



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

KIR-nano Signaleringsbrief

Jaargang 7, Nummer 1 / april 2016

Redactioneel



Redactioneel

Nanodeeltjes zullen niet vaak in vrije vorm voorkomen op de werkplek of in de leefomgeving. Ze klonteren veelal samen of hechten zich aan andere deeltjes in lucht, water of bodem, of ze zitten vast in de productmatrix. De mens of andere organismen worden dus meestal niet blootgesteld aan de vrije, geproduceerde nanodeeltjes. Toch is het belangrijk om de gevaarseigenschappen van die deeltjes te onderkennen. Ze kunnen vroeg of laat in de leefomgeving, of in mens en organismen, alsnog vrijkomen en 'hun' mogelijk schadelijke effecten veroorzaken. Het testen van de vrije nanodeeltjes is ook nodig, omdat er behoefte is aan een eenduidige maat om nanodeeltjes te classificeren en te prioriteren voor nader onderzoek. Wetenschappers zetten hierin onlangs belangrijke stappen richting een geharmoniseerd protocol voor het maken van testdispersies van nanomaterialen. Het testen van vrije nanodeeltjes mag dan noodzakelijk zijn, het blijft nog wel vaak een technische uitdaging.

Arbo



Veilig werken met nanomaterialen: beheersmaatregelen voor werken met gevaarlijke stoffen lijken (voorlopig) voldoende

Maatregelen voor het beperken van de werknemerblootstelling aan 'conventionele' gevaarlijke stoffen bieden vooralsnog voldoende bescherming tegen nanomaterialen. Zo luidt de conclusie van twee recent verschenen publicaties. [Lees meer](#)

Medische toepassingen



Toename van gebruik nanotechnologie in medische hulpmiddelen

Het RIVM inventariseerde de huidige toepassingen van nanotechnologie in medische hulpmiddelen. De technologie wordt niet alleen steeds vaker gebruikt, maar ook in uiteenlopende toepassingen. De vraag is wat de gevolgen hiervan zijn voor de veiligheidsbeoordeling van medische hulpmiddelen. [Lees meer](#)

Consument en voeding



Nieuwe wetgeving voor nieuwe voedingsmiddelen

Sinds eind 2015 geldt de nieuwe Europese verordening voor de toelating van nieuwe voedingsmiddelen. Ook voedingsmiddelen die bestaan uit technisch vervaardigd nanomateriaal vallen nu onder nieuwe voedingsmiddelen. Bedrijven moeten met ingang van 1 januari 2018 voldoen aan deze wetgeving. [Lees](#)

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).

[meer](#)

Risico's van nanomaterialen in consumentenproducten

Een omvangrijk Deens onderzoeksprogramma schetste het gebruik van nanomaterialen in consumentenproducten op de Deense markt. De onderzoekers signaleren een leemte op het terrein van geschikte risicobeoordelingsmodellen. 'ConsExpo nano' voorziet in deze behoefte. [Lees meer](#)

NanoCosmetics tool

Het RIVM beschreef de randvoorwaarden voor een computermodel om de mogelijke risico's van nanomaterialen in cosmetica te kunnen schatten. Met behulp van de 'NanoCosmetics tool' moet duidelijk worden of er beperkende maatregelen nodig zijn. [Lees meer](#)

Milieu



Milieueffecten van nanodeeltjes

Amerikaanse wetenschappers verzamelden toxiciteitsgegevens om daarmee voor acht nanodeeltjes concentratieniveaus af te leiden die het milieu voldoende moeten beschermen. Hoe veilig zijn deze waarden? [Lees meer](#)

Is ecologische risicobeoordeling een goede basis voor beleidsbeslissingen?

