



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport

KIR-nano Signaleringsbrief

Jaargang 6, Nummer 1 / maart 2015

Redactioneel



In deze brief leest u over de gunstige invloed van de toevoeging van ijzernanodeeltjes aan biogasinstallaties. De deeltjes zorgen voor een spectaculaire verhoging van de biogasproductie uit dierlijke mest en landbouwreststromen. Er zijn meer voorbeelden van de inzet van nanotechnologie om onze *carbon footprint* terug te dringen en minder afhankelijk te worden van fossiele brandstoffen, zoals aardolie. Zo spelen nanodeeltjes een belangrijke rol bij het vergroten van het rendement van zonnepanelen en het RIVM werkt mee aan het ontwikkelen van een veilig nanocellulose isolatieschuim uit afvalstromen van de hout- en papierindustrie. Nanotechnologie en duurzaamheid: twee werelden die dichter bij elkaar liggen dan wellicht gedacht.

Arbo



IARC classificeert carcinogeniteit van koolstofnanobuisjes

Het International Agency for Research on Cancer (IARC) oordeelde onlangs over de kankerverwekkende eigenschappen van koolstofnanobuisjes. De vezelvormige structuur van de buisjes is de voornaamste reden tot zorg. [Lees meer](#)

Nieuwe richtlijnen voor veilig gebruik van nanomaterialen op de werkvloer

In Nederland en op EU-niveau is een aantal nieuwe richtlijnen en handleidingen verschenen over veilig gebruik van nanomaterialen op de werkvloer. De richtlijnen zijn niet bindend, maar werknemers, werkgevers en arbeidshygiënist vinden hier de 'state-of-the-art' kennis rond goede beschermingsmaatregelen. [Lees meer](#)

Medische toepassingen



KIR-nano is het Kennis- en Informatiepunt over Risico's van nanotechnologie. Meer informatie is beschikbaar op www.rivm.nl/nanotechnologie.

(Delen van deze publicatie mogen gebruikt worden, mits de bron wordt vermeld (KIR-nano signaleringsbrief als uitgave van het RIVM, titel, jaargang, nummer en publicatiejaar).

Nieuw nanodeeltje voor medische beeldvormingstechnieken

Een nieuw ontwikkeld nanodeeltje vergroot de kansen op een betere diagnostiek van patiënten in ziekenhuizen. Het nanodeeltje is te gebruiken als contrastmiddel bij zes verschillende medische beeldvormingstechnieken. De theorie is veel belovend, de praktijk moet volgen. [Lees meer](#)

Vorm en coating van nanogoud beïnvloedt doordringbaarheid van huid

Nanodeeltjes zijn in staat om door de menselijke huid te dringen. Dit maakt deze deeltjes onder meer geschikt voor het toedienen van geneesmiddelen. Wetenschappers onderzochten welke eigenschappen van nanogouddeeltjes vooral een rol spelen bij de doordringbaarheid van de huid. [Lees meer](#)

Consumentenproducten



Etiketteringsregels voor voedingsmiddelen met nanomaterialen

Sinds december 2014 gelden er in de Europese Unie nieuwe etiketteringsregels voor voedingsmiddelen. Ingrediënten in de vorm van nanomaterialen staan voortaan op het etiket. De vraag is of fabrikanten hun weg gaan vinden in de nieuwe regelgeving. [Lees meer](#)

Milieu



Verbeterpunten voor milieurisicobeoordeling van nanomaterialen

Nederlandse onderzoekers schetsen de huidige stand van zaken rond de risicobeoordeling van nanomaterialen in aquatische ecosystemen. Ze wijzen onder meer op de beschikbaarheid van goede screeningsmethoden. Ook wordt de “ecotoxicologisch relevante meeteenheid” geïntroduceerd. [Lees meer](#)

Nanomaterialen in afvalstromen

Nanodeeltjes in afvalstromen kunnen een bron van zorg zijn voor mens en milieu. Een Deense studie geeft een overzicht van de feiten en bijzonderheden van nanodeeltjes in afval. [Lees meer](#)

Nanodeeltjes vergroten biogasproductie

IJzernanodeeltjes zorgen voor een opvallende verhoging van het rendement van de vergisting van organische biomassa. Catalaans onderzoek laat meer dan een verdubbeling van de biogasproductie zien. [Lees meer](#)

Regelgeving



Nanomaterialen onder REACH: nu en in de toekomst.

De REACH-wetgeving biedt alleen via een stofevaluatie de mogelijkheid om vragen rond de registratie van nanomaterialen aan te kaarten. Nederland evalueerde als eerste lidstaat een nanomateriaal, synthetisch amorf silica. Een baanbrekend resultaat, maar goede vervolgstappen zijn nodig. [Lees meer](#)

Kan de risicobeoordeling van nanomaterialen efficiënter?

Nanotechnologie is de basis voor vele innovatieve producten en materialen. Veiligheid voor mens en milieu is een voorwaarde. Het is ondoenlijk om alle nanomaterialen individueel te beoordelen op veiligheid. Steeds meer initiatieven verschijnen om deze beoordeling te stroomlijnen en te vereenvoudigen. [Lees meer](#)



IARC classificeert kankerverwekkende eigenschappen van koolstofnanobuisjes

[Een groep experts](#) heeft eind 2014 in opdracht van IARC (International Agency for Research on Cancer) de kankerverwekkende eigenschappen van koolstofnanobuisjes (CNT) ingeschat bij inademen. Reden van zorg is de vezelachtige vorm van de buisjes. Er is nog geen epidemiologisch onderzoek gedaan naar de effecten van koolstofnanobuisjes. IARC, onderdeel van de Wereld Gezondheidsorganisatie WHO, beperkte zich daarom tot het evalueren van gegevens uit dierexperimenteel onderzoek. Het gaat om een beperkt aantal goed uitgevoerde toxicologische studies, waarbij buisjes zijn geïnhaald of geïnjecteerd. Speciale aandacht ging uit naar typen effecten die ontstaan na blootstelling aan losse asbestvezels. Daarvan is bekend dat ze long- of borstvlieskanker kunnen veroorzaken of bevorderen.

