

Toxikologiska rådet

– expertorgan för rådgivning och samråd i toxikologiska frågor

The Toxicological Council

– body of experts for advice and consultation on toxicological issues

Toxikologiska rådets årsrapport 2021

RAPPORT 2/21

Förord

Toxikologiska rådet är en expertorganisation som har till uppgift att underlätta snabb identifiering av kemiska ämnen som kan vara skadliga för människans hälsa eller för miljön. Toxikologiska rådet identifierar och utvärderar signaler om potentiella nya och framväxande kemikalierisker och rapporterar fynden till Samordningsgruppen för nya toxikologiska kemikaliehot, SamTox.

Toxikologiska rådet organiseras av Kemikalieinspektionen och består av representanter från svenska myndigheter med ansvar inom kemikalie reglering och ett flertal universitet som täcker vetenskapliga områden relaterade till kemikalierisker. Ledamöterna i Toxikologiska rådet bidrar med vetenskaplig och regulatorisk omvärldsbevakning från sina respektive myndigheter och forskningsområden.

Toxikologiska rådets uppgift är att stärka den systematiska övervakningen och användningen av vetenskaplig information för att identifiera och utvärdera potentiella nya eller framväxande kemikalierisker. Rådet har beslutat att även ta med kända men otillräckligt hanterade kemikalierisker i sina utvärderingar. Rådet ska förse SamTox med uppdaterad och relevant information.

De slutsatser som presenteras i rapporten har tagits fram av rådet under 2021 och utgör, baserat på relevant vetenskapligt underlag, vetenskapliga artiklar, myndighetsrapporter och övrig kunskapsinhämtning, den samfälliga bedömningen av situationen rörande potentiella nya eller framväxande kemikalierisker. Rapporten representerar Toxikologiska rådets bedömning och speglar inte nödvändigtvis enskilda myndigheters eller akademiska institutioners ställningstaganden.

Rådets ledamöter då rapporten togs fram

- Patrik Andersson, professor, Umeå universitet
- Thomas Backhaus, professor, Göteborgs universitet
- Magnus Breitholtz, professor, Stockholms universitet
- Karin Broberg, professor, Karolinska Institutet
- Ulrika Carlander, filosofie doktor, Läkemedelsverket
- Helene Ek Henning, filosofie doktor, Länsstyrelserna
- Kristina Jakobsson, professor, Göteborgs universitet
- Sarah Josefsson, filosofie doktor, Sveriges geologiska undersökning
- Lina Gunnarsson Kearney, filosofie doktor, Havs- och vattenmyndigheten
- Anna Kärrman, docent, Örebro universitet
- Karl Lilja, filosofie licentiat, Naturvårdsverket
- Bert-Ove Lund, docent, Kemikalieinspektionen
- Claes Löfström, filosofie doktor, Myndigheten för samhällsskydd och beredskap
- Linda Molander, filosofie doktor, Folkhälsomyndigheten
- Malin Montelius, filosofie doktor, Statens geotekniska institut
- Lina Wendt Rasch, filosofie doktor, Kemikalieinspektionen (ordförande)
- Joëlle Rüegg, professor, Uppsala universitet
- Lars Rylander, professor, Lunds universitet
- Salomon Sand, filosofie doktor, Livsmedelsverket
- Karin Staaf, filosofie doktor, Arbetsmiljöverket
- Ulla Stenius, professor, Karolinska institutet
- Emma Westerholm, filosofie licentiat, Kemikalieinspektionen (vetenskaplig sekreterare)
- Karin Wiberg, professor, Sveriges lantbruksuniversitet
- Therese Woodhill, medicine doktor, Formas – ett forskningsråd för hållbar utveckling

Innehåll

Rådets ledamöter då rapporten togs fram	3
Sammanfattning	5
Identifierade potentiella nya kemikalierisker.....	5
Kända men otillräckligt hanterade kemikalierisker	5
Prioriterade områden för fortsatt utredning	6
Metodutveckling för systematisk identifiering och prioritering av nya potentiella kemikalierisker .	7
1 Identifierade potentiella nya kemikalierisker.....	8
1.1 Användningen av perfluorerade ämnen i litiumjonbatterier förväntas öka.....	8
2 Kända men otillräckligt hanterade kemikalierisker	10
2.1 PFAS i deponier	10
2.2 Kadmium – uppdaterad information om hälsoeffekter och behov av sänkt tolerabelt veckointag	14
3 Prioriterade områden för fortsatt utredning	17
3.1 PFAS i livsmedel	17
3.2 3D-skrivare och konsumentexponering	19
4 Metodutveckling och samarbeten för systematisk identifiering och prioritering av nya potentiella kemikalierisker	20
4.1 Systematisk analys och prioritering av stora datamängder	20
4.2 Validering och utveckling av exponeringsindex	21
4.3 Förslag om ett "Early Warning System" till partnerskapsprogrammet PARC	22
4.4 Samverkan med EU-EWS.....	22
5 Uppföljning av prioriterade kemikaliegrupper för fortsatt utredning identifierade 2019 och 2020	23
5.1 Flamskyddsmedel i pågående användning.....	23
5.2 Ämnen med biocid verkan.....	23
5.3 Ämnen i LCD-skärmar.....	24
Bilaga I. Sammanställning av kunskapsunderlag för hälsoeffekter av kadmium	25
Adverse health effects of exposure to cadmium - new knowledge after the assessment by EFSA in 2009.....	25

Sammanfattning

Toxikologiska rådet har under 2021 fortsatt sitt arbete med att identifiera nya potentiella kemikalierisker baserat på ledamöternas omvärldsbevakning och expertkunskap. Metodutvecklingen för systematisk identifiering och prioritering har också fortsatt. Under 2021 har två projekt pågått; systematisk analys och prioritering av stora datamängder samt validering och utveckling av exponeringsindex.

Under 2021 har Toxikologiska rådet identifierat användningen av perfluorerade ämnen i litiumjonbatterier som en ny potentiell kemikalierisk.

Rapporten beskriver även två kända men otillräckligt hanterade kemikalierisker; fortsatta behov kring hantering av PFAS i deponier och human exponering för kadmium och ny information om hälsoeffekter, samt två områden för vidare utredning; PFAS i livsmedel och konsumentexponering vid 3D-utskriften. Rapporten ger också en kort uppdatering av de prioriterade ämnesgrupper för fortsatt utredning som identifierades under 2019 och 2020; flamskyddsmedel i pågående användning, ämnen med biocid verkan samt ämnen i LCD-skärmar. Toxikologiska rådet kommer fortsatt att följa och bevaka dessa kemikaliegrupper.

Identifierade potentiella nya kemikalierisker

Användningen av perfluorerade ämnen i litiumjonbatterier förväntas öka

Litium (Li)-jonbatterier har en utbredd och ökande användning i samhället. Det finns dokumenterad användning av fluorerade ämnen i Li-jonbatterier, såsom oorganiskt litiumhexafluorofosfat som elektrolyt och den organiska polymeren polyvinylidenfluorid (PVDF) som bindemedel för elektroderna. Även trifluormetylsulfonsyra, som är en perfluorerad syra, har rapporterats som elektrolyt. Ytterligare användning är mycket möjlig, men är inte känd, då kemikalieanvändningen ofta anses som konfidentiell.

Det är oklart om befintlig lagstiftning är tillräcklig och täcker alla problem som kan uppkomma vid tillverkning, användning och återvinning av Li-jonbatterier. Toxikologiska rådet bedömer att det finns tillräckliga indikationer på att användningen av fluorerade ämnen i Li-jonbatterier är en potentiell kemikalierisk där det finns behov av en samordnad strategi från samhället. Det är lämpligt att redan nu utföra en djupare utredning av frågan.

Kända men otillräckligt hanterade kemikalierisker

PFAS i deponier

Toxikologiska rådet uppmärksammade 2017–2018 risken att deponier och avfallshanteringsanläggningar kan utgöra en källa till PFAS-förorening av miljön. Aktiviteter pågår inom området, bland annat med att se över mottagningskriterier och ta fram handläggargrupper. Regulatoriska åtgärder för PFAS i deponier är dock fortfarande bristfälliga och ett tillsynsprojekt av PFAS i deponier som länsstyrelserna driver genom Miljösamverkan Sverige har visat att läckage av PFAS från deponier fortfarande är ett stort problem.

Det finns ett skyndsamt behov av kunskapshöjande, tekniska, regulatoriska och vägledande åtgärder som möjliggör omhändertagande av PFAS-förorenade massor och som minskar spridningen av PFAS från deponier. Toxikologiska rådet har översiktligt bedömt kvarvarande behov av åtgärder, vilka inkluderar nationell vägledning, tydligare reglering, vidareutveckling

och optimering av reningstekniker för PFAS i lakvatten, installation av effektiva reningsmetoder för PFAS i lakvatten samt ökad kunskap om spridning av PFAS från deponier till miljön.

Kadmium – uppdaterad information om hälsoeffekter och behov av sänkt tolerabelt veckointag

Toxikologiska rådet lyfte i sin årsrapport för 2017–2018 behovet av åtgärder för att minska allmänhetens exponering för kadmium via livsmedel. Rådet rekommenderade även en översyn av befintliga gränsvärden i livsmedel i syfte att göra dessa hälsobaserade.

Det nuvarande tolerabla veckointaget (TVI) för kadmium baseras på en bedömning av hälsorisker för kadmium från 2009. Kunskapsunderlaget har ökat betydligt sedan dess. De hälsorisker som diskuteras, och där ny kunskap nu finns tillgänglig, inkluderar skador på njurarna, minskad mineraldensitet i ben och ökad risk för frakturer, kardiovaskulär sjukdom, cancer samt eventuell påverkan på tillväxt och neurologisk utveckling hos foster och barn.

Toxikologiska rådet anser att det finns behov av att se över och uppdatera TVI för kadmium baserat på den senaste kunskapen om hälsoeffekter. För att få till stånd en ny riskvärdering behöver behovet påtalas från politisk eller nationell nivå inom EU.

Prioriterade områden för fortsatt utredning

PFAS i livsmedel

Livsmedel är den vanligaste källan till PFAS-exponering för människor, framför allt via fisk och dricksvatten men PFAS kan också tas upp i växter. Förekomst av PFAS i mark kan variera och jordbruksmark ligger ibland i direkt anslutning till förorenade områden med mycket höga PFAS-halter. Preliminära beräkningar från Livsmedelsverket visar att exponeringen för PFAS via livsmedel överskrider tolerabelt veckointag för delar av den svenska befolkningen.

Det finns ett behov av ökad kunskap om halter av PFAS i jordbruksmark samt upptag i olika typer av grödor. Naturvårdsverket har fått ett regeringsuppdrag under 2022–2025 för att förbättra kunskapen om hur PFAS-förorening i den svenska miljön påverkar halter i livsmedel och exponering av människor. Toxikologiska rådet kommer att följa detta uppdrag. Det kan också behövas vägledning för kommuner och länsstyrelser med riktlinjer och/eller gränsvärden för bedömning av PFAS-halter.

3D-skrivare och konsumentexponering

Teknikutvecklingen vad gäller 3D-skrivare har pågått relativt länge, och under de senaste fem åren har en snabb utveckling skett. Flera olika material kan användas och exponeringen kan därmed också se olika ut. Vid industriell användning av 3D-skrivare har det utvecklats metoder som är effektiva för att minska exponeringen. Teknikerna och materialen som används av konsumenter liknar de som används industriellt även om maskinerna såväl som möjligheterna att hantera exponeringen skiljer sig åt. I hemmiljö kan även barn exponeras. Småskalig konsumentanvändning kan således vara problematisk ur exponeringssynpunkt.

Det finns behov av att göra en kunskapssammanställning av vilken forskning som finns på området, hur omfattande konsumentanvändningen och därmed exponeringen är samt vilka kriterier som används för att avgöra farlighet hos utgångsmaterialen.

Metodutveckling för systematisk identifiering och prioritering av nya potentiella kemikalierisker

Systematisk analys och prioritering av stora datamängder

Under 2020 påbörjades ett projekt i syfte att inleda utveckling av metodik som möjliggör identifiering och prioritering av ämnen med potentiellt hälso- och miljöfarliga egenskaper utifrån stora datamängder. Metodiken inkluderar datafiltrering och -behandling, egenskapsbaserad prioritering samt en litteraturbaserad undersökning av förekomst i framför allt miljöprover. Arbetsmodellen som togs fram under 2020 har vidareutvecklats och applicerats på kemikalieinventeringar av vardagsprodukter.

