

# Protocollen voor de Bedrijfsgezondheidszorg

## Cadmium en cadmiumverbindingen

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

---

Inspectiedienst SZW

000

-Aist  
0/23

ZW



S 30-23

6000S - AIST - 30/23

Protocollen voor de (3<sup>e</sup> ex)  
Bedrijfsgezondheidszorg

**Cadmium**  
en cadmiumverbindingen

Onder redactie van de begeleidingscommissie  
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

juni 1994

## Algemene gegevens

- chemische naam : cadmium
- chemische formule : Cd
- atomaire massa : 112,41
- CAS-nummer : 7440-43-9

## Gebruikte afkortingen

- Cadmium : Cd
- Cd in bloed : Cd-B
- Cd in urine : Cd-U
- $\beta$ 2-microglobuline :  $\beta$ 2M
- retinol bindend eiwit : RBP

## 1. FYSISCH-CHEMISCHE EIGENSCHAPPEN

### Cadmium

- valentie : +2
- aggregatietoestand : vast
- smeltpunt (1 bar) : 320,9 °C
- kookpunt (1 bar) : 765 °C
- oplosbaarheid : niet in water oplosbaar

## Cadmiumverbindingen

Verbinding	chemische formule	moleculair gewicht	oplosbaarheid in water	CAS-nummer
Cd-acetaat	$\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	230,5	goed	543-90-8
Cd-ammonium-sulfaat	$\text{Cd}(\text{NH}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	448,7	goed	13968-78-0
Cd-bromide	$\text{CdBr}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	344,2	goed	7789-42-6
Cd-chloraat	$\text{Cd}(\text{ClO}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	315,3	goed	10022-67-0
Cd-chloride	$\text{CdCl}_2$	183,3	goed	10108-64-2
Cd-permanganaat	$\text{Cd}(\text{Mn}_2\text{O}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	458,4	goed	13520-63-3
Cd-nitraat	$\text{Cd}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	308,5	goed	10325-94-7
Cd-selenaat	$\text{CdSeO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	291,4	goed	13814-62-5
Cd-sulfaat	$\text{CdSO}_4$	208,5	goed	10124-36-4
Cd-arsenide	$\text{Cd}_3\text{As}_2$	487,1	niet/weinig	12006-15-4
Cd-carbonaat	$\text{CdCO}_3$	172,4	niet/weinig	513-78-0
Cd-chromiet	$\text{CdCr}_2\text{O}_4$	280,4	niet/weinig	12013-95-5
Cd-cyanide	$\text{Cd}(\text{CN})_2$	164,5	niet/weinig	542-83-6
Cd-ferrocyanide	$\text{Cd}_2\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot x\text{H}_2\text{O}$	-	niet/weinig	13755-33-4
Cd-hydroxyde	$\text{Cd}(\text{OH})_2$	146,4	niet/weinig	21041-95-2
Cd-oxyde	$\text{CdO}$	128,4	niet/weinig	1306-19-0
Cd-fosfaat	$\text{Cd}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	599,2	niet/weinig	13477-17-3
Cd-selenide	$\text{CdSe}$	191,4	niet/weinig	1306-24-7
Cd-sulfide	$\text{CdS}$	144,5	niet/weinig	1306-23-6

## 2. KINETIEK

### Opname

De belangrijkste wijze van opname van Cd in de arbeidssituatie is door inademing van stof, aerosolen of damp. Depositie van stof of aerosolen kan plaats vinden in de neus en luchtwegen. De plaats wordt bepaald door de deeltjesgrootte. Voor deeltjes met een diameter van  $1 \mu\text{m}$  wordt de depositie in de luchtwegen geschat op 60%; voor deeltjes met een diameter van  $0,1 \mu\text{m}$  op 40%. Het percentage van de depositie van Cd-oxyde is mogelijk hoger.

De procentuele resorptie in de longen wordt geschat op 10-60% van de gedeponeerde hoeveelheid, afhankelijk van de oplosbaarheid. Ten gevolge van de secundaire ingestie kan de totale opgenomen hoeveelheid groter zijn dan die via de longen alleen. De procentuele resorptie via het maag-darmkanaal wordt geschat op 5-7%; slecht oplosbare verbindingen worden minder geabsorbeerd. Resorptie door de huid speelt nauwelijks een rol.