Er is één type meerwandig CNT (MWCNT-7) waarvan is vastgesteld dat het in ratten tot longkanker leidt. De resultaten van studies met andere CNTs zijn minder eenduidig. Deze studies laten variabele uitkomsten zien. Daarom heeft de expertgroep aanbevolen om MWCNT-7 te classificeren in klasse 2B (“zou kankerverwekkend voor de mens kunnen zijn”) en de overige vezelachtige CNTs als “kankerverwekkendheid onbekend” (klasse 3). Ter vergelijking, asbest is geclassificeerd in klasse 1 (“bewezen kankerverwekkend voor de mens”).

In 2010 classificeerde het IARC nano-titaniumdioxide en carbon black al tot klasse 2B op basis van dierexperimenteel onderzoek. Het epidemiologische onderzoek voor deze nanodeeltjes was ontoereikend voor een nadere duiding.

RIVM/KIR overweging: Onderzoek laat zien dat niet alle CNTs over één kam zijn te scheren als het gaat om de potentie om longkanker te veroorzaken. De aandacht richt zich vooral op analogieën met asbest. Op die manier kunnen parameters als lengte, dikte, rigiditeit en slechte oplosbaarheid dienen om te voorspellen wat er na inhalatieblootstelling kan gebeuren in de longen. Zijn de vezels opgerold en gedragen ze zich al meer als bolletjes, dan is op theoretische gronden de kans op het optreden van kanker aanmerkelijk kleiner. Het beperkte aantal studies met bijvoorbeeld carbon black en titaniumdioxide ondersteunt deze redenering.

Recent verschenen informatie die nog niet is meegenomen in de IARC-beoordeling komt uit een [Japanse studie](#) waarbij ratten gedurende twee jaar zijn blootgesteld aan een vezelachtige MWCNT. De onderzoekers zagen na 13 weken blootstelling een concentratie-afhankelijke toxiciteit optreden in de longen: ontstekingen en de vorming van littekenweefsel in de long. Ook waren enkele MWCNTs zichtbaar in het gebied tussen de longen en de borstwand en het middenrif. Dit zijn dezelfde verschijnselen als bij asbest worden waargenomen. Na 13 weken vond nog geen tumorvorming plaats, uitsluitend daarover volgt pas uit de evaluatie na twee jaar blootstelling. In een andere recente [Japanse studie](#) zijn korte (3 micrometer) en lange (8 micrometer) MWCNT om de twee weken in de longen van ratten geïnjecteerd. Vervolgens is bepaald in welke mate de buisjes de long- en borstvlies bereiken. De lange MWCNTs blijken door te dringen tot de borstholte en veroorzaken daar voorstadiën van long- of borstvlieskanker. De kortere buisjes gaven wel meer ontstekingen in de longen, maar dit leidde niet tot de typische, met asbest geassocieerde, effecten.

IARC baseert de classificatie van koolstofnanobuisjes nog op een beperkt aantal studies. Recent onderzoek lijkt echter dus hun belangrijke conclusies over de kankerverwekkende eigenschappen van deze buisjes te ondersteunen.



Nieuwe richtlijnen voor veilig gebruik van nanomaterialen op de werkvloer

In een [eerdere uitgave](#) van de KIR-nano Signaleringsbrief werd al gerapporteerd over een ISO-richtlijn voor ‘control banding’¹. De Europese Commissie heeft recent een tweetal [handleidingen](#) gepubliceerd, één gericht op werknemers en één gericht op werkgevers en arboprofessionals, waarin deze control-banding-methode ook centraal staat. De handleidingen geven een uitgebreid overzicht van de huidige beschikbare kennis over blootstelling en gezondheidseffecten van nanomaterialen en mogelijke beschermingsmaatregelen. De beschreven strategie is op zich niet nieuw, maar integreert inzichten uit diverse bestaande richtlijnen binnen de EU (o.a. Europees Richtsnoer uit 2004, British Standard Institute guidance, IVAM guidance uit 2011, ANSES Control Banding Tool uit 2010 en Stoffenmanager Nano). Hierbij wordt de bestaande regelgeving voor het werken met de ‘gewone’ gevaarlijke stoffen niet uit het oog verloren. De handleidingen benadrukken dan ook dat de beschreven stappen voor nanomaterialen aanvullend zijn op eventuele risicobeoordeling en/of maatregelen vanuit de [Chemical Agents Directive](#).

De voorgestelde risicobeoordeling omvat zeven stappen: 1) identificatie van nanomaterialen op de werkplek, 2) beoordeling van de gevaren (toxiciteit), 3) beoordeling van de blootstelling, 4) indeling in risicoklassen op basis van ‘control banding’, 5) gedetailleerde risicobeoordeling, afhankelijk van de risicoklasse, 6) maatregelen om het risico te reduceren (risk management) en 7) evaluatie. Deze stappen dienen apart te worden uitgevoerd voor ieder nanomateriaal. Voor het beoordelen van zowel de gevaren als de blootstelling worden nanomaterialen ingedeeld in vier mogelijke klassen, die vervolgens met elkaar worden gecombineerd tot een risiconiveau, met een totale score van 1 tot 4. Voor elk risiconiveau zijn er vervolgens praktische aanbevelingen voor mogelijke beschermingsmaatregelen. Ook onderstrepen de richtlijnen het belang van goede instructies en communicatie. Zo heeft iedere werknemer kennis van de risico’s en de benodigde veiligheidsmaatregelen, bijvoorbeeld het correct gebruik van persoonlijke beschermingsmiddelen. Naast bovengenoemde handleidingen ontwikkelde een projectteam vanuit Nederlandse kennisinstellingen een lijst met praktische handvatten voor het veilig werken met synthetische nanomaterialen binnen een onderzoeksomgeving. Deze “[Goede Praktijken](#)” vormen een goede basis voor de onderzoeksinstellingen om de werkplek veilig in te richten en medewerkers bewust te maken van eventuele risico’s.