Analysen identifierade 18 ämnen som mycket svårnedbrytbara och bioackumulerande (vPvB) och 24 ämnen som mycket svårnedbrytbara och mobila (vPvM). Högfluorerade kemikalier (PFAS) dominerade, men även till exempel ett antal pigment identifierades. De potentiella nya riskkemikalier som identifierats behöver utvärderas och kompletteras med experimentella data. Generellt sett är förekomstundersökningar ett krävande manuellt steg, vilket behöver vidareutvecklas för att ytterligare systematisera och effektivisera metoden.

Validering och utveckling av exponeringsindex

Arbetet med att utvärdera om ett befintligt exponeringsindex kan användas för prioritering av nya riskkemikalier har fortsatt under 2021. Exponeringsindex visar ämnen som det är troligast att människor kan bli exponerade för utifrån användningsdata i det svenska produktregistret. Prioriteringen inkluderade även egenskaper som är typiska för kemikalier som tas upp och bioackumuleras hos människa eller som kan förekomma i blod eller urin.

Högst upp på listan av prioriterade kemikalier med högt exponeringsindex och egenskaper som gör att de bör återfinnas i blod var en antioxidant. Ytterligare fem högt prioriterade antioxidanter med liknande strukturer valdes ut och analyserades i blodserum, där alla sex antioxidanter kunde detekteras. Resultatet visar att information i produktregistret kan användas för att identifiera potentiella nya riskkemikalier i humant blod.

1 Identifierade potentiella nya kemikalierisker

Teknisk utveckling kan ofta innebära ny kemikalieanvändning. Speciellt om utvecklingen är snabb så kan riskerna med den nya kemikalieanvändningen lätt förbises eller inte hinna identifieras innan användning. Den snabba utvecklingen gör också att konkurrensen på marknaden är hård och mycket information sannolikt hålls konfidentiell för att skapa konkurrensfördelar. Det gör också att utvärderingen av potentiella risker blir svår och att det finns behov av att följa upp kemikalieanvändningen inom dessa branscher.

Toxikologiska rådet har under 2021 identifierat två områden där det sker en snabb utveckling; batterier och 3D-skrivare. Användningen av perfluorerade ämnen i litiumjonbatterier ses som en potentiell ny kemikalierisk. Potentiella risker relaterat till 3D-skrivare och konsumentexponering har identifierats som ett prioriterat område för fortsatt utredning och beskrivs i kapitel 3.

1.1 Användningen av perfluorerade ämnen i litiumjonbatterier förväntas öka

Toxikologiska rådet har tidigare identifierat frågor relaterade till per- och polyfluorerade alkylsubstanser (PFAS), dels om PFAS i deponier som beskrivs i årsrapport 2017–2018¹, dels om okända PFAS i årsrapport 2018–2019². Nedan ges enbart kortfattad information om användning, exponering och effekter som relaterar specifikt till användning i batterier. Ytterligare information finns i Rådets tidigare rapporter samt rapporter från Kemikalieinspektionen^{3,4} och IVL⁵.

1.1.1 Användning

Litium (Li)-jonbatterier har en utbredd och ökande användning i samhället, till exempel i mobiler, lap-tops, medicinska apparater, elsparkcyklar och elverktyg. Den globala storleken på marknaden förväntas växa kraftigt till exempel på grund av storskalig introduktion av elbilar de närmaste åren.

Redan idag används fluorerade ämnen i Li-jonbatterier, och då kanske främst oorganiskt litium-hexafluorofosfat som elektrolyt och den organiska polymeren polyvinylidenfluorid (PVDF) som bindemedel för elektroderna⁶. Även trifluormetylsulfonsyra (TFMS), som är en perfluorerad syra, har rapporterats som elektrolyt.⁷ Ytterligare användning är mycket möjlig, men inte dokumenterad då kemikalieanvändningen ofta anses som konfidentiell information av tillverkarna. Annan användning av fluorerade ämnen som omnämns inkluderar

¹ Toxikologiska rådets årsrapport 2017–2018. Rapport 1/18.

² Toxikologiska rådets årsrapport 2018–2019. Rapport 1/19.

³ Kemikalieinspektionen (2015). Rapport 6/15: Förekomst och användning av högfluorerade ämnen och alternativ.

⁴ Kemikalieinspektionen (2021). PM 1/21: Kunskapssammanställning om PFAS

⁵ Sammanställning av befintlig kunskap om föroreningskällor till PFAS ämnen i svensk miljö. 2016. Katarina Hansson, Anna Palm Cousins, Karin Norström, Lisette Graae, Åsa Stenmarck. IVL Rapport C182

⁶ JRC, 2018. JRC input in reply to the informal request from the Swedish Chemicals Agency on the type of fluoroorganic substances used in Li-ion batteries. Lebedeva N. et al, 19 June 2018.

⁷ Aravindan, V., J. Gnanaraj, S. Madhavi, and H.K. Liu, Lithium-ion conducting electrolyte salts for lithium batteries. Chem. - Eur. J. 2011;17:14326 – 14346.

användning som additiv i elektrolyter samt som elektrolyt och salt i joniska vätskor.⁸ Inte alla fluorerade ämnen som kan förekomma i Li-jonbatterier räknas till gruppen PFAS.

Att batterier för elbilar är betydligt större jämfört med batterier som används i andra konsumentartiklar är också en anledning till att användningen av fluorerade ämnen i batterier med stor sannolikhet kommer att öka. Förutom den kända användningen av polymera fluorämnen i batterier pågår en intensiv utveckling av organiska fluorämnen som kan användas som elektrolyter i Li-jonbatterierna. Detta stöds av många vetenskapliga artiklar⁹ och av att ett stort amerikanskt forskningsprojekt som utvecklar användning av 'perfluorofosfazener' i batterier för elbilar. Det finns också många patent och patentansökningar som gäller användning av fluorerade ämnen i Li-jon batterier för elbilar.¹⁰ Då patent är offentliga, och därför kan läsas av företagskonkurrenter, är det också möjligt att det sker utveckling av ny kemi som inte dokumenteras och skyddas via patent.

1.1.2 Miljöövervakning och exponering

Många fluorerade ämnen är extremt persistenta eller kan bilda persistenta ämnen (de är så kallade 'forever chemicals') som inte bryts ner i vår miljö.

Vilka fluorerade ämnen som används i Li-jonbatterierna är delvis oklart, liksom de halter som används, men användningen av vissa organiska fluorämnen är belagd. Oavsett vilka PFAS som används kommer användningen med stor sannolikhet att öka parallellt med att användningen av batterier ökar. Även återvinning av batterier är en potentiell källa för exponering av människa och miljö.

1.1.3 Risker för människors hälsa och miljön

Specifika risker för människors hälsa och miljö från fluorerade ämnen i Li-jonbatterier inkluderar utveckling av fluorvätegas vid brand. Svenska brandtest av elbilbatterier har visat utveckling av fluorvätegas i halter som kan utgöra allvarlig risk, till exempel för släckningspersonal, speciellt i trånga eller halvt slutna utrymmen.¹¹ Den vätefluorid som kan bildas då batterier brinner är i låga koncentrationer irriterande. I högre koncentrationer är den frätande och kan till och med vara dödlig. Exponering för vätefluorid sker främst via inhalation men vätefluoriden kan också tas upp via huden.

Tillgängliga data tyder i nuläget på att adekvat skyddsnivå kan uppnås om släckningsinsatser utförs på rätt sätt, det vill säga om rätt skyddsutrustning finns tillgänglig och hinner användas.¹² Källan till fluorvätegasen identifierades inte (oorganiskt fluor som litium hexafluorofosfat eller organisk PFAS) men visar att fluorerade ämnen används i elbilbatterier.

1.1.4 Regulatoriska åtgärder

Det finns idag ett batteridirektiv i EU (Directive 2006/66/EC) som nu är föreslaget av EU-kommissionen att ersättas av en förordning (COM/2020/798 final). Utvecklingen vad gäller

⁸ JRC, 2018. JRC input in reply to the informal request from the Swedish Chemicals Agency on the type of fluoroorganic substances used in Li-ion batteries. Lebedeva N. et al, 19 June 2018.

⁹ Wang, X. et al, 2020. Recent progress in fluorinated electrolytes for improving the performance of Li-S batteries, Journal of Energy Chemistry 41, 149–170.

¹⁰ Patent som källa för att analysera användning och förekomst av per- och polyfluorerade alkylsubstanser (PFAS). Filip Dillström. Degree project in biology, Master of science Uppsala University, 2017

¹¹ Larsson et al, 2017, Toxic fluoride gas emissions from lithium-ion battery fires. Scientific Reports, 7, 10018.

¹² Wingfors et al, 2021. Gasformig HF vid brand i trånga utrymmen-risker för hudupptag vid insatser. MSB 1717.

batterier är mycket snabb och åtminstone delvis konfidentiell. Företag tar som tidigare nämnt inte patent för att förhindra att information ska nå konkurrenter. Information om kemikalieanvändning blir därför hemlig. Det är därför oklart om befintlig lagstiftning är tillräcklig och täcker alla problem som kan uppkomma vid tillverkning, användning och återvinning. Om PFAS-användningen i framtiden blir reglerad är det sannolikt att en sådan förändring kommer att föregås av en diskussion kring huruvida PFAS-användningen i batterier ska anses som en för samhället outhållbar användning.

1.1.5 Identifierade behov

Toxikologiska rådet ser flera potentiella problem vid tillverkning, användning och återvinning av batterier. Det inkluderar emissioner av PFAS vid batteritillverkning och återvinning samt bildning av fluorvätegas när elbilbatterier brinner.

Flera faktorer behöver utredas, såsom hur stor användningen av fluorerade ämnen är, vilka ämnen som används, utsläpp av ämnena vid tillverkning av Li-jonbatterier, hur fluorerade ämnen hanteras vid kassering/återvinning av batterier, hur mycket giftig fluorvätegas som kan bildas vid bränder, samt om fluor-polymerer i batterier kan ge upphov till lågmolekylära PFAS (till exempel karboxylsyror och alkoholer).

Toxikologiska rådet bedömer att det finns tillräckliga indikationer på att användningen av fluorerade ämnen i Li-jonbatterier är en potentiell kemikalierisk där det finns behov av en samordnad strategi från samhället. Toxikologiska rådet anser därför att det är lämpligt att redan nu utföra en djupare utredning av frågan. Resurser för ett sådant utredningsarbete finns inte inom rådet.

2 Kända men otillräckligt hanterade kemikalierisker

Toxikologiska rådet har under 2021 identifierat två kända men otillräckligt hanterade kemikalierisker: fortsatta behov kring hantering av PFAS i deponier samt kring human exponering för kadmium och ny information om hälsoeffekter.

2.1 PFAS i deponier

Toxikologiska rådet uppmärksammade 2017–2018¹³ risken att deponier och avfallshanteringsanläggningar kan utgöra en källa till PFAS-förorening av miljön. Rådet pekade i rapporten på att det behövs ett förtydligande av regelverk, gränsvärden och ansvar för deponi av PFAS-innehållande avfall. Rådet lyfte behov av bland annat kriterier för vilket avfall som accepteras på deponier, förbättrade riktlinjer vad gäller hantering av lakvatten och tydliggörande om vilka krav som behöver ställas på avfallsanläggningar som accepterar PFAS-innehållande avfall.

Naturvårdsverket ser över möjligheten att ändra föreskrift 2004:10, till exempel gällande mottagningskriterier för deponier och vilka (tekniska) möjligheter som finns att uppdatera NFS 2004:10 med fler mottagningskriterier för PFAS. En vägledning med vanliga frågor och svar om PFAS i deponier har tagits fram.¹⁴

¹³ Toxikologiska rådets årsrapport 2017–2018. Rapport 1/18.

¹⁴ Naturvårdsverket Vägledning, Deponering av avfall, Frågor och svar om PFAS och deponier. [Frågor och svar om PFAS och deponier \(naturvardsverket.se\)](https://naturvardsverket.se/om-pfas-och-deponier)

Under hösten 2020 påbörjades Länsstyrelsernas tillsynsprojekt av PFAS i deponier genom Miljösamverkan Sverige. Även Naturvårdsverket har medverkat i detta projekt. Resultat från projektet visar att läckage av PFAS från deponier fortfarande är ett stort problem som inte hanterats tillräckligt.

Toxikologiska rådet har tidigare identifierat frågor relaterade till PFAS, dels om PFAS i deponier som beskrivs i årsrapport 2017–2018¹⁵, dels om okända PFAS i årsrapport 2018–2019¹⁶. Nedan ges enbart kortfattad information som tillkommit på området PFAS i deponier. Ytterligare information finns i Rådets tidigare rapporter samt rapporter från Kemikalieinspektionen^{17,18} och IVL¹⁹.