### Distributie

Ongeveer 70% van het Cd in bloed is gebonden aan de erythrocyten. Als transportmiddel dient vooral het metallothioneine. Geschat wordt dat bij blootstelling op het werk aan  $50 \mu\text{g Cd per m}^3$ , na ongeveer één jaar het Cd-B gehalte gemiddeld  $30 \mu\text{g/L}$  bedraagt en het Cd-U gehalte ongeveer is verdubbeld t.o.v. de waarde van niet beroepsmatig blootgestelde personen van dezelfde leeftijd.

Cd wordt selectief opgeslagen in de lever en in de nierschors. Op de duur neemt de concentratie in de nierschors toe ten koste van die in de lever. Uiteindelijk is ongeveer 60% van de totale hoeveelheid Cd in het lichaam ('body burden') in de nierschors aanwezig. De concentratie van de Cd in de weefsels, met name in de nier, neemt toe met de leeftijd en de expositieduur. De Cd concentratie in de nierschors bereikt bij niet-rokers die niet beroepsmatig worden blootgesteld rondom de 50-jarige leeftijd een maximum van ongeveer 10 mg Cd per kg (nat gewicht). Daarna neemt de concentratie weer af.

Cd kan de placenta passeren, zij het in geringe mate. De concentratie in navelstrengbloed is aanzienlijk lager dan die in moedermelk bloed.

### Uitscheiding

De uitscheiding vindt vooral plaats met de urine en voor een klein deel via de galwegen en met de faeces. Bij niet rokende, niet beroepshalve blootgestelde volwassenen wordt per etmaal 0,3-0,4  $\mu\text{g Cd}$  in de urine uitgescheiden. Indien de kritische concentratie in de nierschors (zie 3.2) wordt

overschreden, neemt de Cd uitscheiding sterk toe. Of de afname van de Cd-concentratie in de nierschors van ouderen berust op een met de leeftijd afnemende nierfunctie of een gevolg is van een z.g. cohort effect (ouderen van nu zouden vroeger minder Cd hebben opgenomen) is niet duidelijk.

#### Halfwaardetijden

De halfwaardetijd van Cd-B bedraagt ongeveer 16 dagen. Indien blootstelling plaats vindt aan slecht oplosbare Cd-verbindingen, wordt de halfwaarde tijd langer. De halfwaardetijd van Cd in de nierschors, lever en spieren bedraagt 10-30 jaar.

### 3. DYNAMIEK

#### Kortdurende blootstelling

Bij kortdurende intensieve blootstelling vormt de long het kritische orgaan; hierdoor kunnen functiestoornissen en uiteindelijk emphysem optreden. Bij blootstelling aan rook van Cd-oxyde zelfs longoedeem.

Het niet-nadelige effectniveau (no-adverse effect level, NAEL) bij kortdurende blootstelling ligt boven  $100 \text{ Cd } \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

#### Langdurige blootstelling

Het belangrijkste kritische orgaan is de nier. Indien de kritische concentratie hierin wordt overschreden, wordt de nierfunctie verstoord. Dit leidt tot verminderde terugresorptie in de niertubuli van laag-moleculaire eiwitten, zoals  $\beta_2\text{M}$  en RBP. Daarnaast kan ook een verstoorde glomerulusfunctie optreden, wat zich o.a. uit in een verhoogde uitscheiding van hoog-moleculaire eiwitten, van calcium en fosfor en in een verminderde klaring.

De kritische concentratie in de nierschors wordt geschat op ongeveer  $200 \text{ mg}/\text{kg}$ . Geschat wordt dat bij blootstelling op het werk aan  $15 \mu\text{g Cd}/\text{m}^3$ , de kritische concentratie bij 50% van de werkers wordt overschreden. Bij 10% van de werkers zou, bij een concentratie in de nierschors van  $180\text{-}220 \text{ mg Cd}/\text{kg}$ , de nierfunctie reeds gestoord zijn en bij een concentratie van  $225\text{-}275 \text{ mg Cd}/\text{kg}$  bij 50% van de werknemers (Kjellström et al., 1984).

