051111
81	0,378685303	14,39004151	20	38	1,8761727
160	0,823076229	28,80766801	26	35	-1,2436512
Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-69,77158448	2	10,3580244	2	0,0056336
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



Frequentist Log-Probit Unrestricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Log-Probit v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

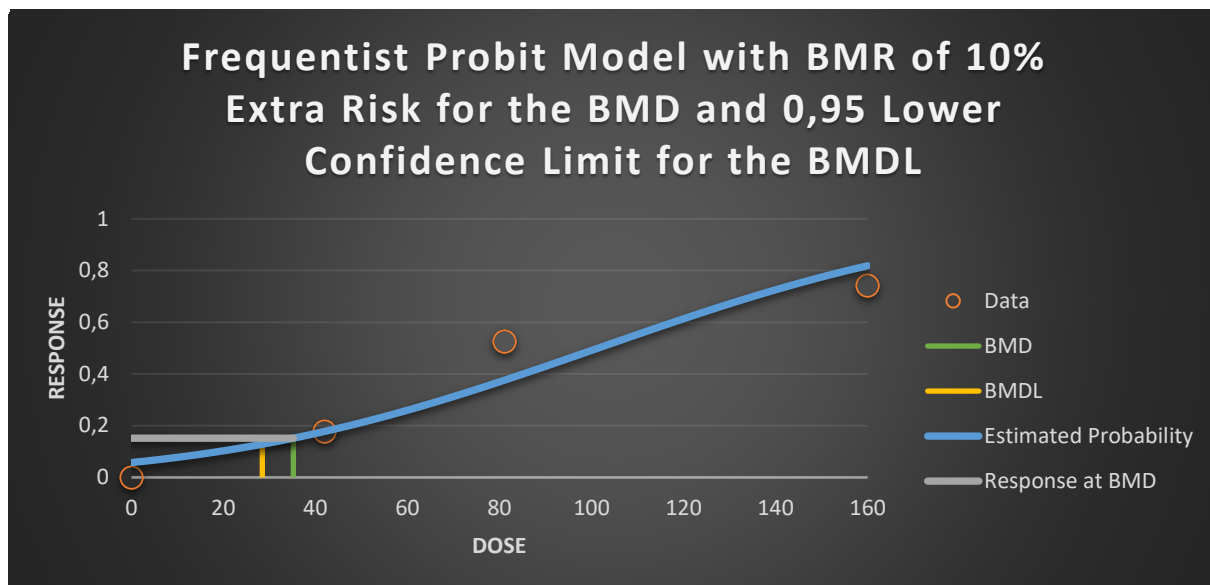
Model Results					
Benchmark Dose					
BMD	28,59455581				
BMDL	16,12004659				
BMDU	39,16607546				
AIC	135,8481868				
P-value	0,415563444				
D.O.F.	1				
Chi ²	0,662827661				
Model Parameters					
# of Parameters	3				
Variable	Estimate				
g	1,55236E-08				
a	-5,205799899				
b	1,170293811				
Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	1,55236E-08	5,89898E-07	0	38	-0,000768
42	0,20280941	7,909566999	7	39	-0,362224
81	0,474881966	18,0455147	20	38	0,6349204
160	0,76841732	26,8946062	26	35	-0,3584646
Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-64,9240934	3	0,66304226	1	0,415488
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



Frequentist Probit Unrestricted Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	frequentist Probit v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

Model Results					
Benchmark Dose					
BMD	35,1942626				
BMDL	28,44197031				
BMDU	43,69758621				
AIC	142,4765947				
P-value	0,025245191				
D.O.F.	2				
Chi ²	7,358239199				
Model Parameters					
# of Parameters	2				
Variable	Estimate				
a	-1,57558663				
b	0,015538379				
Goodness of Fit					
Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	0,05756055	2,187300886	0	38	-1,5234477
42	0,178010189	6,942397354	7	39	0,0241132
81	0,375630165	14,27394627	20	38	1,9180611
160	0,818734782	28,65571736	26	35	-1,1652496
Analysis of Deviance					
Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-64,59257227	0	-	-	-
Fitted Model	-69,23829737	2	9,2914502	2	0,0096026
Reduced Model	-97,42285778	1	65,660571	3	<0.0001



Model Averaging Option Set #1

User Input					
Info		Model Options		Model Data	
Model	Bayesian Model Averaging v1.0	Risk Type	Extra Risk	Dependent Variable	[Dose]
Dataset Name	DataSet Name1	BMR	0,1	Independent Variable	[Incidence]
User notes	[Add user notes here]	Confidence Level	0,95	Total # of Observations	4
		Background	Estimated		

Model Results				
Benchmark Dose				
BMD	20,95076485			
BMDL	11,93508506			
BMDU	36,51631832			
MA - Individual Models				
Model	Posterior Probability	BMD	BMDL	BMDU
Dichotomous Hill	0,085395334	28,37170839	15,7846272	40,39462
Gamma	0,079028361	22,17228651	11,3612688	34,09356
Logistic	0,005585149	35,54416895	28,759129	43,84422
Log-Logistic	0,119336115	26,60706282	14,3866718	39,14411
Log-Probit	0,061505244	31,28108501	19,609679	43,05364
Multistage	0,295689257	18,53042841	13,080585	27,43024
Probit	0,013636415	34,52838182	28,0550861	42,70543
Quantal Linear	0,267461956	14,06367302	11,1204922	18,2044

Summary of Results

Option set #1		Scroll right to see summary plot ->												
Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDs Recommendation	BMDs Recommendation Notes
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0,1	23,7803	11,54287	36,615459	0,2612694	136,4507483	-	- 0,545314662	-0,000761075	Viable - Alternate	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0,1	27,10808	14,54237	38,258213	0,7086884	133,8744252	-	- 0,389526968	-0,000760749	Viable - Recommended	Lowest AIC
Multistage Degree 3	frequentist	Restricted	Extra Risk	0,1	18,27832	11,18664	32,649071	0,4083287	135,0047052	-	- 0,000760749	-0,000760749	Viable - Alternate	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0,1	18,27866	11,18662	32,649123	0,4083273	135,0047052	-	- 0,000760749	-0,000760749	Viable - Alternate	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0,1	13,44253	10,71206	17,139231	0,2736291	135,9643369	-	- -0,00076154	-0,00076154	Viable - Alternate	BMD 3x lower than lowest non-zero dose BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0,1	21,63941	11,40914	33,877901	0,2293095	136,643486	-	- 0,655345377	-0,000761375	Viable - Alternate	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose

Option set #1		Scroll right to see summary plot ->												
Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDS Recommendation	BMDS Recommendation Notes
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0,1	32,91236	16,34093	42,695619	NA	137,1851475	-	0,000334986	-0,001187579	Questionable	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0,1	36,78042	29,54782	45,606504	0,0187656	143,543169	-	-0,05111096	-1,697690163	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 Goodness of fit p-value < 0.05
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0,1	28,59456	16,12005	39,166075	0,4155634	135,8481868	-	-0,36222403	-0,000768048	Viable - Alternate	
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0,1	35,19426	28,44197	43,697586	0,0252452	142,4765947	-	0,02411318	-1,523447652	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 Goodness of fit p-value < 0.05
Model Average	bayesian MA	-	Extra Risk	0,1	20,95076	11,93509	36,516318	-	-	-	-	-		