2.1.1 Användning

Schaktning och deponering av jord är idag den vanligaste metoden vid sanering av förorenade områden.²⁰ Många avfallsslag innehåller PFAS och deponering av PFAS-förorenade jord- och schaktmassor ökar.

2.1.2 Miljöövervakning och exponering

Deponier är idag en viktig spridningsväg för PFAS.²¹ Från deponierna kan PFAS spridas till omgivande luft, mark, grundvatten och ytvatten. På de flesta deponierna är befintliga reningsmetoder inte anpassade för att avlägsna PFAS från lakvattnet.

I projektet inom Miljösamverkan Sverige om deponier samlades mätdata från tillsynsmyndigheter i Sverige in. Totalt erhöles resultat från mätningar i lakvatten, grundvatten eller ytvatten utförda vid 165 deponier. Insamlade data visade att PFAS förekom i samtliga undersökta lakvatten. De fem vanligaste uppmätta PFAS i lakvatten var PFHxA, PFOA, PFOS, PFPA och PFHpA (fyndfrekvens 96–99 %). Även PFHxS, PFBS och PFBA uppmättes i de flesta lakvattenprov (fyndfrekvens 89–94%).

Endast ett fåtal (≤ 34 PFAS) av de tusentals PFAS som finns i omlopp i samhället ingick i undersökningarna. Det innebär att kunskapen om det totala innehållet av PFAS i lakvatten fortfarande är begränsad. Den maximalt uppmätta summahalten av 11 PFAS var cirka 190 000 ng/l i ett lakvattenprov. Medianvärdet var 5 500 ng/l och medelvärdet var 1 500 ng/l för summan av PFAS 11 i lakvatten. Flödet av lakvatten rapporterades inte, men utifrån den nationella avfallsstatistikens information om totalvolym av lakvatten i Sverige uppskattas de totala utsläppen av PFAS 11 vara i storleksordningen 10–100 kg/år. Som en jämförelse är summahalten för PFAS 11 i utgående avloppsvatten från kommunala avloppsreningsverk vanligen i storleksordningen 30–100 ng/l.

Insamlade mätdata visade även att PFAS ofta sprids till mottagande grundvatten och vattendrag. De uppmätta PFAS-halterna överskred ofta vattenförvaltningens gränsvärden. I

¹⁵ Toxikologiska rådets årsrapport 2017–2018. Rapport 1/18.

¹⁶ Toxikologiska rådets årsrapport 2018–2019. Rapport 1/19. Rapport

¹⁷ Kemikalieinspektionen (2015). Rapport 6/15: Förekomst och användning av högfluorerade ämnen och alternativ.

¹⁸ Kemikalieinspektionen (2021). PM 1/21: Kunskapssammanställning om PFAS

¹⁹ Sammanställning av befintlig kunskap om föroreningskällor till PFAS ämnen i svensk miljö. 2016. Katarina Hansson, Anna Palm Cousins, Karin Norström, Lisette Graae, Åsa Stenmarck. IVL Rapport C182

²⁰ Vestin, J. et al. 2021. SGI. Inventering av effektivitetshinder och kunskapsbehov 2021: Förorenade områden – Alternativa åtgärder till schaktsaneringar.

²¹ Sammanställning av befintlig kunskap om föroreningskällor till PFAS ämnen i svensk miljö. 2016. Katarina Hansson, Anna Palm Cousins, Karin Norström, Lisette Graae, Åsa Stenmarck. IVL Rapport C182

Sverige finns flera vattenförekomster som inte uppnår god status på grund av överskridande av PFOS eller summan av 11 PFAS.²²

2.1.3 Regulatoriska åtgärder

Regulatoriska åtgärder för PFAS i deponier är bristfälliga, vilket även lyftes i Toxikologiska rådets rapport 2017–2018. En stor mängd PFAS finns redan i deponierna genom historiskt deponerat avfall, och fortsatt tillförsel pågår genom till exempel mottagning av jordar från sanering av förorenade områden. Det saknas nationella mottagningskriterier för PFAS i inkommande avfall. Vissa avfallsanläggningar har därför tagit fram egna mottagningsriktlinjer för PFAS. Det har inom Naturvårdsverket diskuterats att införa specifika mottagningskriterier för PFAS i föreskriften om mottagningskriterier (NFS 2004:10). Föreskriften ska ses över, men Naturvårdsverket har uttryckt osäkerhet om huruvida införande av sådana kriterier är lämpligt i dagsläget. Det beror på att det är svårt att hänvisa PFAS-innehållande avfall till särskilda anläggningar eftersom alla (utom en) saknar rening för PFAS i lakvattnet. Deponier utgör sista steget i avfallshierarkin och är därmed samhällets ändstation. Det betyder att avfall som inte kan tas emot på en deponi behöver hänvisas till djupförvaring utomlands. Norge hade tidigare motsvarande problem som identifierats i Sverige; en avsaknad av deponier med bra förutsättningar att ta emot förorenade massor, vilket begränsade möjligheten att åtgärda förorenade områden. Genom kravställning från centrala myndigheter har norska anläggningar dock anlagt särskilda deponiceller utformade för att kunna ta emot PFAS-förorenade massor på några deponier (personlig kommunikation med Miljödirektoratet i Norge).

Deponier utgör så kallade industriutsläppsverksamheter och omfattas därmed av Industriutsläppsdirektivet (2010/75/EU). Direktivet är under översyn och ett förslag till reviderat direktiv förväntas under 2022. En fråga som lyfts är om det ska tas fram ett BREF-dokument, det vill säga ett referensdokument för bästa tillgängliga teknik, för deponier. Då skulle PFAS från deponier kunna regleras i direktivet, men detta kommer bli aktuellt först på lång sikt.

2.1.4 Identifierade behov

PFAS från deponier är ett stort problem som inte hanterats tillräckligt. Det finns ett skyndsamt behov av kunskapshöjande, tekniska, regulatoriska och vägledande åtgärder som möjliggör omhändertagande av PFAS-förorenade massor och som minskar spridningen av PFAS från deponier. Toxikologiska rådet har gjort en översiktlig bedömning kring kvarvarande behov av åtgärder.

Nationell vägledning

Tillsynsmyndigheter behöver nationell vägledning om vilka krav som bör ställas på deponier för att uppnå en mer effektiv, förutsägbar och samordnad handläggning av deponier. Vägledning behövs för att bättre hantera både in- och utflöde av PFAS vid deponier. Det finns även ett behov av vägledning kring masshantering för att se till att PFAS-förorenade jord- och schaktmassor inte återanvänds för mindre lämpliga anläggningsändamål.

Tydligare reglering

I dagsläget finns osäkerheter kring regleringar av PFAS-innehållande avfall i Sverige. Detta försvårar arbetet för både verksamhetsutövare och tillsynsmyndigheter. Det finns behov av att

²² Naturvårdsverket, 2016; www.viss.lst.se

driva frågor om bästa möjliga teknik för rening av PFAS i provningsärenden. Det finns inga nationella riktlinjer för PFAS i lakvatten, utan utsläppsvillkor fastställs för varje enskild deponi inom ramen för tillståndsprövningen. I dagsläget har dock inga deponier i Sverige villkor för PFAS i lakvatten, men enstaka deponier har provotidsvillkor.²³ Ibland ställs även krav på utredning av möjliga reningstekniker.

Det behövs en översyn och revidering av föreskriften om mottagningskriterier där behovet av kontroll av PFAS i inkommande avfall tydliggörs. Det är i dagsläget svårt att hänvisa PFAS-innehållande avfall till särskilda anläggningar eftersom nästan alla saknar rening för PFAS. Avsaknad av anläggningar med kapacitet att hantera PFAS-innehållande avfall riskerar också att begränsa möjligheterna att åtgärda förorenade områden. Det är därför en förutsättning att arbetet med vidareutveckling och installation av reningstekniker för PFAS intensifieras. Allteftersom fler deponier har anpassade reningstekniker för PFAS bör tillsynsmyndigheter utifrån tydliga regleringar säkerställa att PFAS-förorenat avfall tas emot av deponier som har tekniska lösningar för att effektivt rena PFAS, så att dessa inte sprids till miljön.

Vidareutveckling och optimering av reningstekniker för PFAS i lakvatten

Det finns ett fortsatt behov att vidareutveckla och optimera reningsmetoder för PFAS i lakvatten. Lakvatten innehåller ofta mycket partiklar och andra föroreningar som medför att olika typer av filter snabbt mättas och sätter igen. Flera olika metoder testas i pilotförsök på vissa anläggningar för att hitta den kombination av tekniker som passar det aktuella lakvattnet. Det behövs dock ökade resurser för att snabbt utveckla tekniska lösningar för att rena PFAS i lakvatten.

Installation av effektiva reningsmetoder för PFAS i lakvatten

Mognadsgraden för olika reningstekniker varierar, men det finns redan idag tekniker som potentiellt skulle kunna införas på deponier. I nuläget finns en avfallsanläggning i Sverige som i full skala renar lakvatten med avseende på PFAS. Åtgärdstakten behöver påskyndas, inte minst med tanke på kommande satsningar på sanering av PFAS-förorenade jordar. Framtagande och installation av effektiva reningsmetoder för PFAS är avgörande för att minska spridningen av PFAS från deponier. Vi kan inte enbart förlita oss på frivilliga åtgärder inom branschen.

Ökad kunskap om spridning av PFAS från deponier till miljön

Det finns ett behov av ökad kunskap om spridning av PFAS från deponier till omgivande luft, mark, grundvatten och ytvatten. Behovet gäller både aktiva deponier samt nedlagda deponier som mottagit avfall efter 1950. PFAS bör normalt finnas med i karakteriseringar av lakvatten från deponier och vid behov följas upp i kontrollprogram. I dagsläget saknas ofta mätningar av PFAS i lakvatten och nedströmsliggande recipienter. Miljösamverkan Sverige har tagit fram ett handläggarstöd med verktyg och rekommendationer om hur tillsynsmyndigheter kan arbeta för att öka kunskapen av PFAS i lakvatten. Handläggarstödet kommer att publiceras på Miljösamverkan Sveriges webb i februari 2022. Det är viktigt att det avsätts resurser på tillsynsmyndigheter för att driva på detta arbete.

²³ Miljösamverkan Sverige, 2021. [PFAS vid deponier - Miljösamverkan Sverige \(miljosamverkansverige.se\)](https://www.miljosamverkansverige.se)

2.2 Kadmium – uppdaterad information om hälsoeffekter och behov av sänkt tolerabelt veckointag

Toxikologiska rådet lyfte i sin årsrapport för 2017–2018²⁴ behovet av åtgärder för att minska allmänhetens exponering för kadmium via livsmedel. Rådet rekommenderade även en översyn av befintliga gränsvärden i livsmedel i syfte att göra dessa hälsobaserade.

Den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa, European Food Safety Authority) utförde 2009 en bedömning av hälsorisker för kadmium.²⁵ Bedömningen grundade sig på ett samband mellan kadmium i urinen och ökad utsöndring av proteiner med låg molekylvikt, vilket har använts som en markör för tubulär njurskada. Effekten observerades vid en kadmiumhalt i urin på 4 µg/g kreatinin. Efter applicering av en osäkerhetsfaktor kom Efsa fram till en kritisk halt på 1 µg/g kreatinin under vilken risken för tubulär dysfunktion bedömdes som låg. Ett tolerabelt veckointag (TVI) på 2,5 µg kadmium/kg kroppsvikt etablerades sedan genom toxikokinetisk modellering. TVI beräknades som den kontinuerliga exponeringen som på flera års sikt inte resulterar i att den kritiska urinhalten på 1 µg/g kreatinin överskrids för 95% av befolkningen.

Efsa noterade även i sin bedömning att kadmium kan ge demineralisering av benvävnad, men att en koppling inte kunde påvisas för effekter som osteoporos eller frakturer. Det fanns inte heller tillräckliga bevis för cancer efter oral exponering för kadmium, trots att kadmium är identifierat som cancerframkallande grupp 1 (IARC) och Kategori 1B (EU), eller för ökad risk för kardiovaskulär sjukdom och diabetes.

Uppskattningar av exponering för kadmium från livsmedel tyder på att en fraktion av den vuxna befolkningen överskrider TVI på 2,5 µg kadmium/kg kroppsvikt. Andelen som överskrider varierar mellan beräkningar. Uppskattningar från Livsmedelsverket har visat på att runt 10%²⁶ respektive 0–3%^{27,28} av vuxna överskrider TVI. Det senare motsvarar ganska väl observationer till exempel inom miljöövervakningen att några procent av svenska kvinnor (50–59 år) överskrider den kritiska halten på 1 µg/g kreatinin²⁹. Förutom livsmedel finns även en betydande exponering från rökning.