Indien de blootstelling wordt beëindigd, neemt een eventueel verhoogde uitscheiding van  $\beta_2\text{M}$  en RBP niet meer af; de uitscheiding kan zelfs nog toenemen. Dit wijst op progressie van de gestoorde nierfunctie.

De NAEL bij langdurige blootstelling ligt waarschijnlijk boven  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

De WHO (1980) en de WGD (1980) concludeerden dat bij langdurige blootstelling de NAEL bij een Cd-B gehalte van ongeveer  $10\mu\text{g/l}$  ligt en bij een Cd-U gehalte van ongeveer  $10\mu\text{g/g}$  creatinine ligt.

#### 4. BLOOTSTELLING BUITEN DE ARBEID

De totale inname van Cd met het voedsel bedraagt in Nederland gemiddeld ongeveer  $30\mu\text{g/dag}$ . De 'uptake' (dit is de in het lichaam geresorbeerde hoeveelheid Cd) wordt geschat op ca  $2\mu\text{g/dag}$ . Roken van 20 sigaretten per dag leidt tot een extra geresorbeerde hoeveelheid van 1 à  $2\mu\text{g/dag}$ . Indien wordt vergeleken met niet-rokers van ongeveer dezelfde leeftijd, leidt roken tot een verdubbeling van de concentratie van Cd in de nierschors.

#### 5. BIOLOGISCHE MONITORING

Voor de bepaling van de inwendige belasting komen vooral het meten van het Cd-U- en het Cd-B gehalte in aanmerking. Het Cd-U gehalte neemt toe met de mate en duur van de blootstelling en de leeftijd. Het geeft tevens indirect inzicht in de mate van de in de nierschors geaccumuleerde hoeveelheid Cd.

Het Cd-B gehalte geeft inzicht in de mate van blootstelling over de laatste weken en - maar minder duidelijk dan het Cd-U gehalte - in de totale inwendige belasting.

##### Referentiewaarden

De concentratie van Cd-B bij niet-beroepsmatig blootgestelde personen bedraagt meestal minder dan  $2\mu\text{g/L}$ . Het neemt toe met het aantal gerookte sigaretten per dag. In een onderzoek van 61 mannelijke werknemers (leeftijd 20-60 jaar) uit vijf verschillende nederlandse bedrijven die in het beroep niet werden blootgesteld aan Cd, was Cd-U  $<1,5\mu\text{g/g}$  creatinine. De concentratie, zowel bij blootgestelde als bij niet blootgestelde personen nam toe met de leeftijd (Wibowo et al., 1982).

In een groep van 293 niet-beroepsmatig blootgestelde mannen en vrouwen was Cd-U van de niet-rokende 55-64 jarigen respectievelijk 0,41 en  $0,71\mu\text{g/g}$  creatinine. In bijna alle leeftijdsgroepen was Cd-U van vrouwen hoger dan van mannen. Het verschil was met name duidelijk bij personen ouder dan 40 jaar (Sangster et al., 1984).

#### 6. OPSPORING VAN VROEGE EFFECTEN

Onderzoek van de luchtwegen: vastleggen van klachten; zie protocol longfunctieonderzoek.

Onderzoek van de nier: zie protocol nierfunctieonderzoek.

## 7. OVERWEGINGEN

De leeftijd dient betrokken te worden bij de beoordeling van het Cd-U gehalte: een Cd-U gehalte van 5-10  $\mu\text{g Cd/g creatinine}$  bij een pas enkele jaren blootgestelde jongere werknemer heeft een duidelijk ongunstiger perspectief dan een zelfde gehalte bij een 50-jarige die al 20-30 jaar is blootgesteld.

Het roken van sigaretten en de mate van persoonlijke hygiëne op het werk kunnen de interne belasting sterk verhogen. Dit komt tot uiting in extra verhoogde Cd-B en Cd-U waarden.

Bij inhalatoire blootstelling aan slecht oplosbare Cd-verbindingen zal de toename van Cd in het bloed en in de urine pas later en minder sterk optreden dan bij blootstelling aan goed oplosbare verbindingen. Dit maskeert de eventuele nadelige invloed op de luchtwegen.

Cd-B representeert vooral de mate van recente interne blootstelling, Cd-U vooral de geaccumuleerde belasting van de nier.