Verder is in het kader van het NanoNextNL project² een [trapsgewijze meetstrategie](#) ontwikkeld voor het meten van inhalatoire blootstelling aan nanodeeltjes op de werkplek. Deze meetstrategie is bedoeld voor gebruik door arbeidshygiënist en is gepubliceerd in het [Tijdschrift voor Toegepaste Arbeidshygiëne](#). De complete meetstrategie bevat drie stappen: 1) inventarisatie van de potentiële blootstelling, 2) het uitvoeren van blootstellingsmetingen en het beoordelen ervan, en 3) herbeoordeling van de blootstelling, nadat eventuele beheersmaatregelen zijn genomen. Voor het uitvoeren van metingen in stap 2 geeft de meetstrategie een beschrijving van de te volgen aanpak (metingen in de ademzone van de werknemer, achtergrondmetingen nabij de werknemer en op afstand), de contextuele informatie die moet worden geregistreerd, en het omrekenen van de gemeten concentraties naar 8-uurs gemiddelden. Ook geeft NanoNextNL een overzicht van te gebruiken meetapparatuur.

¹ Control banding is een pragmatische “tool” voor de beheersing van risico’s van gevaarlijke stoffen, zelfs bij afwezigheid van gedegen informatie over de toxicologie en blootstelling van die stoffen.

² NanoNextNL is een consortium van meer dan honderd bedrijven, universiteiten, kennisinstituten en universitaire ziekenhuizen, dat zich richt op onderzoek in micro- en nanotechnologie. Zie www.nanonextnl.nl.

RIVM/KIR-overweging: De hier beschreven richtlijnen en handleidingen voor veilig werken met nanomaterialen leveren allen een goede bijdrage aan de kennis en bewustwording van werknemers, werkgevers en arboprofessionals. De EU-handleidingen bevatten uitgebreide informatie en zijn ook bruikbaar bij gebrek aan gegevens. De Goede Praktijken voor de onderzoeksomgeving bevatten veel in detail uitgewerkte praktische aanbevelingen die zijn toegespitst op werkzaamheden in onderzoekslaboratoria. Een aantal van deze aanbevelingen zijn ook breder toepasbaar in andere sectoren. Voor de volgende stap, het meten van de blootstelling aan nanomaterialen, vormt de trapsgewijze meetstrategie van NanoNext.nl een goede handreiking. De stappen worden helder uitgelegd en leiden tot resultaten die toetsbaar zijn aan gezondheidkundige grenswaarden of nanoreferentiewaarden. Als arbeidshygiënist volgens deze meetstrategie gaan werken komen we wellicht tot een meer uniforme blootstellingsbeoordeling van nanomaterialen op de werkplek. Geharmoniseerde blootstellingsgegevens zijn van grote waarde voor de risicobeoordeling van nanomaterialen, omdat gegevens uit verschillende studies dan kunnen worden vergeleken en daarmee meer gegevens voorhanden zijn om relaties tussen blootstelling en effecten te onderzoeken. De aanbevelingen uit deze richtlijnen en handleidingen zijn niet bindend, maar zolang er nog geen officiële grenswaarden zijn, vormen deze initiatieven een belangrijke verdere stap naar het veilig omgaan met nanomaterialen op de werkplek.



Nieuw nanodeeltje voor medische beeldvormingstechnieken

[Onderzoekers aan de Universiteit van Buffalo](#) in de Verenigde Staten ontwikkelden een nanodeeltje dat als contrastmiddel kan worden gebruikt bij zes verschillende medische beeldvormingstechnieken, waaronder “computed tomography (CT) scan”, “positron emission tomography (PET) scan” en fotoakoestiek³. Contrastmiddelen maken betere scans mogelijk. De afgelopen jaren zijn in de literatuur meerdere contrastmiddelen beschreven die geschikt zijn voor twee, drie of vier verschillende beeldvormingstechnieken, maar nog niet eerder voor zes technieken. Door combinaties van verschillende beeldvormingstechnieken kunnen radiologen completere en meer gedetailleerde beelden maken. Dit draagt bij aan een betere diagnostiek. Gecombineerde PET-CT en PET-MRI scanners worden al in de praktijk gebruikt, en onlangs presenteerden onderzoekers van onder andere de Universiteit Twente [een prototype](#) van een combinatie van fotoakoestiek en echo (ultrasound). Om zes verschillende beeldvormingstechnieken te kunnen combineren met één type deeltje maakte het onderzoeksteam gebruik van een speciaal gesynthetiseerd nanodeeltje, het “porfyrine-fosfolipide gecoat upconversion” nanodeeltje. Het deeltje bestaat uit een kern die blauw kleurt na bestraling met infrarood licht, en een buitenste laag van een combinatie van zogeheten “porfyrine-fosfolipiden” die fluorescerend licht kunnen genereren. De kern is opgebouwd uit diverse zeldzame aardmetalen stoffen die ook zichtbaar zijn in CT scans.

De auteurs stellen dat patiënten hierdoor in de toekomst mogelijk na toediening van slechts één contrastmiddel gescand kunnen worden met zes technieken in één apparaat, dan wel in meerdere apparaten. Zij realiseren zich dat het ‘alomvattende’ apparaat nog niet bestaat, maar hopen dat de beschikbaarheid van multifunctionele contrastmiddelen de ontwikkeling van dergelijke apparaten stimuleert. De auteurs geven ten slotte ook aan dat er nog uitgebreid veiligheidsonderzoek nodig is, voordat er een product is dat radiologen bij patiënten in de kliniek kunnen gebruiken.