2.2.1 Uppdaterad kunskap om hälsoeffekter

Kunskapsunderlaget om hälsorisker av kadmium har ökat betydligt efter den riskvärdering som Efsa gjorde 2009. Ett stort antal studier har tillkommit som tyder på att andra hälsoeffekter än tubulär dysfunktion bör betraktas som kritisk effekt av kadmiumexponering. De hälsorisker som diskuteras, och där ny kunskap nu finns tillgänglig, inkluderar skador på njurarna, minskad mineraldensitet i ben och ökad risk för frakturer, kardiovaskulär sjukdom, cancer samt eventuell påverkan på tillväxt och neurologisk utveckling hos foster och barn.

²⁴ Toxikologiska rådets årsrapport 2017–2018. Rapport 1/18.

²⁵ EFSA. European Food Safety Authority. Scientific Opinion; Cadmium in food. The EFSA Journal 2009;980: 1-139.

²⁶ Sand, S., Héraud, F. & Arcella, D. 2013. The use of chemical occurrence data at European vs. national level in dietary exposure assessments: a methodological study. Food Chem Toxicol, 62, 7-15.

²⁷ Glynn, A. 2017. Kadmium i livsmedel. Riskvärderingsrapport. Rapport 15 del 2. Livsmedelsverket

²⁸ Sand, S. & Becker, W. 2012. Assessment of dietary cadmium exposure in Sweden and population health concern including scenario analysis. Food Chem Toxicol, 50, 536-44.

²⁹ Kippler, M., Brogerg, K., Wennerberg, M., Hovgard, A., Sällsten, G., Lundh, T., Assarsson, E. 2020.

Hälsorelaterad miljöövervakning – biomonitorering av kadmium i urin hos svenska och utländska kvinnor. In: SYD, A.-O. M. (ed.) Rapport 5:2020. Arbets- och miljömedicin Syd.

En sammanställning av kunskapsunderlaget, framtaget av Lars Barregård, Göteborgs universitet samt Maria Kippler, Agneta Åkersson och Marie Vahter, Karolinska Institutet, finns i bilaga I.

Njurskador

Kunskapsunderlaget kring samband mellan kadmium och påverkan på njurfunktion eller sjukdom i njure har ökat sedan 2009, även om studierna inte alltid pekar i samma riktning.

Minskad mineraldensitet i ben och ökad risk för frakturer

Ett flertal studier om kopplingar mellan kadmiumexponering och effekter på ben har publicerats sedan 2009. Studierna visar på en ökad risk för osteoporos och frakturer vid exponeringsnivåer som är lägre än de som motsvarar en kadmiumhalt i urin på 4 µg/g kreatinin, eller till och med lägre än 1 µg kadmium/g kreatinin.

Kardiovaskulär sjukdom

Flera sammanställningar av studier kring kardiovaskulär sjukdom har visat att exponering för kadmium är en riskfaktor. Slutsatsen baseras på prospektiva studier av befolkningen i USA, Japan och Europa. Studierna visar en koppling mellan biomarkörer för kadmium i blod eller urin och risken att dö till följd av kardiovaskulär sjukdom. Samband har även påvisats för kardiovaskulär sjukdom såsom hjärtinfarkt och stroke. Rökning är en källa till exponering för kadmium och är också en riskfaktor för att utveckla kardiovaskulära sjukdomar, men en förhöjd risk för hjärtinfarkt och stroke har även påvisats för personer som aldrig har rökt. I longitudinella studier har kadmium även visats påverka förekomsten av hjärtsvikt och pulsåderbräck.

Utöver den här typen av kardiovaskulära effekter har samband också visats mellan biomarkörer för kadmium och åderförkalkning, framför allt i halspulsåderna som bland annat förser hjärnan med blod. Åderförkalkning, vilket är orsaken till de flesta fall av hjärtsjukdom, är en inflammatorisk sjukdom. Kadmium kan orsaka inflammation och det finns experimentellt stöd för att kadmium kan påverka uppkomsten av åderförkalkning och plackbildning. Ackumulering av kadmium har observerats i kärlväggen i aortan och halten av kadmium i plack har visats vara upp till 50 gånger högre än i blod.

Exponering för kadmium har således visats ha samband med risken att utveckla kardiovaskulär sjukdom. Studier i Europa indikerar en ökad risk redan i intervallet 0,5 – 1 µg kadmium/L blod, vilket motsvarar liknande halter i urin mätt som µg kadmium/g kreatinin. En liknande bedömning av data har nyligen gjorts av Echas (European Chemicals Agency) Riskbedömningskommitté i samband med en uppdatering av EU:s yrkeshygieniska gränsvärde för kadmium.

Cancer

Efter Efsas riskvärdering 2009 har flera studier publicerats om eventuella samband mellan kadmiumexponering och olika typer av cancer. Vissa av studierna indikerade en förhöjd risk medan andra studier inte har visat på något sådant samband. En signifikant koppling mellan kadmium i urin och bröstcancer har rapporterats. Den uppdaterade bedömning av kadmium som IARC gjorde 2012³⁰ landade i slutsatsen att behålla klassificeringen som cancerframkallande grupp 1, huvudsakligen baserat på en ökad risk för lungcancer.

³⁰ IARC International Agency for Research on Cancer. 2012. Cadmium and cadmium compounds. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-8.pdf> 100

Studierna om samband mellan icke yrkesmässig exponering för kadmium och cancer är inte entydiga, även om kunskapsunderlaget har ökat betydligt sedan 2009.

Tillväxt hos foster och barn samt neurologisk utveckling

Studier som genomförts under de senaste 15 åren indikerar samband mellan exponering för kadmium tidigt i livet och effekter på tillväxt, utveckling och kognitiv funktion hos foster och barn. Det finns dock en viss osäkerhet i underlaget då studierna huvudsakligen är gjorda i fattiga delar av världen där även andra riskfaktorer kan inverka på resultatet. Bland annat finns studier som visar att exponering för kadmium under graviditet, mätt i blod eller urin hos mamman eller i blod från moderkaka eller navelsträng, har samband med en lägre födelsevikt hos barnen. I en del av studierna sågs påverkan på födelsevikt huvudsakligen hos flickor men inte hos pojkar. Exponering i fosterstadiet såväl som i tidig ålder har också kopplats till påverkan på tillväxt hos barn samt (potentiella) effekter på den neurologiska utvecklingen och kognitiv funktion.

2.2.2 Tolerabelt veckointag av kadmium behöver sänkas

Sedan Efsa tog fram TVI-värdet på 2,5 µg kadmium/kg kroppsvikt, motsvarande en kadmiumhalt i urin på 1 µg/g kreatinin, har kunskapsunderlaget om hälsorisker av kadmium ökat kraftigt och det finns indikationer på att referensdosen för kadmium bör omprövas. Enligt den sammanställning som gjorts observeras exempelvis ökad risk att utveckla kardiovaskulär sjukdom redan i intervallet 0,5 – 1 µg kadmium/L blod, vilket motsvarar liknande halter i urin mätt som µg kadmium/g kreatinin. Efsas TVI från 2009 baseras således inte på den mest aktuella och relevanta kunskapen och värdet skulle även kunna anses vara något för högt i förhållande till de nivåer där effekter i befolkningen observeras.

Det är troligt att delar av Sveriges befolkning påverkas negativt av nuvarande exponeringsnivåer för kadmium och med ett sänkt TVI skulle andelen av befolkningen som överskrider det tolerabla intaget öka. Även om TVI inte tydligt sänks finns även frågan om de alternativa kritiska effekter som diskuterats är mer kliniskt relevanta, eller allvarigare, jämfört med den njurmarkör som befintligt TVI baseras på, vilket också har en betydelse för tolkningen av exponeringssituationen.

Toxikologiska rådet anser att det finns behov av att se över och uppdatera TVI för kadmium baserat på den senaste kunskapen om hälsoeffekter. Efsas riskvärdering har stor betydelse för möjligheterna att införa åtgärder för att på sikt minska allmänhetens kadmiumexponering. Ett sänkt TVI kan få betydelse inom flera områden och ger starkare argument för till exempel:

- striktare reglering av utsläpp av kadmium till luft, striktare gränsvärden för kadmium i gödselmedel³¹ och andra typer av styrmedel som minskar tillförsel av kadmium till åkermarken,
- forskningsåtgärder inom bland annat växtförädlingsområdet för minskat upptag av kadmium i grödors ätbara delar,
- hälsoriskbaserade gränsvärden för kadmium i livsmedel.

För att få till stånd en ny riskvärdering behöver behovet påtalas från politisk eller nationell nivå inom EU.

³¹ Kommissionen publicerade nyligen en riskbedömning och en preliminär riskhanteringsanalys avseende kadmium i mineralgödsel. Ett sänkt TVI skulle stärka argumenten för ett lägre gränsvärde än det som föreslås i rapporten. <https://ec.europa.eu/environment/chemicals/reach/pdf/20210726-FInal%20report-V2c.pdf>

3 Prioriterade områden för fortsatt utredning

Toxikologiska rådet har identifierat två områden för vidare utredning, PFAS i livsmedel samt 3D-skrivare och konsumentexponering. För dessa områden kommer ny information tas fram under 2022. Naturvårdsverket har fått i uppdrag att mäta halter av PFAS i livsmedel och miljö och för 3D-skrivare planerar Toxikologiska rådet ytterligare aktiviteter såsom kontakt med forskare.

3.1 PFAS i livsmedel

Toxikologiska rådet har tidigare identifierat frågor relaterade till PFAS, dels om PFAS i deponier som beskrivs i årsrapport 2017–2018³², dels om okända PFAS i årsrapport 2018–2019³³. Nedan ges enbart kortfattad information om exponering som relaterar specifikt till förekomsten i livsmedel. Ytterligare information finns i Rådets tidigare rapporter samt rapporter från Kemikalieinspektionen^{34,35} och IVL³⁶.

3.1.1 Miljöövervakning och exponering

De vanligaste källorna till exponering av PFAS för människor är via livsmedel, framför allt fisk och dricksvatten. I fisk finns ett samband mellan längden på kolkedjan i PFAS-molekylen och hur mycket PFAS som ansamlas (bioackumuleras) i fiskens vävnader. Långkedjiga PFAS ansamlas mest medan kortkedjiga ackumulerar i mindre grad eller inte alls. PFAS kan också tas upp i växter, men i växter råder ett omvänt förhållande där kortkedjiga PFAS tas upp i högre utsträckning än långkedjiga. De mer långkedjiga PFAS binder företrädesvis till jord och rotsystem, medan de mer kortkedjiga PFAS transporteras till växtens blad och vidare till frukter och frön.³⁷

Jordbruksmark ligger ibland i direkt anslutning till områden med mycket höga PFAS-halter i marken. Det finns även många potentiellt PFAS-förorenade områden i Sverige som ännu inte undersökts. Eftersom PFAS är stabila och vattenlösliga kan de spridas långt från föroreningskällan. PFAS kan även spridas till jordbruksmark genom att slam från avloppsreningsverk används som gödningsmedel, samt genom bevattning av åkrar med PFAS-förorenat vatten. Inga svenska fältstudier har gjorts av upptag av PFAS i grödor. Labb- och fältstudier i andra länder har dock visat att PFAS tas upp i varierande grad i olika grödor, och att upptaget är koncentrationsberoende och ökar linjärt med ökad PFAS-halt.³⁸ Opublicerade data från Danmark har visat att PFAS-förorenade marker också kan resultera i förhöjda halter i betande kor samt i människor som ätit kött från korna.

³² Toxikologiska rådets årsrapport 2017–2018. Rapport 1/18.

³³ Toxikologiska rådets årsrapport 2018–2019. Rapport 1/19. Rapport

³⁴ Kemikalieinspektionen (2015). Rapport 6/15: Förekomst och användning av högfluorerade ämnen och alternativ.

³⁵ Kemikalieinspektionen (2021). PM 1/21: Kunskapssammanställning om PFAS

³⁶ Sammanställning av befintlig kunskap om föroreningskällor till PFAS ämnen i svensk miljö. 2016. Katarina Hansson, Anna Palm Cousins, Karin Norström, Lisette Graae, Åsa Stenmarck. IVL Rapport C182

³⁷ Gobelius, L., Lewis, J., Ahrens, L. 2017. Plant Uptake of Per- and Polyfluoroalkyl Substances at a Contaminated Fire Training Facility to Evaluate the Phytoremediation Potential of Various Plant Species. Environ. Sci. Technol., 51(21), 12602–12610. 10.1021/acs.est.7b02926.