Deens onderzoek wijst op de tekortkomingen van de risicobeoordeling voor stoffen en nanomaterialen. De uitkomsten zijn niet geschikt om risicomanagement beslissingen te nemen, zo stellen de auteurs. De wereld draait om meer dan een getal, zo dringt ook in 'risico-land' door. [Lees meer](#)

Regelgeving



Oppervlakte bruikbare parameter voor maken onderscheid niet-nanomaterialen en nanomaterialen

Voor industrie en andere stakeholders is het van belang om snel vast te kunnen stellen dat een materiaal geen nanomateriaal is. Dit bespaart tijd, geld en proefdieren. Het VSSA-concept, gebaseerd op de parameter oppervlakte, lijkt het verschil te kunnen maken. [Lees meer](#)

Gezondheid



Emissie van nanodeeltjes uit laserprinters en mogelijke gezondheidseffecten

Nanodeeltjes in toners en papier komen vrij tijdens het afdrukken met een laserprinter. De deeltjes kunnen vervolgens schade toebrengen aan longcellen. Amerikaans onderzoek presenteert nieuwe resultaten. [Lees meer](#)

Alternatieve methoden voor meten longtoxiciteit van nanodeeltjes

Onderzoekers gebruiken longmodellen om de toxiciteit van stoffen en nanomaterialen in lucht te bepalen. Met diverse aanpassingen, waaronder de inzet van 3D-technieken, zijn belangrijke stappen gezet om de werking van de longen van mensen in het laboratorium beter na te bootsen. [Lees meer](#)

Zorgen om gezondheidsrisico's door blootstelling aan koolstofnanobuisjes terecht?

Recent was er veel ophef in de media over de gezondheidsrisico's van koolstofnanobuisjes (CNTs). Een

nadere analyse van de gepubliceerde onderzoeksresultaten laat zien dat een kritische én deskundige blik noodzakelijk is. [Lees meer](#)

Geharmoniseerde protocollen voor dispersies van nanomaterialen

Om slecht oplosbare nanomaterialen te kunnen testen op toxiciteit is een zogenaamde dispersie van het materiaal nodig. Harmonisatie van protocollen voor het maken van zulke dispersies vergroot niet alleen de betrouwbaarheid van de testresultaten, maar ook de onderlinge vergelijkbaarheid van testen. [Lees meer](#)



Veilig werken met nanomaterialen: beheersmaatregelen voor werken met gevaarlijke stoffen lijken (voorlopig) voldoende

De Duitse bond van sociale ongevallenverzekeraars ([DGUV](#)) heeft een [handleiding](#) uitgebracht voor het veilig werken met nanomaterialen in laboratoria, die zich richt op minimalisatie van de blootstelling. De conclusie is dat de bestaande beheersmaatregelen voor het verminderen van de blootstelling aan gevaarlijke stoffen voldoende bescherming bieden bij het werken met nanomaterialen. Voor een eventuele ‘toekomstige generatie’ van nanomaterialen met nieuwe gevaarseigenschappen, zullen er wellicht strengere beheersmaatregelen nodig zijn.

Bepaalde typen van conventionele stofmaskers en halfgelaatsmaskers blijken bijvoorbeeld effectief te zijn in het beperken van de blootstelling aan nanomaterialen via inademing. In een Amerikaans [onderzoek](#) werden stofkapjes en halfgelaatsmaskers met een filterdoekklasse N95 (95% filterefficiëntie, P2-klasse) en P100 (100% filterefficiëntie, P3-klasse), getest bij 25 proefpersonen die oefeningen uitvoerden in een ruimte gevuld met natriumchloridedeeltjes (keukenzout; deeltjesdiameter 10 – 400 nm). Om er zeker van te zijn dat de verschillende maskers goed aansloten op het gezicht, werd van tevoren met een fit-test gecontroleerd of het masker goed aansloot op het gezicht tijdens het uitvoeren van een aantal bewegingen. Alle geteste maskers boden de gewenste bescherming tegen blootstelling aan nanodeeltjes. Onafhankelijk van het type masker boden de P100 filters een betere bescherming (ca. 60×) tegen blootstelling aan nanodeeltjes dan de N95 filters. Daarnaast sloten de halfgelaatsmaskers beter aan op het gezicht waardoor ze meer bescherming boden dan de conventionele stofmaskers (ca. 2×). Alle maskers boden een vergelijkbare of zelfs betere bescherming tegen nanodeeltjes (10-100 nm) vergeleken met grotere deeltjes (100-400 nm).