RIVM/KIR-overweging: In theorie kunnen multifunctionele contrastmiddelen voordelen bieden. Als een combinatie van verschillende beeldvormingstechnieken gewenst is, zou er mogelijk nog slechts één middel per patiënt nodig zijn om betere beelden te krijgen. Als de verschillende technieken bovendien met één apparaat kunnen, dan hoeft de radioloog het middel ook maar één keer toe te dienen. Zolang er meerdere scan-apparaten nodig zijn, is het de vraag of het contrastmiddel lang genoeg aanwezig is op de gewenste plaatsen in het lichaam van de patiënt. Zo niet, dan moet het middel mogelijk vaker worden toegediend. Het is dan nog onzeker of een multifunctioneel middel voor de verschillende technieken wel net zo goed werkt als de speciaal voor de betreffende technieken ontwikkelde producten. Voor daadwerkelijke klinische toepassing is nog veel onderzoek nodig. Voor verdergaande combinatie van verschillende beeldvormingstechnieken is allereerst de ontwikkeling van geschikte hardware en software noodzakelijk. De zes verschillende technieken zijn bovendien afzonderlijk nog deels experimenteel, en een combinatie ervan is dan nog verder weg. Voor het nieuwe nano-contrastmiddel is niet alleen nog uitgebreid veiligheidsonderzoek nodig, ook de klinische meerwaarde vraagt nog om nader onderzoek.

³ Fotoakoestiek is een relatief nieuwe beeldvormingstechniek, waarbij het lichaam van een patiënt korte laserpulsen ontvangt. Als het laserlicht, bijvoorbeeld, een bloedvat raakt, wordt het licht lokaal omgezet naar warmte die een kleine drukverhoging veroorzaakt. Deze drukverhoging plant zich vervolgens als een geluidsgolf voort door het lichaam die uiteindelijk op de huid meetbaar is.



Vorm en coating van nanogoud beïnvloedt doordringbaarheid van huid

Nanogouddeeltjes worden veel gebruikt als modeldeeltje in medisch wetenschappelijk onderzoek naar geneesmiddeltoediening. In een recent gepubliceerd [onderzoek](#) richtten Engelse en Italiaanse wetenschappers zich op de invloed van vorm, lading en coating van nanogouddeeltjes op de doordringbaarheid van de huid voor deze deeltjes. Hiervoor gebruikten de onderzoekers twee soorten huid: menselijke huid en muizenhuid. Ze plaatsten stukjes huid in een biologisch medium en zetten vervolgens bovenop de huid een rubberen ringetje, waarbinnen een vloeistof met een hoge concentratie van nanogouddeeltjes werd toegevoegd. Na een bepaalde tijd werd de concentratie aan nanogouddeeltjes in de huid gemeten. Het onderzoeksteam testte zeven verschillende soorten nanogouddeeltjes: bolvormige en staafvormige deeltjes met een negatief of een positief geladen coating, en nog drie bolvormige deeltjes waarvan er twee een coating hadden ('Tat'-coating en 'R7'-coating) die op grond van eerder onderzoek mogelijk de doordringbaarheid van de huid bevordert. De metingen geven een beeld van de totale concentratie aan nanodeeltjes in de huid. Staafvormige deeltjes werden in hogere concentraties in de huid teruggevonden dan de bolvormige deeltjes. Naast de invloed van de vorm van de deeltjes was er ook een duidelijke invloed van het type coating en de lading ervan. De concentratie van deeltjes met een positief geladen coating lag twee tot zes keer hoger dan die van deeltjes met een negatief geladen coating.

Om een idee te krijgen hoe diep de deeltjes in de huid waren doorgedrongen, werd een tweede set monsters in dunne plakjes gesneden (ordegrootte nano- tot micrometer) en onderzocht met behulp van elektronenmicroscopie. De onderzoekers detecteerden nanogouddeeltjes in alle lagen van de huid, inclusief de diepere lagen van de opperhuid en de lederhuid. Bovendien was te zien dat de deeltjes met de Tat-coating of de R7-coating in de huidcellen zelf waren doorgedrongen.

De onderzoekers benadrukken dat de doordringbaarheid van de huid voor nanodeeltjes onder experimentele condities kan afwijken van de werkelijke situatie. Desondanks is de conclusie dat deze studie belangrijke informatie oplevert voor het ontwikkelen van geneesmiddeltoedieningssystemen via de huid.

RIVM/KIR overweging: De systematische opzet van dit onderzoek maakt een goede vergelijking mogelijk tussen de mate van doordringbaarheid van de huid voor nanogouddeeltjes met verschillende vorm, lading en coating. Er zijn echter wat kanttekeningen te plaatsen bij deze studie. De gemeten concentratie in de huid was niet hoog: in alle gevallen werd in totaal – over alle lagen van de menselijke huid – minder dan 4% van de toegediende concentratie teruggevonden. Er is geen meting gedaan in het biologische medium onder de huid, dus het is nog onbekend of er ook nanogouddeeltjes door de huid heen zijn gegaan. Verder gaat het hier om een laboratoriumexperiment, met het modeldeeltje goud. In organismen kunnen allerlei fysiologische processen een rol spelen en ligt de blootstelling waarschijnlijk (veel) lager. Hierdoor zou de mate van huiddoordringbaarheid anders kunnen zijn.