³⁸ Zhou, Y., Zhou, Z., Lian, Y., Sun, X., Wu, Y., Qiao, L., Wang, M. 2021. Source, transportation, bioaccumulation, distribution and food risk assessment of perfluorinated alkyl substances in vegetables: A review. Food Chemistry, 349, 129137. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129137>

3.1.2 Risker för människors hälsa och miljön

I september 2020 publicerade Efsa ett nytt hälsobaserat riktvärde för tolerabelt veckointag (TVI) på 4,4 ng/kg kroppsvikt för summan av PFOA, PFNA, PFHxS och PFOS. Detta är avsevärt lägre än det tidigare antagna hälsobaserade riktvärdet för tolerabelt dagsintag (TDI) för enbart PFOS på 150 ng/kg kroppsvikt/dag. Enligt uppskattningar från Efsa överskrider exponeringen via livsmedel TVI-värdet för delar av den europeiska befolkningen.³⁹

Preliminära beräkningar från Livsmedelsverket visar även att en del av den svenska befolkningen har en exponering för PFAS via mat och dricksvatten som överskrider TVI. Enligt Livsmedelsverket är det därför viktigt att få i sig så lite som möjligt av dessa ämnen, framför allt innan man får barn eftersom ämnena förs över till foster via moderkakan och till ammade spädbarn via modersmjölken.

Utöver intag av PFAS-förorenat dricksvatten och förorenad fisk, kan intag av PFAS via lokalt förorenade frukter, grönsaker, spannmål, beteskött, mejeri och ägg medföra att den sammanlagda exponeringen blir för hög.

3.1.3 Regulatoriska åtgärder

Det finns ännu inga gränsvärden för hur mycket PFAS det får finnas i mat. EU-kommissionen arbetar nu med att ta fram sådana gränsvärden. I dagsläget är livsmedelsproducenter inte skyldiga att genomföra mätningar av PFAS. Tillsynsmyndigheter ställer inte krav på undersökningar av PFAS i livsmedel, med undantag för dricksvatten.

Dricksvattenproducenter ansvarar för att dricksvattnet inte innehåller skadliga ämnen, som till exempel PFAS. I december 2020 antogs EU:s nya dricksvattendirektiv (EU 2020/2184), som är ett minimidirektiv och ska införas inom två år i nationell lagstiftning. Livsmedelsverket ser nu över åtgärdsgränsen för PFAS i dricksvatten, med syftet att anpassa gränsvärdena efter svenska förhållanden och Efsas TVI. Även riktvärden för PFOS i mark och vatten⁴⁰, samt vattenförvaltningens miljö kvalitetsnorm för PFOS i vatten och fisk⁴¹ håller nu på att ses över mot bakgrund av Efsas sänkta hälsobaserade riktvärde.

3.1.4 Identifierade behov

Eftersom gränsvärden för tolerabelt intag av PFAS är mycket låga är det viktigt att reducera all exponering, inklusive lokal exponering via förorenade grödor, så att befolkningen inte exponeras för PFAS-halter som utgör en hälsorisk. I september 2021 anordnade Toxikologiska rådet ett seminarium om upptag av PFAS i grödor med syfte att få en gemensam bild av kunskapsläget. Det konstaterades att det finns ett behov av ökad kunskap om halter av PFAS i jordbruksmark, både i områden bara förorenade via generellt luftnedfall med bakgrunds nivåer och i mer förorenade områden i anslutning till exempel till brandövningsplatser. Även upptaget av PFAS i olika typer av grödor behöver undersökas i fält. Naturvårdsverket har fått ett regeringsuppdrag 2022–2025 med syfte att, tillsammans med Livsmedelsverket och Jordbruksverket, förbättra kunskapen avseende hur PFAS-förorening i den svenska miljön påverkar halter i svenska livsmedel och därigenom

³⁹ EFSA CONTAM Panel (EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain), Schrenk D. et al, 2020. Scientific Opinion on the risk to human health related to the presence of perfluoroalkyl substances in food. EFSA Journal 2020;18(9):6223, 391 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6223>

⁴⁰ SGI. 2015. Preliminära riktvärden för högfluorerade ämnen (PFAS) i mark och grundvatten, SGI Publikation 21. Linköping: Pettersson, Michael; Ländell, Märta; Ohlsson, Yvonne; Berggren Kleja, Dan; Tiberg, Charlotta

⁴¹ HVMFS. 2019. Havs- och vattenmyndighetens föreskrifter (HVMFS 2019:25) om klassificering och miljö kvalitetsnormer avseende ytvatten.

exponering av människor. Tokikologiska rådet kommer att följa detta uppdrag. Det kan även behöva undersökas hur betydande bidraget från slam som används för gödning är.

Arbete pågår med översyn av gränsvärden för PFAS i livsmedel och vatten (se avsnitt 3.1.3). Det är dock oklart när dessa fördjupade analyser kommer vara klara, och om de täcker de behov som finns för att skydda människor och djur från skadliga effekter. Sannolikt behövs vägledning för kommuner och länsstyrelser som innehåller riktlinjer och/eller gränsvärden för bedömning av PFAS-halter i livsmedel, jord som används för odling, vatten som används för bevattning samt avloppsslam som sprids på åkrar, för att underlätta och driva på arbetet med att minska människors exponering via livsmedel regionalt och lokalt. Dock behöver kunskapen om hur PFAS sprids, fördelas, och tas upp i växter och djur, finnas på plats för att denna vägledning ska kunna utarbetas.

3.2 3D-skrivare och konsumentexponering

Teknikutvecklingen vad gäller 3D-skrivare har pågått relativt länge, och under de senaste fem åren har en snabb utveckling skett. 3D-skrivare är ett attraktivt komplement till massproduktion inom områden där det behövs små serier eller specifika utformningar. Jämfört med traditionell produktion kan tekniken minska behovet av lagerhållning och materialåtgång. Flera olika material kan användas för 3D-utskriften, till exempel polymera material, metaller eller keramer. Materialen har olika egenskaper både tekniskt och kemiskt och kan innehålla olika typer av tillsatser. Variationen i utgångsmaterial gör också att det finns variationer i vilken typ av exponering användningen kan ge, till exempel i form av flyktiga additiv eller partiklar (inklusive nanopartiklar) som bildas i luften vid utskrift, samt vilka typer av effekter exponeringen kan ge upphov till. Exponering kan även ske vid hantering av utgångsmaterialet i sig, inklusive hantering av avfall och ohärdade materialrester. Det är oklart i vilken utsträckning toxikologiska aspekter har inkluderats vid materialutvecklingen. Utvecklingen av material som kan komma att användas framöver behöver följas för att kunna identifiera eventuella framtida risker.

Vid industriell användning av 3D-skrivare har det utvecklats metoder som är effektiva för att minska exponeringen. Det kan till exempel handla om slutna system för hantering av pulver och vätskor, processventilation eller ventilation vid både golv och tak för att fånga olika tunga partiklar. Förutsättningarna kan se annorlunda ut på små och medelstora företag där det kan behövas ytterligare arbete med riktlinjer och vägledning.

Tekniken blir också allt vanligare för konsumentbruk i takt med att den blir billigare och mer lättillgänglig. Ökad konsumentanvändning ger också en ökad risk för att barn exponeras samtidigt som det finns produkter för 3D-utskriften som är särskilt riktade till barn, såsom olika typer av 3D-pennor. Teknikerna och materialen som används av konsumenter liknar de som används industriellt även om maskinerna såväl som möjligheterna till inneslutning och ventilation skiljer sig åt. Det finns inga särskilda krav på ventilation eller användning av skyddsutrustning i hemmiljö. Så länge det inte finns fullgod ventilation kan ämnen och partiklar avges till luften där de också kan ackumuleras över tid. Även hanteringen av utgångsmaterial och avfall är sämre kontrollerad än i industriella miljöer. Sammantaget gör det att småskalig konsumentanvändning kan vara problematisk ur exponeringssynpunkt. Vid konsumentbruk kan också medvetenheten om exponeringsrisker samt kunskap om säker hantering vara bristfällig.

Teknik-, material- och produktutveckling sker ofta snabbare än regelutvecklingen vilket kan medföra risker för konsumenter och att tillsynsansvaret blir otydligt. Det breda

tillämpningsområdet ger oklarheter kring vilken lagstiftning som finns samt tangerar många myndigheters verksamhets- och ansvarsområden.

3.2.1 Identifierade behov

Det finns behov av att göra en kunskapssammanställning som bland annat tittar på vilken forskning som finns på området och hur omfattande konsumentanvändningen och därmed exponeringen är samt vilka kriterier som används för att avgöra farlighet hos utgångsmaterialen. Det här är ett område som Toxikologiska rådet kommer att arbeta vidare med under 2022.

4 Metodutveckling och samarbeten för systematisk identifiering och prioritering av nya potentiella kemikalierisker

Ledamöterna i Toxikologiska rådet identifierar signaler som indikerar nya potentiella kemikalierisker. Signalerna analyseras och prioriteras gemensamt i syfte att identifiera vidare behov av utredning eller åtgärder. Toxikologiska rådets metod för identifiering och prioritering av potentiella kemikalierisker bygger till stor del på ledamöternas expertkunskap. Toxikologiska rådet anser att ett mer systematiskt tillvägagångssätt för att identifiera nya potentiella kemikalierisker behövs och har under 2021 fortsatt driva två projekt, ett om systematisk analys och prioritering av stora datamängder och ett om validering och utveckling av exponeringsindex. Projekten har finansierats av Kemikalieinspektionen respektive Naturvårdsverket via HÄMI⁴².

Toxikologiska rådet har under året även deltagit i samarbete med två EU projekt, PARC och EU-EWS för att stärka samarbete kring utveckling av metodik för att identifiera nya potentiella kemikalierisker.

4.1 Systematisk analys och prioritering av stora datamängder

Under 2020 påbörjades ett projekt i syfte att inleda utveckling av metodik som möjliggör att utifrån stora datamängder, såsom det svenska produktregistret (SE-PR) eller storskaliga kartläggningar av kemikalier i olika material, identifiera och prioritera ämnen med potentiellt hälso- och miljöfarliga egenskaper.⁴³ Projektet finansierades av Kemikalieinspektionen och utfördes av forskare vid Umeå universitet samt Sveriges lantbruksuniversitet (SLU). Inom ramen för projektet togs en metodik fram för datafiltrering och databehandling (datakurering) följt av egenskapsbaserad prioritering samt litteratur- och databasgranskning för att undersöka förekomst i framför allt miljöprover. De modellerade egenskaperna omfattade persistens (P), bioackumulation (B) och mobilitet (M) samt till viss del toxicitet (T). Under 2021 har en vidareutveckling och utvidgning av detta projekt genomförts. Projektet finansierades av Kemikalieinspektionen och utfördes av forskare vid Umeå universitet.

⁴² Programområdet för hälsorelaterad miljöövervakning (HÄMI) ska långsiktigt övervaka miljöfaktorer som kan påverka människors hälsa. Hälsorelaterad miljöövervakning - Naturvårdsverket (naturvardsverket.se)

⁴³ Kemikalieinspektionen, 2021. PM xx/21. Development and evaluation of a systematic computational method to identify and prioritize New or Emerging Risk Chemicals (NERCs). (Ej publicerad)

Den arbetsmodell för semiautomatisk datakurering⁴⁴ som togs fram under 2020 vidareutvecklades och applicerades på kemikalieinventeringar i vardagsprodukter som gjorts av den danska Miljöstyrelsen⁴⁵. Totalt analyserades 186 rapporter som innehöll över 9499 ingångssubstanser (entries) från studier inriktade på kemikalier i produkter med hög potentiell exponering för människor, eller produkter som misstänks innehålla farliga kemikalier. De danska studierna omfattar både ”target screening” där specifika föreningar analyserades i en mängd olika produkter och ”non-target” kartläggning av till exempel kemiska grupper inom specifika produkttyper. Exempel på produkter som analyserades är 3D-printermaterial, cykelhjälm, barnleksaker och kosmetika. De framtagna ingångssubstanserna bearbetades i datakureringsmodellen vilket slutligen genererade 1 797 unika CAS-nummer och som i sin tur gav 1 361 unika kemiska strukturer med information som lämpar sig för modellering av miljö och hälsobedömning. I det sista steget förkastades främst felaktiga strukturer, oorganiska ämnen, polymerer eller ämnen med element som är olämpliga för modellering.