RIVM/KIR overweging: Gezien de vele onzekerheden bij het inschatten van de blootstelling aan nanomaterialen op de werkplek en de potentiële gezondheidseffecten daarvan, wordt bij het werken met nanomaterialen veelal het voorzorgsprincipe gehanteerd. Dit betekent dat de blootstelling uit voorzorg zo laag mogelijk moet worden gehouden, en dat de [arbeidshygiënische](#) strategie¹ moet worden toegepast (allereerst aanpak bij de bron). Het is gunstig dat dit bereikt kan worden met conventionele beheersmaatregelen, zodat er niet gewacht hoeft te worden op de ontwikkeling van nieuwe beschermingsmiddelen specifiek voor nanomaterialen. De technische beheersmaatregelen in de DGUV handleiding, komen grotendeels overeen met de maatregelen die eerder geadviseerd werden in de ‘[Goede Praktijken](#)’. Dit is een door SoFoKles² ontwikkelde handleiding voor het werken met nanomaterialen in Nederlandse onderzoeksinstituten (zie ook [Signaleringsbrief KIR-nano 2015 nummer 1](#)). Beide handleidingen doen aanbevelingen voor het inzetten van technische beheersmaatregelen die beschikbaar zijn voor het werken met gevaarlijke stoffen in het algemeen. Op het niveau van persoonlijke beschermingsmiddelen lijken de conventionele stofmaskers en halfgelaatsmaskers ook goed te voldoen. Een groot Nederlands blootstellingsonderzoek ([Bekker et al., 2013](#)) vond concentraties nanodeeltjes op de werkvloer buiten de persoonlijke adembescherming variërend van <1.000 – 800.000 deeltjes/cm³ (zie ook [Signaleringsbrief KIR-nano 2015 nummer 3](#)). Met een stofmasker met N95 filter (de minst effectieve bescherming uit de Amerikaanse studie) zou de hierboven genoemde blootstelling gereduceerd worden tot <10 – 7.000 deeltjes/cm³. Deze waarden liggen ruim onder de in Nederland gehanteerde nanoreferentiewaarden van 20.000 en 40.000

¹ De arbeidshygiënische strategie schrijft een prioritering van beschermende maatregelen voor: 1) eliminatie van de bron (bijv. vervanging van de gevaarlijke stof), 2) collectieve, technische maatregelen (bijv. mechanische ventilatie), 3) organisatorische maatregelen (bijv. rolatie van taken), 4) persoonlijke beschermingsmiddelen (bijv. adembescherming, handschoenen). Deze volgorde van maatregelen is vastgelegd in de arbowetgeving. Er mag alleen naar een lager niveau van maatregelen worden uitgeweken als het bovenliggende niveau technisch niet haalbaar is.

² [SoFoKles](#), het Sociaal Fonds voor de Kennissector, voert projecten en onderzoek uit en subsidieert activiteiten op het gebied van de academische arbeidsmarkt. Het fonds deelt zijn kennis met de Nederlandse universiteiten, onderzoeksinstituten en universitair medische centra (UMC's).

deeltjes/cm³ (8-uur tijd-gewogen gemiddelde). Een dergelijk masker zou daarom in de meeste gevallen al voldoende bescherming tegen inademing van nanodeeltjes kunnen bieden. Voorwaarde daarbij is dat het masker juist wordt gedragen en sluitend is. Een punt van aandacht is echter wel dat het onduidelijk is of deze bevindingen te generaliseren zijn naar nanomaterialen met verschillende vormen, zoals nanobuisjes of –vezels en toekomstige generaties van nanomaterialen. Voor meerwandige koolstofnanobuisjes zijn wel gegevens beschikbaar uit een eerdere [studie](#) naar effectiviteit van N95 en P100 filters waarbij de maskers waren bevestigd op paspoppen, zodat een perfecte aansluiting van het masker kon worden verkregen. Op basis van o.a. die gegevens adviseert [Nanocentre](#) bij het werken met koolstofnanobuisjes een zogeheten hydrofoob (waterafstotend) filter van P3-klasse te gebruiken.



Toename van gebruik nanotechnologie in medisch hulpmiddelen

Nanotechnologie wordt steeds meer toegepast in medische hulpmiddelen. Het RIVM heeft in opdracht van het Ministerie van VWS en de Inspectie voor de Gezondheidszorg geïnventariseerd op welke manieren nanotechnologie wordt gebruikt in medische hulpmiddelen en wat voor functie het daarin heeft. Ook de consequenties van het gebruik van nanotechnologie voor de risicobeoordeling van medische hulpmiddelen zijn beschreven in het [RIVM-rapport](#) (december 2015).