Voor de toediening van geneesmiddelen via de huid zijn ook systemen zonder nanodeeltjes mogelijk. In dit onderzoek ontbreekt de vergelijking met dit soort systemen. Dat is belangrijk om te bepalen of een nanoformulering in dit geval voordelen biedt. Voor het ontwikkelen van geneesmiddeltoedieningssystemen via de huid is dit onderzoek dus nog maar een kleine stap. Wel is de mechanistische kennis die de resultaten van deze studie opleveren nu al van belang voor de verfijning van de risicobeoordeling van huidblootstelling aan nanodeeltjes bij werknemers en consumenten.

Consumentenproducten



Etiketteringsregels voor voedingsmiddelen met nanomaterialen

Op 11 december 2014 publiceerde de Europese Commissie op haar [website een persbericht](#) (met [annex](#) en [infographic](#)) ter bekendmaking van de nieuwe regelgeving voor voedselinformatie aan consumenten ([Verordening EU 1169/2011](#)). De nieuwe regelgeving is ingegaan op 13 december 2014. Eén van de nieuwe etiketteringsregels is dat alle ingrediënten die aanwezig zijn in de vorm van “technisch vervaardigde nanomaterialen” (gedefinieerd in Artikel 2(2) van de verordening⁴) duidelijk worden opgenomen in de lijst van ingrediënten (gevolgd door ‘nano’ tussen haakjes). Levensmiddelen die voor 13 december 2014 in de handel zijn gebracht of geëtiketteerd en niet voldoen aan deze nieuwe regelgeving, mogen worden verhandeld totdat de voorraden zijn uitgeput. De onderstaande figuur toont een deel van de infographic over de nieuwe etiketteringsregels, zoals gepubliceerd op de website van de EU. Deze figuur laat onder andere zien hoe op voorverpakte voedingsmiddelen informatie te melden over ingrediënten die aanwezig zijn in de vorm van “technisch vervaardigde nanomaterialen”.



RIVM/KIR-overweging: Met het van kracht worden van Verordening (EU) Nr. 1169/2011 zijn in 2015 de eerste voedingsmiddelen met de vermelding '(nano)' op het etiket te verwachten. Om hoeveel producten dit zal gaan is vooraf moeilijk in te schatten. Waarschijnlijk gaat het in eerste instantie om weinig producten. Voor zover het RIVM/KIR-nano kan nagaan komen nanomaterialen momenteel alleen voor in bepaalde bestaande additieven (bijvoorbeeld silica) en als een aantal 'zachtere'

⁴ 'Technisch vervaardigd nanomateriaal': doelbewust geproduceerd materiaal dat een of meer dimensies heeft van 100 nm of minder of dat is samengesteld uit afzonderlijke functionele delen, intern of aan de oppervlakte, waarvan er vele een of meer dimensies hebben van 100 nm of minder, inclusief structuren, agglomeraten of aggregaten, die een omvang kunnen hebben van meer dan 100 nm, maar die eigenschappen behouden die kenmerkend voor de nanoschaal zijn.

nanomaterialen (zoals 'encapsulation' materialen). De vraag is of de producten, die deze nano-additieven en 'zachtere' nanomaterialen bevatten, nu ook een 'nano' label krijgen. Dat is afhankelijk van de vraag hoe fabrikanten de huidige definitie van nanomaterialen interpreteren en of ze deze bestaande nano-additieven en 'zachtere' nanomaterialen al dan niet als doelbewust geproduceerd materiaal zien. Om een beeld te krijgen welke nano-gelabelde voedingsmiddelen er op de markt verschijnen en om welke ingrediënten het dan gaat, is het aan te bevelen om dit te monitoren.



Verbeterpunten voor de milieurisicobeoordeling van nanomaterialen

De algemeen geldende concepten voor het schatten van risico's van chemicaliën zijn ook geschikt voor nanomaterialen. De invulling vraagt echter om een specifieke aanpak voor nanomaterialen, omdat deze zich in een aantal opzichten anders gedragen. Een [recente wetenschappelijke publicatie](#) schetst de huidige stand van zaken voor de risicobeoordeling van nanomaterialen in aquatische ecosystemen. De Nederlandse auteurs concluderen dat inmiddels voldoende methoden beschikbaar zijn om nanomaterialen te screenen op mogelijke risico's voor het aquatisch milieu. Maar ze noemen ook dat de resultaten van deze screening nog enigszins speculatief zijn. De onderliggende methoden zijn immers nog nauwelijks gevalideerd. Om nauwkeurigere risicobeoordelingen van nanomaterialen te doen zijn er wel meer geavanceerde blootstellingsmodellen beschikbaar, maar ook deze zijn nog niet gevalideerd. Ook de ecotoxicologische testmethoden blijven achter bij de vereisten voor nauwkeurigere risicobeoordelingen. De nadruk ligt voornamelijk vooral op het achterhalen van de (eco)toxicologische werkingsmechanismen van toxiciteit en veel minder op het ontwikkelen en gebruiken van gestandaardiseerde testmethoden.

Een belangrijke stap in de risicobeoordeling is het samenbrengen van informatie uit blootstellingsmodellen en uit effectstudies. Dit is vaak lastig, omdat het voorspelde lot van nanomaterialen met blootstellingsmodellen niet gelijk staat aan de daadwerkelijke blootstelling van organismen. Zo hangt de werkelijke blootstelling af van factoren als de leefwijze van het organisme, het voedsel, de heersende abiotische omstandigheden (bijvoorbeeld de zuurgraad van het water), maar ook van eigenschappen van het nanomateriaal zelf (bijvoorbeeld deeltjesgrootte). Daarom stellen de auteurs voor om een “ecotoxicologisch relevante meeteenheid” (ERM) af te leiden om zo de PEC en PNEC⁵ te kunnen vergelijken. Onlangs is [een review](#) gepubliceerd waarin de onderzoekers een dergelijke ERM-factor berekenen voor het meenemen van het effect van uv-licht op de toxiciteit van Titaniumdioxide nanomaterialen. Met deze ERM is het mogelijk realistischere PNEC's af te leiden die ook de variabiliteit van uv-straling in tijd en intensiteit verdisconteert. Verder is ook voor nanozilverdeeltjes een [methode beschikbaar](#) die gebruik maakt van verschillende ERM's om effectgegevens te corrigeren voor verschillen in zoutgehalte, organisch stofgehalte, [uv-intensiteit en zuurstofgehalte](#).