Kurerade data från den danska databasen applicerades i modeller (QSAR) för att prediktera persistens (P; resistens mot nedbrytning), bioackumulation (B; upptag i biota), mobilitet (M; rörlighet i vattenmiljön) och ett stort antal toxicitetsparametrar (T). Gränsvärden för persistens och bioackumulation enligt Reach användes för att identifiera och prioritera potentiellt farliga ämnen. Filtrering av kemikalierna gjordes även avseende kemikaliernas mobilitet och toxicitet. För att ta hänsyn till osäkerheter i modellerade värden jämfört med experimentellt framtagna värden användes även ett konservativt angreppssätt med lägre gränsvärden.

Projektet har totalt sett genererat kurerade strukturer och data som kan filtreras utifrån användar- och projektspecifika krav. Totalt identifierades 18 ämnen som vPvB (konservativ filtrering av P och B) och 24 ämnen som vPvM (konservativ filtrering av P och M) och dessa domineras av högfluorerade kemikalier (PFAS) men innehåller även till exempel ett antal pigment.

Genererade listor med potentiella nya riskkemikalier behöver studeras i ett nästa steg i detalj av expertis och kompletteras med data från experimentella studier och mätningar. Generellt sett är förekomstundersökningar baserade på litteratur och databaser ett krävande manuellt steg, vilket behöver utvecklas för att ytterligare systematisera och effektivisera metoden. Det kan exempelvis ske genom att använda digitala verktyg för data- och textidentifiering. Ett annat utvecklingsområde rör förbättrad hantering av ämnen som i nuläget sorteras bort i datakureringen, och som därmed faller bort redan innan den egenskapsbaserade prioriteringen. Det gäller exempelvis polymerer och ämnen i komplexa blandningar.

4.2 Validering och utveckling av exponeringsindex

Arbetet fortsatte under 2021 med att utvärdera huruvida det exponeringsindex som är framtaget och applicerat på kemikalierna registrerade i Kemikalieinspektionens produktregister (se rapport från 2020) kan användas för prioritering av nya riskkemikalier.

Baserat på ett högt exponeringsindex för konsumenter (det vill säga de ämnen som det är troligast att människor kan bli exponerade för) och modellerade egenskaper typiska för kemikalier med hög risk för att tas upp och bioackumuleras hos människa kunde kemikalier i svenska produktregistret prioriteras fram för vidare utredning. Fokus under 2020 var att från existerande information om kemikalier analyserade i människors blod identifiera typiska

⁴⁴ Gadaleta D, Lombardo A, Toma C, Benfenati E. A new semi-automated workflow for chemical data retrieval and quality checking for modeling applications. *J Cheminform.* 2018;10(1):60. doi:10.1186/s13321-018-0315-6

⁴⁵ Kortlægning af forbrugerprodukter. Hämtad 2020-12-03 från <https://mst.dk/kemi/kemikalier/forskning-og-kortlaegning/kortlaegning-af-forbrugerprodukter/>

kemiska egenskaper som kan användas för att prioritera andra kemikalier som potentiellt kan återfinnas i blod. För detta användes en befintlig databas på >500 organiska kemikalieföreningar (human blood database)⁴⁶. Under 2021 har en databas bestående av ca 100 organiska kemikalieföreningar som har analyserats i urin sammanställts för att även kunna prioritera kemikalier med förekomst i urin.

Högst upp på listan av prioriterade kemikalier med högt exponeringsindex och egenskaper som gör att de bör återfinnas i blod var en antioxidant (2,4,6-tris tert-butylfenol), vilket är en kemikalie som bland annat kan användas som stabilisator i polymerer. Ytterligare fem högt prioriterade antioxidanter med liknande strukturer valdes ut ur prioriteringslistan och en analytisk metod sattes upp för analys av blodserum under 2021. Alla sex antioxidanter kunde detekteras i blodserum från Stockholm provtaget 2019. Tre rapporterades över kvantifieringsgränsen, och en behöver ytterligare konfirmering då bakgrundskontaminering inte kunde uteslutas. Resultatet visar att information insamlad i svenska produktregistret kan användas för att identifiera potentiella nya riskkemikalier i humant blod. Ett uppföljningsprojekt diskuteras med HÄMI för att undersöka listan med prioriterade kemikalier vidare.

4.3 Förslag om ett “Early Warning System” till partnerskapsprogrammet PARC

”Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals” (PARC) är ett forsknings- och innovationsprogram inom EU:s ramprogram för forskning och innovation, Horizon Europe. PARC är ett sjuårigt program med planerad start 2022. PARC ska utveckla, förbättra och stärka EU:s och nationella myndigheters riskbedömning och hantering av kemikalier. Under hösten 2020 tog Toxikologiska rådet gemensamt fram ett inspel som lyfter behovet av att utveckla ett systematiskt arbetssätt för att leta efter nya kemikalierisker. Detta togs väl emot och flera av idéerna finns nu med i det arbetspaket som har som syfte att utveckla Early Warning Systems. Flera av Toxikologiska rådets ledamöter och organisationer finns även med som partners i detta arbetspaket vilket kommer att ge Toxikologiska rådet fortsatt möjlighet till samverkan med forskningsprojekt inom PARC.

4.4 Samverkan med EU-EWS

Toxikologiska rådet har deltagit med kommenterar och feedback till en studie ‘*Pilot of an EU early warning system for emerging chemical risks to the environment*’ som utförs av två konsultorganisationer på uppdrag av EU:s generaldirektorat för miljö. Syftet med studien var att ta fram ett förslag på ett Early Warning System liknande det som utvecklats för Toxikologiska rådet och som beskrivs i rådets första rapport⁴⁷, men som ska fungera för hela EU. Toxikologiska rådet har skickat in två exempel på observationer som bidrag till pilotstudien, dels ämnen som förekommer i LCD-skärmar vilket beskrivs i Toxikologiska rådets rapport från 2020⁴⁸ och dels kvartära ammoniumföreningar vars användning som desinfektionsmedel har ökat kraftigt under pandemin.

⁴⁶ Engelhardt et al. manuskript

⁴⁷ Toxikologiska rådets årsrapport 2017–2018. Rapport 1/18.

⁴⁸ Toxikologiska rådets årsrapport 2020. Rapport 1/20.

5 Uppföljning av prioriterade kemikaliegrupper för fortsatt utredning identifierade 2019 och 2020

Toxikologiska rådet identifierade under sitt arbete 2019 och 2020 tre kemikaliegrupper som bevakningsområden; flamskyddsmedel i pågående användning, ämnen med biocid verkan samt ämnen i LCD-skärmar. Rådet ansåg att mer data och vidare analyser behövdes för att kemikaliegrupperna skulle kunna identifieras som nya potentiella kemikalierisker. Nedan återges kortfattat de behov av ytterligare utredning som identifierades 2019⁴⁹ och 2020⁵⁰ samt hur bevakningsområdena har följts upp. Toxikologiska rådet kommer fortsatt att följa och bevaka dessa kemikaliegrupper.

5.1 Flamskyddsmedel i pågående användning

Toxikologiska rådet drog 2019 slutsatsen att det med stor sannolikhet finns ersättningsämnen till de reglerade flamskyddsmedlen som redan idag kan utgöra kemikalierisker och andra som utgör nya potentiella kemikalierisker. Toxikologiska rådet ser behov av fördjupade underlag om de tre grupperna bromerade och klorerade flamskyddsmedel samt organiska fosforföreningar. Arbetet med detta är dock så omfattande att särskilda resurser behövs för uppgiften, något Toxikologiska rådet saknat under 2021.

Vidare behöver förändringar i användning följas upp, inklusive påverkan på exponeringsmönster och därmed risk för såväl människa som miljö. Det behövs exempelvis uppföljande studier med fokus på insamling och analys av produktionsdata, screening av inre och yttre miljö samt screening av valda produktgrupper. Naturvårdsverket har under 2020 startat ett screeningprojekt för att undersöka om vissa nya identifierade flamskyddsmedel kan återfinnas i biologiska prover⁵¹. Resultat förväntas under 2022.

5.2 Ämnen med biocid verkan

Toxikologiska rådet identifierade under sitt arbete 2019 cirka 1 500 ämnen där både en biocid funktion och andra typer av funktioner har rapporterats⁵². Majoriteten av de identifierade ämnena kan förekomma i konsumentprodukter, t.ex. som ingredienser i kemiska produkter eller i kosmetiska och hygieniska produkter. Beroende på användningsområde finns regulatoriska skillnader som försvårar identifieringen av ämnen med biocid verkan och därmed bedömningen av den totala exponeringen för dessa ämnen. Det finns ett behov av vidare utredning av hur relevanta de ämnen som Toxikologiska rådet identifierat är. Det finns även behov av dimensionering av problemet när det gäller spridning av ämnen med biocid verkan till miljön och vilka effekter spridningen kan ge upphov till. En möjlighet kan vara att undersöka förekomsten av prioriterade ämnen i slam och utgående vatten från avloppsreningsverk inom den befintliga miljöövervakningen. Forskning pågår inom området och Toxikologiska rådet kommer att följa den.

⁴⁹ För en mer detaljerad beskrivning se Toxikologiska rådets årsrapport 2018–2019.

⁵⁰ För en mer detaljerad beskrivning se Toxikologiska rådets årsrapport 2020.

⁵¹ Under 2017 gjordes en litteraturstudie som en del av Naturvårdsverkets screeningprogram där nya flamskyddsmedel som används som ersättare till reglerade flamskyddsmedel identifierades genom sökningar i t.ex. patentdatabaser. Som en fortsättning till projektet så gjordes även mätningar av dessa ämnen i olika typer av vattenflöden. Utifrån dessa två studier startar man nu ett nytt screeningprojekt.

⁵² Reach-förordningen, (EC) No 1907/2006, Registrerade ämnen

5.3 Ämnen i LCD-skärmar

Toxikologiska rådet identifierade under sitt arbete 2020 ämnen i LCD-skärmar (LCM, Liquid Crystal Monomers) som prioriterade för fortsatt utredning. Efter diskussionerna i Toxikologiska rådet inkluderades LCM i ett screeningprojekt med fokus på ämnen från byggmaterial som återfinns i inomhusdamm finansierat av Naturvårdsverket.⁵³ Pilotstudien visade att LCM kan detekteras i inomhusdamm från kontor, förskolor, vardagsrum och andra inomhusmiljöer.⁵⁴ Under 2021 har Örebro universitet gjort en litteratursammanställning av kunskapsunderlaget, utvecklat metod för analys av fler LCM och analyserat avloppsslam. Detta ska rapporteras under 2022. Rådet kommer fortsatt att följa och bevaka dessa ämnen.

⁵³ NV-02846-19

⁵⁴ Dubocq, F., Kärrman, A., Gustavsson, J. & Wang, T. (2021). Comprehensive chemical characterization of indoor dust by target, suspect screening and nontarget analysis using LC-HRMS and GC-HRMS. *Environmental Pollution*, 276.

Bilaga I. Sammanställning av kunskapsunderlag för hälsoeffekter av kadmium

Adverse health effects of exposure to cadmium - new knowledge after the assessment by EFSA in 2009

Lars Barregård, University of Gothenburg, Sweden

Maria Kippler, Agneta Åkesson, and Marie Vahter, Karolinska Institutet, Sweden

Introduction

In 2009, the European Food Safety Authority (EFSA) published its Scientific opinion on Cadmium in food (EFSA 2009). The EFSA CONTAM panel examined the relation between cadmium exposure and kidney tubular damage, namely the dose-response relationship between urinary cadmium (U-Cd) and beta-2-microglobulin (B2M, a marker of tubular function) in urine, and found that the lower confidence limit for a 5% increase in the prevalence of elevated B2M (BMDL5) corresponded to 4 µg Cd/g creatinine in urine. After applying an uncertainty factor, this value was 1 µg/g creatinine. A one-compartment model in elderly people showed that the daily intake should not exceed 0.36 µg Cd/kg b.w. in order to remain below a urinary Cd of 1 µg/g creatinine. Therefore, EFSA established a weekly tolerable weekly intake (TWI) for cadmium of 2.5 µg/kg body weight ($7 \times 0.36 = 2.52$).

EFSA noted that cadmium can also cause bone demineralization, but some of the studies finding associations between cadmium exposure and bone mineral density had not demonstrated an association with clear adverse effects such as osteoporosis (based on a cut-off value of bone mineral density) or fractures.

EFSA also noted that while cadmium is a Group 1 carcinogen, the evidence that oral exposure to cadmium causes cancer was insufficient.

Finally, EFSA noted that some studies suggested that cadmium exposure can increase the risk of cardiovascular disease and diabetes, but the scientific evidence for such effects was still insufficient.