Een van de belangrijkste trends is het gebruik van “nanocoatings” op allerlei implantaten. Hierdoor integreert het implantaat beter met het omliggende weefsel. Dit verkleint de kans op afstoten of complicaties. Onder andere de cardiologie (coating op stents), orthopedie (coatings op heupimplantaat) en tandheelkunde (tandheelkundige implantaten) profiteren hiervan. Verder worden antimicrobiële eigenschappen van sommige nanomaterialen gebruikt in coatings op implantaten, voor wondverzorging en in medisch textiel. Nanomaterialen kunnen ook aspecten van natuurlijke weefsels nabootsen waardoor bij implantaten optimale biologische, fysische en mechanische eigenschappen kunnen worden gerealiseerd. Dit wordt bijvoorbeeld toegepast in de orthopedie en de tandheelkunde voor bot-, respectievelijk tandvulmaterialen, maar ook bij regeneratie van beschadigd cardiovasculair of neurologisch weefsel en bij wondverzorging. Een derde trend hangt samen met de elektrische en magnetische eigenschappen van bepaalde nanomaterialen. Deze worden vooral gebruikt in medische hulpmiddelen voor neurologie en cardiologie, zoals pacemakers. Ook kunnen batterijen met een langere levensduur worden ontwikkeld voor implantaten.

Een specifieke toepassing van nanotechnologie is de oncologie, zowel voor een verdere verfijning van de diagnostiek als voor de therapie. Voorbeelden zijn testen om kanker vroegtijdig op te sporen en hulpmiddelen om de grenzen te bepalen van tumoren of uitzaaiingen te detecteren in lymfeklieren tijdens een chirurgische ingreep. Ook kunnen nanomaterialen door lokale temperatuurverhoging het effect van chemotherapie of bestraling versterken, of zelfs tumorcellen doden.

Net als bij alle medische producten moet voor nanomedische hulpmiddelen per product het medisch nut ten opzichte van eventuele risico's worden beoordeeld. Recente wetenschappelijke leidraden geven aan waarop moet worden gelet als nanotechnologie wordt gebruikt bij de fabricage van een medisch hulpmiddel. Deze vormen daarmee een goede basis om de veiligheidsbeoordeling van nanomedische hulpmiddelen uit te voeren.

RIVM/KIR overweging: Talrijke medische disciplines profiteren inmiddels van de innovaties die nanotechnologie mogelijk maakt. Dit rapport laat zien op welke uiteenlopende manieren nanotechnologie wordt gebruikt in medische hulpmiddelen, en welke voordelen dit biedt voor de patiënten en de behandelaars. Daarnaast geeft het ook een blik richting de toekomst, waarin naar verwachting nog meer toepassingen beschikbaar zullen komen. Ook laat het rapport zien dat de kennis over hoe je de veiligheid van nanotechnologie in medische hulpmiddelen moet beoordelen toeneemt.