De Contact Groep Chemie (CGC, 1985) heeft een beslissingsschema voorgesteld dat in het onderhavige protocol verder is aangepast. Het hierna vermelde schema dient niet als een strikt voorschrift beschouwd te worden maar door de bedrijfsarts gevolgd te worden in relatie met de specifieke situatie: individu of groep, leeftijd, geslacht, duur van de expositie, variabiliteit en aard van de blootstelling (bijv. intermitterend of constant), enz. De bedrijfsarts dient aan de hand van het hierna vermelde schema de eigen keuzemomenten en beslissingen vast te stellen. Deze kunnen per bedrijf en mogelijk van persoon tot persoon naar aard en intensiteit van de werkzaamheden verschillen.



## BESLISSINGSCHEMA

### T.A.V. HET Cd-U GEHALTE VAN WERKNEMERS MET MEER DAN 10-15 JAAR BLOOTSTELLING

#### CRITERIUM

Cd-U > 15 µg/g creatinine,  
nierfunctie abnormaal:

Cd-U > 15 µg/g creatinine,  
nierfunctie normaal:

Cd-U > 10 µg/g creatinine:

Cd-U 10-15 µg/g creatinine,  
nierfunctie abnormaal:

Cd-U 10-15 µg/g creatinine,  
nierfunctie normaal:

Cd-U > 5 µg/g creatinine:

Cd-U < 5 µg/g creatinine:

#### BESLISSING

Stoppen met blootstelling,  
specialistisch onderzoek.

Blootstelling verminderen,  
controle per 3 maanden

Binnen één maand herhaalde  
meting van het Cd-U gehalte en  
nierfunctie onderzoek.

Blootstelling verminderen,  
controle per 3 maanden.

Blootstelling verminderen,  
controle per 6 maanden.

Beschouwen als waarschuwings-  
signaal (actieniveau); verlaging  
van de blootstelling nastreven;  
éénmaal per 6 maanden controle.

Éénmaal per jaar controle.

## T.A.V. WERKNEMERS MET MINDER DAN 10-15 JAAR BLOOTSTELLING

### CRITERIUM

Cd-U >5 µg/g creatinine:

Cd-U 3-5 µg/g creatinine:

Cd-U <3 µg/g creatinine:

### BESLISSING

Binnen een maand herhaling van de Cd-U bepaling. Indien Cd-U >5 µg/g creatinine, onderzoek van nierfunctie en eventueel van longfunctie. Bij afwijkende nierfunctie de blootstelling onderbreken. Als de nierfunctie weer normaal is en Cd-U < 5 µg/g creatinine, onder strikte persoonlijke en werkhygiene tot het werk toelaten. Indien nierfunctie niet afwijkt, blootstelling minimaliseren; elke 3 maanden Cd-U controleren en elke 6 maanden de nierfunctie. Als waarschuwingssignaal (actieniveau) beschouwen; éénmaal per 6 maanden controleren. Controle éénmaal per jaar.

### T.A.V. HET Cd-B GEHALTE

Met name in de eerste 6 maanden van de blootstelling is monitoring van Cd-B een goede methode om te hoge blootstelling vast te stellen; meting dient plaats te vinden vòòr de tewerkstelling en voorts na 3 en 6 maanden.

## WERKNEMERS MET MEER DAN 10-15 JAAR BLOOTSTELLING

Cd-B >10 µg/L:

Tijdelijk ander werk; éénmaal per 3 maanden controle.

## WERKNEMERS MET MINDER DAN 10-15 JAAR BLOOTSTELLING

Cd-B > 5 µg/L:	Tijdelijk ander werk; éénmaal per 3 maanden controle.
Cd-B > 3 µg/L:	Beschouwen als actieniveau; blootstelling verminderen; letten op persoonlijke en werkhygiëne (roken); controle éénmaal per 6 maanden.
Cd-B < 3 µg/L:	Eénmaal per jaar controle.

Voor elke werknemer dienen de meetgegevens in onderlinge samenhang te worden vastgelegd en grafisch te worden uitgezet.