In summary, the EFSA 2009 opinion, which considered the scientific literature through 2008, based its risk assessment on kidney tubular damage starting to occur at U-Cd of 4 µg Cd/g creatinine, and concluded that with an uncertainty factor, the TDI/TWI should correspond to U-Cd of 1 µg Cd/g.

After 2008, a large number of scientific publications have reported and discussed adverse effects associated with cadmium exposure in studies of the general population. Examples of such studies are summarized below.

Kidney damage

A large number of studies on associations between cadmium and kidney function or kidney disease have been published after 2009, many of them cited in reviews by Nordberg et al. (2015) and Moody et al. (2018). The latter review focused, however, only on the outcome chronic kidney disease, a clinical diagnosis requiring measurements of reduced glomerular filtration rate repeated at least twice three months apart. Examples of studies examining associations between cadmium exposure and kidney function after 2008 are those published by Navas-Acien et al. 2009, Hwangbo et al. 2011, Myong et al. 2012, Sommar et al. 2013,

Thomas et al. (2014), Chung et al. 2014, Kim et al. 2015, Wang et al. 2016, and Grau-Perez et al. 2017.

The results of studies on cadmium and kidney function or kidney disease published after 2008 are not always consistent, but the relevant data base with studies in humans is definitely much larger than it was at the deadline of EFSA's literature review in 2008.

Reduced bone mineral density and increased risk of fracture

Many studies of associations between cadmium exposure and effects on bone have been published after 2009. Some of them were reviewed by Akesson et al. (2014) and Cheng et al. (2016). Examples of studies examining associations between cadmium exposure and adverse effects on the skeleton after 2008 are those published by Chen et al. 2009a, Chen et al. 2009b, Chen et al. 2011, Trzcinka-Ochocka et al., 2010, Wu et al. 2010, Nawrot et al. 2010, Thomas et al. 2011, Sughis et al., 2011, Engstrom et al. 2011, Engstrom et al. 2012, James et al. 2013, Dahl et al. 2014, Sommar et al. 2014, Callan et al. 2015, Wallin et al. 2016, and Moberg et al. 2017.

The conclusions in the reviews are that cadmium exposure is associated with risk of osteoporosis and fracture – also at much lower exposure levels than those corresponding to U-Cd of 4 µg Cd/g creatinine, maybe also at U-Cd below 1 µg Cd/g creatinine.

Cardiovascular disease (CVD)

Several recent reviews have concluded that cadmium exposure is a risk factor for cardiovascular disease (Tellez-Plaza et al. 2013a, Chowdhury et al. 2018, Tinkov et al. 2018). This was based on prospective general population studies demonstrating associations between cadmium biomarkers (blood and/or urine) and cardiovascular mortality as well as incident CVD (e.g. myocardial infarction and stroke) in the US, in Japan, and in Europe (Nawrot et al. 2008, Menke et al. 2009, Li et al. 2011, Tellez-Plaza et al. 2012, 2013b, Barregard et al. 2016). Smoking is a well-known risk factor for CVD so, importantly, associations between cadmium and myocardial infarction and stroke, have been shown also in never-smokers (Tellez-Plaza et al. 2013a, 2013b, Barregard et al. 2016). Associations with cadmium have been demonstrated in longitudinal studies also for heart failure (Borné et al. 2015), and aortic aneurysms (Fagerberg et al. 2017).

Apart from cardiovascular events, such as those mentioned above, associations have also been demonstrated between cadmium biomarkers and atherosclerosis, especially in the carotid arteries to the brain (Fagerberg et al. 2012, 2015). Atherosclerosis is an inflammatory disease and cadmium is pro-inflammatory (Olszowski et al. 2012, Fagerberg et al. 2017), and there is experimental support for pro-atherogenic effects of cadmium (Messner et al. 2009, Knoflach et al. 2011, Almemara et al. 2013). Cadmium is accumulated in the aortic wall (Abu-Hayyeh et al. 2001), and, interestingly, the content of cadmium in symptomatic carotid plaques was 50 times higher than in blood and higher in the vulnerable part of plaque where rupture often occurs (Bergström et al. 2015).

The conclusions in the reviews are that cadmium exposure is associated with risk of cardiovascular disease. The studies performed in Europe suggest that there is an increased risk of cardiovascular disease already in the range of blood cadmium of 0.5 – 1 µg/L, which corresponds to similar levels of U-Cd in µg Cd/g creatinine.

Cancer

After the deadline of EFSA's literature review in 2008 a number of studies have been published on associations between cadmium exposure and various types of cancer (e.g. Gallagher et al. 2010, Julin et al. 2011, 2012a, 2012b, Adams et al. 2011, 2012a, 2012b, 2014, Sawada et al. 2012, Nagata et al. 2013, Eriksen et al. 2014, Wu et al. 2015, Lin et al. 2016, Van Maele-Fabry et al. 2016, Eriksen et al. 2017, Gaudet et al. 2019). Some studies suggested positive associations, but several of them found no increased risk. Two meta-analyses (Larsson et al. 2015, Lin et al. 2016) found significant associations between U-Cd and breast cancer. IARC updated its assessment of cadmium in 2012 (IARC 2012) and the classification as a group 1 carcinogen (mainly due to increased risk of lung cancer) was retained.

In summary studies on associations between non-occupational cadmium exposure and cancer are not consistent, but the data base now available is much larger than it was when the EFSA opinion of 2009 was written.

Child growth and neurodevelopment

Based on the human data available until fifteen years ago, there was no indication of a potential developmental effect of cadmium (EFSA 2009). Since then, several studies from large birth cohort studies have provided evidence that cadmium exposure during pregnancy and early childhood (environmental exposure only) is associated with impaired child growth and cognition.

In a recent systematic review and meta-analysis (Khoshhali et al. 2020), including a in total 22 studies up to 2018, maternal cadmium exposure during pregnancy, assessed either by maternal blood or urine, placenta or cord blood, was found to be inversely associated with birth weight. This is also supported by several studies published later (Bank-Nielsen et al. 2019; Barn et al. 2019; Gustin et al. 2020). In some of the studies the association between maternal cadmium exposure and birth weight was mainly found in girls, but not in boys (Kippler et al. 2012; Rollin et al. 2015; Taylor et al. 2016). Importantly, maternal cadmium exposure during pregnancy as well as the exposure during childhood also appears to be inversely associated with anthropometry in childhood (Chatzi et al. 2018; Delvaux et al. 2014; Gardner et al. 2013; Lin et al. 2011).

A systematic review (Sanders et al. 2015), including studies from January 2009 to March 2015, identified 10 studies concerning early-life cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes. Most of the studies found maternal cadmium exposure and/or childhood cadmium exposure to be inversely associated with child cognition. In a more recent systematic review (Liu et al. 2019), six out of the nine studies included (three later than 2015) found at least one inverse association between maternal cadmium exposure during pregnancy and cognitive abilities of their children. In addition, two more studies since 2015 have reported inverse associations between childhood cadmium exposure and cognition (Gustin et al. 2018; Zhou et al. 2020). Several studies have found no associations between early-life cadmium exposure and child behavior, including attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) or ADHD-like behavior or autism spectrum disorder (ASD) [reviewed in (Sanders et al. 2015; Sulaiman et al. 2020)]. Thus, it seems less likely that cadmium affects child behavior.

References

- Abu-Hayyeh S, Sian M, Jones KG, Manuel A, Powell JT. Cadmium accumulation in aortas of smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:863–867.
- Adams SV, Newcomb PA, Shafer MM, Atkinson C, Bowles EJ, Newton KM, et al. 2011. Urinary cadmium and mammographic density in premenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 128:837-844.
- Adams SV, Newcomb PA, White E. 2012a. Dietary cadmium and risk of invasive postmenopausal breast cancer in the VITAL cohort. *Cancer Causes Control* 23:845-854.
- Adams SV, Passarelli MN, Newcomb PA. 2012b. Cadmium exposure and cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey cohort. *Occup Environ Med* 69:153-156.
- Akesson A, Barregard L, Bergdahl IA, Nordberg GF, Nordberg M, Skerfving S. Non-renal effects and the risk assessment of environmental cadmium exposure. *Environ Health Perspect.* 2014;122:431-8.
- Almenara CC, Broseghini-Filho GB, Vescovi MV et al. Chronic cadmium treatment promotes oxidative stress and endothelial damage in isolated rat aorta. *PLoS One.* 2013;8:e68418.
- Bank-Nielsen, P.I.; Long, M.; Bonfeld-Jorgensen, E.C. Pregnant Inuit Women's Exposure to Metals and Association with Fetal Growth Outcomes: ACCEPT 2010(-)2015. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16
- Barn, P.; Gombojav, E.; Ochir, C.; Boldbaatar, B.; Beejin, B.; Naidan, G.; Galsuren, J.; Legtseg, B.; Byambaa, T.; Hutcheon, J.A.; Janes, C.; Janssen, P.A.; Lanphear, B.P.; McCandless, L.C.; Takaro, T.K.; Venners, S.A.; Webster, G.M.; Palmer, C.D.; Parsons, P.J.; Allen, R.W. Coal smoke, gestational cadmium exposure, and fetal growth. *Environ Res* 2019;179:108830
- Barregard L, Sallsten G, Fagerberg B et al. Blood cadmium levels and incident cardiovascular events during follow-up in a population-based cohort of Swedish adults: the Malmo Diet and Cancer Study. *Environ Health Perspect.* 2016;124:594–600.
- Bergström G, Fagerberg B, Sallsten G, Lundh T, Barregard L. Is cadmium exposure associated with the burden, vulnerability and rupture of human atherosclerotic plaques? *Plos One.* 2015;10(3):e0121240.
- Borné Y, Barregard L, Persson M, Hedblad B, Fagerberg B, Engström G. Cadmium exposure and incidence of heart failure and atrial fibrillation: a population-based prospective cohort study. *BMJ Open.* 2015 Jun 15;5(6):e007366.
- Callan AC, Devine A, Qi L, Ng JC, Hinwood AL. Investigation of the relationship between low environmental exposure to metals and bone mineral density, bone resorption and renal function. *Int J Hyg Environ Health.* 2015;218:444-51.
- Chatzi, L.; Ierodiakonou, D.; Margetaki, K.; Vafeiadi, M.; Chalkiadaki, G.; Roumeliotaki, T.; Fthenou, E.; Pentheroudaki, E.; McConnell, R.; Kogevinas, M.; Kippler, M. Prenatal Exposure to Cadmium and Child Growth, Obesity and Cardiometabolic Traits. *Am J Epidemiol* 2019;188:141 – 150
- Chen X, Zhu G, Jin T, Akesson A, Bergdahl IA, Lei L, et al. 2009. Changes in bone mineral density 10 years after marked reduction of cadmium exposure in a Chinese population. *Environ Res* 109:874-879.

- Chen X, Zhu G, Shao C, Jin T, Tan M, Gu S, et al. Effects of cadmium on bone microstructure and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b in male rats. *Experimental biology and medicine* (Maywood, NJ). 2011;236:1298-305.
- Cheng X, Niu Y, Ding Q, Yin X, Huang G, Peng J, et al. Cadmium Exposure and Risk of Any Fracture: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(10):e2932.
- Chowdhury R, Ramond A, O’Keeffe LM et al. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;362:k3310.
- Chung S, Chung JH, Kim SJ, Koh ES, Yoon HE, Park CW, et al. Blood lead and cadmium levels and renal function in Korean adults. *Clin Exp Nephrol* 2014;18(5):726–34. [PubMed: 24276216]
- Dahl C, Sogaard AJ, Tell GS, Flaten TP, Hongve D, Omsland TK, et al. Do cadmium, lead, and aluminum in drinking water increase the risk of hip fractures? A NOREPOS study. *Biol Trace Elem Res*. 2014;157(1):14-23.
- Delvaux, I.; Van Cauwenberghe, J.; Den Hond, E.; Schoeters, G.; Govarts, E.; Nelen, V.; Baeyens, W.; Van Larebeke, N.; Sioen, I. Prenatal exposure to environmental contaminants and body composition at age 7-9 years. *Environ Res* 2014;132:24-32.
- EFSA. European Food Safety Authority. Scientific Opinion; Cadmium in food. *The EFSA Journal* 2009;980: 1-139.
- Engstrom A, Michaelsson K, Suwazono Y, Wolk A, Vahter M, Akesson A. Long-term cadmium exposure and the association with bone mineral density and fractures in a population-based study among women. *J Bone Miner Res* 2011;26:486-495.
- Engstrom A, Michaelsson K, Vahter M, Julin B, Wolk A, Akesson A. Associations between dietary cadmium exposure and bone mineral density and risk of osteoporosis and fractures among women. *Bone* 2012;50:1372-1378.
- Eriksen, K., et al. "Dietary cadmium intake and risk of breast, endometrial and ovarian cancer in Danish postmenopausal women: a prospective cohort study." *Plos ONE* 2014;9(6): e100815.
- Eriksen, K., et al. Urinary Cadmium and Breast Cancer: A Prospective Danish Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2017;109:7.
- Fagerberg B, Barregard L, Sallsten G et al. Cadmium exposure and atherosclerotic plaques – results from the Malmö Diet and Cancer study. *Env Res*. 2015;136:67–74.
- Fagerberg B, Bergström B, Borén J, Barregard L. Cadmium exposure is accompanied by increased prevalence and future growth of atherosclerotic plaques in 64-year-old women. *J Intern Med*. 2012;272:601–610.
- Fagerberg B, Borné Y, Barregard L et al. Cadmium exposure is associated with soluble urokinase plasminogen activator receptor, a circulating marker of inflammation and future cardiovascular disease. *Environ Res*. 2017;152:185–191.
- Gallagher CM, Chen JJ, Kovach JS. 2010. Environmental cadmium and breast cancer risk. *Aging* 2:804-814.
- Gardner, R.M.; Kippler, M.; Tofail, F.; Bottai, M.; Hamadani, J.; Grander, M.; Nermell, B.; Palm, B.; Rasmussen, K.M.; Vahter, M. Environmental exposure to metals and children's growth to age 5 years: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2013;177:1356-1367