RIVM/KIR-overweging: Deze studie geeft een beeld van hoe we de huidige beschikbare methodieken kunnen inzetten voor de risicobeoordeling van nanomaterialen in het watermilieu. De invalshoek verschilt daarmee van verschillende andere studies die vooral aangeven wat we niet weten. De auteurs komen ook met een mogelijke oplossing, de ERM, om met de verschillen in uitkomst tussen de blootstellingsmodellen en de ecotoxiciteitsstudies om te kunnen gaan. Wel blijft de vraag in hoeverre de huidige beschikbare methodieken robuust genoeg zijn voor nanomaterialen om ook bruikbaar te zijn in wet- en regelgeving.

Per milieucompartiment is er een verschil in beschikbare methoden om risico's van nanomaterialen te schatten. Het aquatisch milieu heeft hierbij een lichte 'voorsprong' op de bodem en lucht. Voor water lijkt de basis voor het schatten van risico's al beschikbaar in de vorm van modellen en ecotoxicologische testmethoden. Verdere ontwikkeling is nog wel nodig voor de vertaling van de meeste testmethoden en modellen naar wet- en regelgeving. De huidige gestandaardiseerde testprotocollen (o.a. van [OECD](#)) lijken grotendeels geschikt, maar er is nog aanpassing nodig voor de

⁵ PEC: Predicted Environmental Concentration; PNEC: Predicted No Effect Concentration. Als de verwachte concentratie in het milieu (PEC) hoger is dan de concentratie waarbij geen effecten worden verwacht (PNEC), is er (potentieel) een risico.

methoden van blootstellen en het meten van nanomaterialen in de testsystemen. Blootstelling- en verspreidingsmodellen hebben nu nog vooral een theoretische basis en zijn niet of nauwelijks gevalideerd. Dit laatste zal wel gaan veranderen als de meetmethoden voor nanomaterialen in het milieu beter worden. Het voorgesteld gebruik van ERM's is een geschikte manier voor de vertaling van experimentele en door modellen verkregen gegevens naar waarden die de werkelijkheid beter representeren. De uiteindelijke bruikbaarheid van ERM's in de milieurisicobeoordeling zal afhangen van de robuustheid en de beschikbaarheid van deze "ecotoxicologisch relevante meeteenheid".



Nanomaterialen in afvalstromen

Nanomaterialen die vrijkomen uit afvalstromen kunnen een bron van zorg zijn voor mens en milieu. Daarbij is ondergeschikt of de nanomaterialen tijdens de verwerking van afval zijn gevormd, bijvoorbeeld in afvalverbrandingsovens, of dat ze al vanaf het begin in het afval zaten.

De [Deense EPA](#) gaf opdracht tot een onderzoek naar feiten en bijzonderheden over de aanwezigheid en het vrijkomen van nanomaterialen in afvalstromen. Het verschenen onderzoeksrapport is gebaseerd op een uitgebreid literatuuroverzicht en bevat een gedetailleerd overzicht van veelvoorkomende nanomaterialen in afvalstromen. Daarnaast bevat het rapport een aantal aanbevelingen voor vervolgstudies. Deze vervolgstudies zijn noodzakelijk om kennis te maken met specifieke soorten afval in te vullen, bijvoorbeeld het vrijkomen van nanomaterialen uit verbrandingsslakken en uit granulaten van vermalen autobanden. Ook wijzen de onderzoekers op meer aandacht voor nanomaterialen in bouwafval met de nadruk op materialen met een hoge potentie voor hergebruik. Dit met het oog op een duurzaam gebruik van grondstoffen, inclusief nanomaterialen. Verder is er behoefte aan het ontwikkelen van stofstroommodellen die specifiek zijn voor Denemarken.

RIVM/KIR-overweging: Het Deense rapport geldt als een algemeen naslagwerk over nanomaterialen in afvalstromen. Het belangrijkste onderdeel van het rapport is wellicht de (voorlopige) analyse van de vraag of het toenemend gebruik van nanomaterialen leidt tot een significante toename van nanomaterialen in afvalstromen. Dit roept ook de vraag op of het nodig is om het beheer van de afvalstromen om deze reden aan te passen. Vooralsnog lijkt dit mee te vallen. Wel zijn er nog diverse kennislücken geïdentificeerd en het kan niet worden uitgesloten dat sommige (afvalproducten of afvalstromen met) nanomaterialen het stempel gevaarlijk afval krijgen. Verder is de gesignaleerde behoefte aan stofstroommodellen niet uniek voor Denemarken. Ook voor Nederland is het belangrijk om zicht te krijgen en te houden op massabalansen van nanomaterialen in de keten van productie tot afval of recycling.



Nanodeeltjes vergroten biogasproductie

In vergistingstanks zetten bacteriën biomassa, zoals dierlijke mest en reststromen uit de landbouw, om in het biogas methaan. Het is al langer bekend dat deze bacteriën ijzerionen nodig hebben voor deze omzetting. Bovendien is al eerder gebleken dat de concentratie van de ijzerionen heel belangrijk is. Is er te weinig ijzer in het vergistingsproces dan stagneert de productie, maar bij teveel ijzer gaan de bacteriën dood. Het is dus zaak om een optimale ijzerconcentratie te hebben in de zuurstofarme vergistingstanks.