### Monsternamen en analyse t.b.v. biologische monitoring

Gezien de lange halfwaardetijden is het tijdstip van monsternamen niet kritisch. Om contaminatie van de monsters met Cd te voorkomen, dient bloedafname en verzameling van urine buiten productieafdelingen plaats te vinden. Bij de urineafname werkkleding uittrekken en handen goed wassen.

De buizen en potjes voor de monsters dienen gespoeld te worden met verdund zuur (bijv. salpeterzuur) en op aanwezigheid van Cd gecontroleerd te worden. Sommige vacuumbuizen met gekleurde doppen bevatten metaalpigmenten en zijn daarom ongeschikt voor gebruik bij metaalanalyses. Als antistollingsmiddel voor het bloed moet bij voorkeur EDTA gebruikt worden. Om bacteriegroei te voorkomen dient direct na de mictie aan de urine verdund salpeterzuur toegevoegd te worden. De chemische analyse kan plaats vinden met atoomabsorptiespectrofotometrie met grafietoven. Een veel gebruikte methode is die waarbij het monster met salpeterzuur onteiwit wordt. Gezien de vele kansen op contaminatie, dient men de voorschriften van het laboratorium dat de analyses uitvoert, strikt te volgen.

Voor in vivo meting van Cd kan neutronenactiveringsanalyse toegepast worden; hierbij wordt het Cd-gehalte in de lever en de nier gemeten. De methode is echter nog niet voor routinematige toepassing in de bedrijfsgezondheidszorg geschikt.

## 8. CONCLUSIE

De huidige MAC-waarden (1994) zijn:

Cd metaal en Cd verbindingen

0,02 mg Cd/m<sup>3</sup>, TGG-8 uur

0,1 mg Cd/m<sup>3</sup> (toegestane kortdurende blootstelling bedraagt 1 uur, met inachtneming van TGG-8 uur).

Cd-oxyde (rook)

0,05 mg Cd/m<sup>3</sup> (ceiling waarde).

De WGD (1980) adviseerde

voor respirabel Cd-oxyde

houdende rook of stof

0,01 mg Cd/m<sup>3</sup>, TGG-8 uur

0,25 mg Cd/m<sup>3</sup>, TGG-1 uur

Voorts werd gesteld dat op individuele basis CdB en CdU niet hoger mogen zijn dan respectievelijk 5 µg/L en 5 µg/g creatinine. Uit een oogpunt van gezondheidsbewaking dient het Cd-U gehalte richtsnoer voor het beleid te zijn en niet het Cd-gehalte in de lucht .

## 9. LITERATUUR

Cadmium. In: 'Handbook on the Toxicology of Metals'. Vol. II. pp. 130-184 (1986). Eds. L. Friberg, G.F. Nordberg, V.B. Vouk. Elsevier, Amsterdam.

CGC (1985). Protocollen ten behoeve van de Bedrijfsgezondheidszorg. Cadmium. TNO Medisch Biologisch Laboratorium, Rijswijk.

Kjellström T., C.G. Elinder, L. Friberg (1984). Conceptual problems in establishing the critical concentration of cadmium in the human kidney-cortex.

Environ. Res. 33:284-295.

Kreis J.A., M. de Bruin, G.G.H. Coumans e.a. Rapportage van een onderzoek naar de effecten op de nierfunctie in een langdurig aan cadmium blootgestelde populatie in de Kempen. Rapport nr. 528303010, 1987. Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne, Bilthoven.

MAC (1994). De Nationale MAC-lijst, P 145.

Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid, Arbeidsinspectie, den Haag.

Verschoor M.A., R. Herber, J van Hemmen, A. Wibowo, R Zielhuis (1987). Renal function parameters of workers with low level cadmium exposure.

Scand. J. Work Environ. Health 13:232-238.

WGD (1980). Rapport inzake grenswaarde Cadmium. Rapport 5/80. Werkgroep van Deskundigen van de Nationale MAC-Commissie, den Haag.

WHO (1980). Recommended health-based limits in occupational exposure to heavy metals. Technical report series 647. World Health Organization, Geneve.

Wibowo A.A.E., R.F.M. Herber, W. van Deyck, R.L. Zielhuis (1982). Biological assessment of exposure in factories with second degree usage of cadmium compounds.

Int. Arch. Occup. Environ. Hlth. 49:265-273.