- Gaudet, M., et al. Blood levels of cadmium and lead in relation to breast cancer risk in three prospective cohorts." *Int J Cancer* 2019;144:1010-1016.
- Grau-Perez M, Pichler G, Galan-Chilet I, Briongos-Figuero LS, Rentero-Garrido P, Lopez-Izquierdo R, et al. Urine cadmium levels and albuminuria in a general population from Spain: A gene-environment interaction analysis. *Environ Int* 2017;106:27–36. [PubMed: 28558300]
- Gustin, K.; Barman, M.; Stravik, M.; Levi, M.; Englund-Ogge, L.; Murray, F.; Jacobsson, B.; Sandberg, A.S.; Sandin, A.; Wold, A.E.; Vahter, M.; Kippler, M. Low-level maternal exposure to cadmium, lead, and mercury and birth outcomes in a Swedish prospective birth-cohort. *Environ Pollut* 2020;265:114986
- Gustin, K.; Tofail, F.; Vahter, M.; Kippler, M. Cadmium exposure and cognitive abilities and behavior at 10years of age: A prospective cohort study. *Environ Int* 2018;113:259-268
- Hwangbo Y, Weaver VM, Tellez-Plaza M et al. Blood Cadmium and Estimated Glomerular Filtration Rate in Korean Adults. *Environ Health Perspect* 2011;119:1800–1805.
- IARC International Agency for Research on Cancer. 2012. Cadmium and cadmium compounds. Available: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100C/mono100C-8.pdf> [100].
- James KA, Meliker JR. Environmental cadmium exposure and osteoporosis: a review. *Int J Public Health*. 2013;58:737-45.
- Julin B, Wolk A, Akesson A. 2011. Dietary cadmium exposure and risk of epithelial ovarian cancer in a prospective cohort of Swedish women. *Br J Cancer* 105:441-444.
- Julin B, Wolk A, Bergkvist L, Bottai M, Akesson A. 2012a. Dietary cadmium exposure and risk of postmenopausal breast cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer research* 72:1459-1466.
- Julin B, Wolk A, Johansson JE, Andersson SO, Andren O, Akesson A. 2012b. Dietary cadmium exposure and prostate cancer incidence: a population-based prospective cohort study. *Br J Cancer* 107:895-900.
- Khoshhali, M.; Rafiei, N.; Farajzadegan, Z.; Shoshtari-Yeganeh, B.; Kelishadi, R. Maternal Exposure to Cadmium and Fetal Growth: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Biol Trace Elem Res* 2020;195:9-19.
- Kim NH, Hyun YY, Lee KB, Chang Y, Ryu S, Oh KH, et al. Environmental heavy metal exposure and chronic kidney disease in the general population. *J Korean Med Sci* 2015;30(3):272–7.
- Kippler, M.; Tofail, F.; Gardner, R.; Rahman, A.; Hamadani, J.D.; Bottai, M.; Vahter, M. Maternal cadmium exposure during pregnancy and size at birth: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 2012;120:284-289
- Knoflach M, Messner B, Shen YH et al. Non-toxic cadmium concentrations induce vascular inflammation and promote atherosclerosis. *Circ J*. 2011;75:2491–2495.
- Larsson, S., et al. Urinary Cadmium Concentration and Risk of Breast Cancer: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *American J Epidemiol* 2015;182: 375-380.
- Li Q, Nishijo M, Nakagawa H et al. Relationship between urinary cadmium and mortality in habitants of a cadmium-polluted area: A 22-year follow-up study in Japan. *Chin Med J*. 2011;124:3504–3509.

- Lin, C.M.; Doyle, P.; Wang, D.; Hwang, Y.H.; Chen, P.C. Does prenatal cadmium exposure affect fetal and child growth? *Occup Environ Med* 2011;68:641-646
- Lin, J., et al. Dietary intake and urinary level of cadmium and breast cancer risk: A meta-analysis. *Cancer epidemiology* 2016;42:101-107.
- Liu, Z.; Cai, L.; Liu, Y.; Chen, W.; Wang, Q. Association between prenatal cadmium exposure and cognitive development of offspring: A systematic review. *Environ Pollut* 2019;254:113081
- Menke A, Muntner P, Silbergeld EK, Platz EA, Guallar E. Cadmium levels in urine and mortality among U.S. adults. *Environ Health Perspect.* 2009;117:190–196.
- Messner B, Knoflach M, Seubert A et al. Cadmium is a novel and independent risk factor for early atherosclerosis mechanisms and in vivo relevance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1392–1398.
- Moberg L, Nilsson PM, Samsioe G, Sallsten G, Barregard L, Engstrom G, et al. Increased blood cadmium levels were not associated with increased fracture risk but with increased total mortality in women: the Malmo Diet and Cancer Study. *Osteoporos Int.* 2017;28:2401-8.
- Moody EC, Coca SG, Sanders AP. Toxic Metals and Chronic Kidney Disease: a Systematic Review of Recent Literature. *Curr Environ Health Rep* 2018;5:453-463.
- Myong JP, Kim HR, Baker D et al. Blood cadmium and moderate-to-severe glomerular dysfunction in Korean adults: analysis of KNHANES 2005–2008 data. *Int Arch Occup Environ Health* 2012;85:885–893.
- Nagata C, Nagao Y, Nakamura K, Wada K, Tamai Y, Tsuji M, et al. 2013. Cadmium exposure and the risk of breast cancer in Japanese women. *Breast Cancer Res Treat* 138:235-239.
- Navas-Acien A, Tellez-Plaza M, Guallar E et al. Blood Cadmium and Lead and Chronic Kidney Disease in US Adults: A Joint Analysis. *Am J Epidemiol* 2009;170:1156–1164.
- Nawrot T, Geusens P, Nulens TS, Nemery B. Occupational cadmium exposure and calcium excretion, bone density, and osteoporosis in men. *J Bone Miner Res* 2010;25:1441-1445.
- Nawrot TS, Van Hecke E, Thijs L et al. Cadmium-related mortality and long-term secular trends in the cadmium body burden of an environmentally exposed population. *Environ Health Perspect.* 2008;116:1620–1628.
- Nordberg GF, Nogawa K, Nordberg M. Cadmium. In: Nordberg GF, Nordberg M, ed. *Handbook on the toxicology of metals.* Amsterdam: Elsevier;2015:pp 667–716.
- Olszowski T, Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Chlubek D. Pro-inflammatory properties of cadmium. *Acta Biochim Pol.* 2012;59:475–482.
- Rollin, H.B.; Kootbodien, T.; Channa, K.; Odland, J.O. Prenatal Exposure to Cadmium, Placental Permeability and Birth Outcomes in Coastal Populations of South Africa. *PLoS One* 2015;10:e0142455
- Sanders, A.P.; Claus Henn, B.; Wright, R.O. Perinatal and Childhood Exposure to Cadmium, Manganese, and Metal Mixtures and Effects on Cognition and Behavior: A Review of Recent Literature. *Curr Environ Health Rep* 2015;2:284-294
- Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, et al. 2012. Long-term dietary cadmium intake and cancer incidence. *Epidemiology* 23:368-376.

Sommar JN, Pettersson-Kymmer U, Lundh T, Svensson O, Hallmans G, Bergdahl IA. Hip fracture risk and cadmium in erythrocytes: a nested case-control study with prospectively collected samples. *Calcif Tissue Int*. 2014;94:183-90.

Sommar JN, Svensson MK, Bjor BM, Elmstahl SI, Hallmans G, Lundh T, et al. End-stage renal disease and low level exposure to lead, cadmium and mercury; a population-based, prospective nested case-referent study in Sweden. *Environ Health* 2013;12:9. [PubMed: 23343055]

Sughis M, Penders J, Haufrond V, Nemery B, Nawrot TS. 2011. Bone resorption and environmental exposure to cadmium in children: a cross-sectional study. *Environ Health* 2011;10:104.

Sulaiman, R.; Wang, M.; Ren, X. Exposure to Aluminum, Cadmium, and Mercury and Autism Spectrum Disorder in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chem Res Toxicol* 2020; Oct 12. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00167. Online ahead of print.

Taylor, C.M.; Golding, J.; Emond, A.M. Moderate Prenatal Cadmium Exposure and Adverse Birth Outcomes: a Role for Sex-Specific Differences? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2016;30:603-611

Tellez-Plaza M, Guallar E, Howard BV et al. Cadmium exposure and incident cardiovascular disease. *Epidemiology*. 2013;24:421–429.

Tellez-Plaza M, Jones MR, Dominguez-Lucas A, Guallar E, Navas-Acien A. Cadmium exposure and clinical cardiovascular disease: a systematic review. *Curr Atheroscler Rep*. 2013;15:356.

Tellez-Plaza M, Navas-Acien A, Menke A, Crainiceanu CM, Pastor-Barriuso R, Guallar E. Cadmium exposure and all-cause and cardiovascular mortality in the U.S. general population. *Environ Health Perspect* 2012;120:1017–1022.

Thomas LD, Elinder CG, Wolk A, Akesson A. Dietary cadmium exposure and chronic kidney disease: a population-based prospective cohort study of men and women. *Int J Hyg Environ Health* 2014;217(7):720–5. [PubMed: 24690412]

Thomas LD, Michaelsson K, Julin B, Wolk A, Akesson A. 2011. Dietary cadmium exposure and fracture incidence among men: A population-based prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2011;26:1601-1608.

Tinkov AA, Filippini T, Ajsuvakova OP et al. Cadmium and atherosclerosis: a review of toxicological mechanisms and a meta-analysis of epidemiologic studies. *Environ Res*. 2018;162:240–260.

Trzcinka-Ochocka M, Jakubowski M, Szymczak W, Janasik B, Brodzka R. The effects of low environmental cadmium exposure on bone density. *Environ Res* 2009;110:286-293.

Van Maele-Fabry, G., et al. Dietary exposure to cadmium and risk of breast cancer in postmenopausal women: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2016;86:1-13.

Wallin M, Barregard L, Sallsten G, Lundh T, Karlsson MK, Lorentzon M, et al. Low-Level Cadmium Exposure Is Associated With Decreased Bone Mineral Density and Increased Risk of Incident Fractures in Elderly Men: The MrOS Sweden Study. *J Bone Miner Res*. 2016;31:732-41.

Wang D, Sun H, Wu Y, Zhou Z, Ding Z et al. Tubular and glomerular kidney effects in the Chinese general population with low environmental cadmium exposure. *Chemosphere* 2016;147:3–8.

Wu Q, Magnus JH, Hentz JG. Urinary cadmium, osteopenia, and osteoporosis in the US population. *Osteoporos Int* 2010;21:1449-1454.

Wu, X., et al. Association between dietary cadmium exposure and breast cancer risk: an updated metaanalysis of observational studies. *Med Sci Monit* 2015;21:769-775.

Zhou, T.; Guo, J.; Zhang, J.; Xiao, H.; Qi, X.; Wu, C.; Chang, X.; Zhang, Y.; Liu, Q.; Zhou, Z. Sex-Specific Differences in Cognitive Abilities Associated with Childhood Cadmium and Manganese Exposures in School-Age Children: a Prospective Cohort Study. *Biol Trace Elem Res* 2020;193:89-99.