Onderzoek van de Universitat Autònoma van Barcelona toont aan dat ijzeroxide nanodeeltjes bij uitstek geschikt zijn om een optimale ijzerconcentratie in vergistingstanks te realiseren. De nanodeeltjes blijken namelijk gevoelig voor de concentratie van ijzerionen in hun omgeving. Zijn er veel ionen, dan blijft het ijzer in de nanodeeltjes gebonden. Bij te weinig ijzerionen in de omgeving van een nanodeeltje, dan is er juist afgifte van ijzerionen uit het nanodeeltje. Daarbij is de grootte van de nanodeeltjes een kritische factor. De Catalaanse onderzoekers noemen een grootte van 7 nanometer (nm) optimaal.

De invloed van de toepassing van ijzeroxide in de vorm van nanodeeltjes op de biogasproductie is enorm: die verdubbelt ruimschoots. De onderzoekers melden een toename met 234 procent. Bij gebruik van ijzeroxidedeeltjes van 24 nm was geen enkel stimulerend effect op de methaanproductie waarneembaar. De grootte van de deeltjes luistert dus inderdaad nauw.

RIVM/KIR-overweging: Het onderzoek laat fraai een nieuwe toepassing van nanodeeltjes zien, namelijk als ‘afgever’ of donor van ionen. De toepassing draagt bovendien bij aan een maatschappelijk relevante ontwikkeling, de inzet van alternatieve energiebronnen. De deeltjes vergroten de efficiëntie van anaerobe vergisting.

Nanodeeltjes vinden hun weg in steeds meer toepassingen. Vaak blijkt dat de nanodeeltjes specifieke eigenschappen dienen te bezitten – in dit geval een grootte van 7 nm – willen ze een bepaald effect teweeg brengen. Er is momenteel in toenemende mate aandacht voor effecten van nanodeeltjes die pas optreden nádat een specifieke grens is overschreden (in dit voorbeeld de grens van ruwweg 7 nm voor deeltjesgrootte). Daar zit de kracht, maar meteen ook het mogelijk gevaar van de nanodeeltjes. We kunnen immers niet meteen aannemen dat informatie die beschikbaar is voor een of meerdere nanodeeltjes, direct bruikbaar is voor het voorspellen van gedrag en effecten van nanodeeltjes die op het eerste oog grotendeels vergelijkbaar zijn (in het Catalaanse voorbeeld de deeltjes van 24 nm).



Nanomaterialen onder REACH: nu en in de toekomst

In december 2014 heeft het ECHA lidstatencomité het eerste stofevaluatiebesluit⁶ voor een nanomateriaal genomen. Het besluit heeft betrekking op de vele vormen van synthetisch amorf silica die alle voldoen aan de [definitie](#) van een nanomateriaal. De kern van het besluit ligt in de eis richting industrie tot aanleveren van verschillende, voor de nanovorm relevant geachte, fysisch-chemische eigenschappen van de diverse silicavormen in het registratiedossier. Dit zou kunnen leiden tot heel veel testen, maar in het besluit is de mogelijkheid gegeven om een groeperingsaanpak te hanteren. Voordeel daarvan is dat niet alle verschillende vormen individueel hoeven te worden getest. Verder kent het besluit een vraag om additionele informatie over de toxiciteit bij inademing van een beperkt aantal vormen van de stof. Ten slotte vraagt het besluit om informatie over vormen van synthetisch amorf silica die een oppervlaktebehandeling, een zogeheten coating, hebben ondergaan. Deze vormen hebben mogelijk andere eigenschappen en andere toxiciteit dan de vormen zonder coating. De tekortkoming in de huidige REACH-registratie van synthetisch amorf silica is dat de verschillende vormen van de stof niet volledig zijn gekarakteriseerd. Hierdoor is geen koppeling mogelijk tussen de verschillende geregistreerde vormen en de in het registratiedossier opgenomen toxiciteitsgegevens. Voor de additionele toxiciteitsinformatie heeft de Nederlandse bevoegde autoriteit, die het besluit heeft voorbereid, zich op twee hoofdkenmerken gericht: de grootte van het oppervlak en de mate van hydroxylering (aantal OH-groepen aan het oppervlak). De eis in het besluit is dus om een goed onderbouwde koppeling te maken tussen de gegevens uit de bestaande en nieuwe inhalatiestudies en de geregistreerde vormen met een groot of klein specifiek oppervlak en/of hoge of lage mate van hydroxylering.

Nederland is de stofevaluatie van siliciumdioxide gestart in 2012. In 2014 is Nederland gestart met de stofevaluatie van nanozilver. Daarnaast is nog een aantal andere stoffen met nanovormen geagendeerd voor een stofevaluatie in de periode 2015-2017: titaniumdioxide, zinkoxide, grafiet en meerwandige koolstofnanobuisjes en ceriumdioxide. Andere Europese lidstaten zullen deze evaluaties uitvoeren. Parallel aan deze stofevaluaties is de Europese Commissie bezig met een voorstel voor de aanpassing van [REACH](#) om deze wetgeving beter geschikt te maken voor nanomaterialen (zie ook de eerdere berichtgeving hierover in de [KIR-nano Signaleringsbrief](#)). Onlangs gaf de EU-commissaris van Milieu, Karmenu Vella, aan dat begin 2015 de nieuwe en duidelijkere regels over de registratievereisten voor nanomaterialen voor adoptie zullen worden aangeboden aan het Europees Parlement en de Europese Raad. Het jaar daarop zouden deze dan in werking treden. De verwachting is dat op de volgende punten aanpassing van de REACH-bijlagen komt:

- de introductie van een juridisch bindende definitie van nanomaterialen;
- de introductie van een definitie voor wat wordt verstaan onder de “vorm” van een stof, als de registratie van één stof verschillende vormen van die stof kan dekken;
- het opnemen van voorschriften waarbij registranten worden gevraagd om toe te lichten wat de toepasbaarheid van de ingediende data is voor de nanovormen in de registratie; en
- de introductie van vereisten om de nanovormen te karakteriseren door het indienen van informatie over hun namen, de deeltjesgrootteverdeling, oppervlaktebehandeling, vorm, morfologie, oppervlakte en testomstandigheden.

ECHA zal daarnaast een richtsnoer ontwikkelen voor een aantal specifieke zaken, bijvoorbeeld rond het voldoende karakteriseren van de stof. Ook zal ECHA de optie om data gegroepeerd aan te leveren verder uitwerken met specifieke aandacht voor het groeperen van verschillende vormen binnen hetzelfde dossier.

⁶ Meer over het stofevaluatieproces is te vinden op de website van ECHA (alleen in het Engels beschikbaar): <http://echa.europa.eu/regulations/reach/evaluation/substance-evaluation>

RIVM/KIR-overweging: Het eerste EU-besluit over de informatievereisten voor nanomaterialen (silica) is waarschijnlijk richtinggevend voor de volgende stofevaluaties van nanomaterialen. Vooral ook omdat de voorziene, algemene nanospecifieke informatieverplichtingen voor de REACH-registratie in dezelfde richting wijzen als wat in het silicabesluit wordt gevraagd. Desondanks staan de commissie en ECHA voor de uitdagende taak om tijdig, voor 1 juni 2016, zowel de REACH-bijlagen aan te passen als de bijbehorende richtsnoeren vorm te geven. Beide moeten van kracht zijn voor de registratiedeadline voor stoffen die in hoeveelheden van 1-100 ton per jaar op de Europese markt komen (1 juni 2018).



Kan de risicobeoordeling van nanomaterialen efficiënter?

Er lijkt steeds meer bewijs te komen dat er geen *nieuwe* toxicologische werkingsmechanismen zijn voor nanomaterialen. Dit constateerden onlangs diverse wetenschappers, zoals [Donaldson](#), [Nel](#), [Gebel](#) en hun collega's. Zij vonden slechts een beperkt aantal toxicologische werkingsmechanismen voor nanomaterialen die ook gelden voor conventionele niet-nanomaterialen. Belangrijke mechanismen die tot nu toe zijn vastgesteld voor nanomaterialen zijn oxidatieve stress (verstoring van het vermogen om gevormde reactieve zuurstofverbindingen op te ruimen), ontsteking en uiteindelijk schade aan het genetisch materiaal. Wel kunnen effecten op onverwachte plekken voorkomen, omdat nanomaterialen makkelijker worden opgenomen door het lichaam. Ook kunnen ze vaak makkelijker in cellen doordringen en bovendien verspreiden de materialen zich anders door het lichaam. Meer kennis van het toxicologisch werkingsmechanisme van een nanomateriaal is behulpzaam bij het opzetten van een goede teststrategie, zo stellen de onderzoekers.

Omdat het ondoenlijk is om elk afzonderlijk nanomateriaal te testen op schadelijkheid zijn er daarnaast initiatieven om nanomaterialen te 'groeperen'. Kennis van vergelijkbare (nano)materialen, waaronder kennis over werkingsmechanismen, wordt hier gebruikt om direct kennishiaten te vullen, of om tot een gerichte teststrategie te komen. Zoals eerder gemeld in de [KIR-signaleringsbrief \(december 2014\)](#), wordt de noodzaak van groeperen van nanomaterialen wereldwijd erkend en ontwikkelingen hierin zijn gaande. In een recent artikel stellen [Gebel en collega's](#) voor om drie groepen nanomaterialen te onderscheiden. Allereerst de nanomaterialen waarvan de toxiciteit wordt veroorzaakt door specifieke chemische eigenschappen van componenten van deze nanomaterialen, zoals ionen. Vervolgens de rigide slecht-afbreekbare (inhaleerbare) vezels. En als laatste groep de slecht-afbreekbare korrelachtige deeltjes. De auteurs denken dat deze indeling de risicobeoordeling zal structureren en vereenvoudigen.

RIVM/KIR-overweging: Het aantal toxicologische werkingsmechanismen voor nanomaterialen lijkt dus beperkt. Dit biedt houvast en mogelijkheden voor het vereenvoudigen van de risicobeoordeling van nanomaterialen. Wel kan de verdeling in het lichaam na blootstelling anders verlopen en komen nanodeeltjes vaker dieper in het lichaam dan de plaats van binnenkomst. Denk hierbij aan de hersenen na inademing via de reukzenuw of via de long-bloedbarrière of via het maagdarmkanaal in het cardiovasculaire systeem en organen. Deze aspecten moeten worden meegenomen in de risicobeoordeling van nanomaterialen.

De voorgestelde groepsindeling geldt ondertussen in de wetenschappelijke wereld al als belangrijk en richtinggevend. De concrete vervolgstappen na indeling, ontbreken echter vooralsnog. Bovendien richten de discussies zich tot nu toe vooral op de inhalatoire route, welke vooral belangrijk is voor werkersblootstelling. Andere blootstellingsroutes, zoals via de huid of mond, zijn echter eveneens belangrijk voor een volledige risicobeoordeling van nanomaterialen. Niettemin is het positief dat er steeds meer en beter onderbouwde ideeën over groeperen op tafel komen.

De urgentie om efficiënte manieren te vinden om de veiligheid van nanomaterialen aan te tonen is groot. Vanuit wetenschappelijk oogpunt is er vooruitgang geboekt, ook al zijn er nog aanzienlijke kennishiaten. Voor de inbedding in regelgeving is ongetwijfeld nog veel internationale afstemming nodig, waarbij soms pragmatische keuzes nodig zullen zijn.