Nieuwe wetgeving voor nieuwe voedingsmiddelen

Met ingang van 1 januari 2018 is voor de toelating van nieuwe voedingsmiddelen in de Europese Unie een nieuwe verordening ([Verordening \(EU\) 2015/2283](#)) van kracht. Nieuwe voedingsmiddelen zijn over het algemeen levensmiddelen die vóór mei 1997 niet in significante mate in de EU zijn geconsumeerd. Hieronder vallen ook levensmiddelen die met nieuwe technologieën, zoals nanomaterialen, tot stand zijn gekomen. De nieuwe verordening is een aanpassing van de huidige [Verordening \(EG\) nr. 258/97](#) uit 1997. De wetgeving heeft als doel om enerzijds de toegang van nieuwe en innovatieve levensmiddelen tot de EU-markt te verbeteren en anderzijds te zorgen voor een blijvend hoog beschermingsniveau voor consumenten. Nieuw is het gecentraliseerde vergunningensysteem waarbij de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) een wetenschappelijke risicobeoordeling zal uitvoeren voor de aanvragen. De Europese Commissie zal de dossiers van alle aanvragers beheren en zal voorstellen indienen voor de toelating van nieuwe en veilige voedingsmiddelen. Verder voorziet de nieuwe verordening in een eenvoudiger beoordelingsprocedure voor voedingsmiddelen die in de EU als nieuw worden beschouwd, maar als traditioneel worden beschouwd in landen buiten de EU en daar aantoonbaar nooit veiligheidsproblemen hebben opgeleverd. Volgens de nieuwe verordening is ook een vergunning nodig voor het gebruik van technisch vervaardigde nanomaterialen, voordat ze in levensmiddelen mogen worden gebruikt. De toelatingsaanvraag moet onder andere informatie bevatten over het productieproces, de samenstelling van het nieuwe voedingsmiddel, wetenschappelijk bewijs waaruit blijkt dat het nieuwe voedingsmiddel geen veiligheidsrisico voor de menselijke gezondheid oplevert; en indien van toepassing, de analysemethode(n). Wanneer testmethoden worden toegepast op technisch vervaardigd nanomateriaal moet de aanvrager een verklaring verstrekken voor de technische geschiktheid van die tests voor het betreffende nanomateriaal. Voor de definitie van een “technisch vervaardigd nanomateriaal”³ is de definitie opgenomen uit [Verordening \(EU\) No 1169/2011](#) (internationaal bekend als de FIC⁴ Verordening). Met het van kracht worden van deze nieuwe verordening wordt de definitie voortaan vastgelegd in deze nieuwe verordening, evenals de daarmee samenhangende toekenning van gedelegeerde bevoegdheden aan de Commissie om de definitie aan te passen aan de technische en wetenschappelijke vooruitgang of aan internationaal overeengekomen definities. De betreffende bepalingen in Verordening (EU) nr. 1169/2011 worden geschrapt en voor de definitie geldt een verwijzing naar de nieuwe verordening. Reden voor deze wijziging is dat de nieuwe verordening wordt gezien als het aangewezen wetgevingskader voor de definitie in het voedingskader.

RIVM/KIR overweging: De publicatie van deze verordening brengt een eind aan een lang traject van discussies. Zo werd een eerder voorstel in 2011 verworpen en ook een nieuw voorstel van 18 december 2013 leverde vele commentaren op. Om nanomaterialen te definiëren is ervoor gekozen om de definitie op te nemen uit de FIC Verordening. Het RIVM vindt het een goede ontwikkeling dat er in de levensmiddelenwetgeving nu één definitie van technisch vervaardigd nanomateriaal wordt gebruikt. Dit zorgt voor duidelijkheid en harmonisatie. In hoeverre nieuwe (toepassingen van) nanomaterialen onder de definitie van ‘technisch vervaardigd nanomateriaal’ vallen blijft onzeker gezien de onduidelijkheid van de term ‘doelbewust’³. Op basis van de etikettering van voedingsproducten met “nano” volgens dezelfde definitie, die van kracht is sinds december 2014, is het aantal bestaande

³ Definitie “technisch vervaardigd nanomateriaal” (Verordening (EU) 2015/2283 artikel 3, lid 2, onder f): 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. Eigenschappen die kenmerkend voor de nanoschaal zijn, zijn onder andere: i) eigenschappen die verband houden met het grote specifieke oppervlak van het materiaal in kwestie, en/of ii) specifieke fysisch-chemische eigenschappen die verschillen van die van de niet-nanovorm van hetzelfde materiaal.

⁴ FIC: Food Information to Consumers.

nanomaterialen vooralsnog erg beperkt. Hoe EFSA de beoordelingen gaat uitvoeren is onduidelijk. Richtlijnen, informatievereisten en aandachtspunten kunnen helpen om de eenduidigheid in de beoordelingen te vergroten. Ook lijkt het wenselijk om in een richtsnoer aan te geven hoe aanvragers kunnen aantonen dat ze technisch geschikte testmethoden voor nanomaterialen hebben gebruikt. De industrie ([NIA](#)) vreest dat testvereisten nu (vaak) gaan veranderen. Dit levert onduidelijkheden op en zou daarmee innovatie in de voedingsindustrie kunnen belemmeren. Afstemming over algemene informatievereisten (zoals deeltjesgrootteverdeling, oppervlakte-eigenschappen en vorm van de materialen) met andere wettelijke kaders, zoals REACH of cosmetica, is belangrijk voor de risicobeoordeling, en geeft bovendien duidelijkheid richting producenten én consumenten.



Risico's van nanomaterialen in consumentenproducten

In Denemarken is de afgelopen vier jaar een omvangrijk onderzoeksprogramma uitgevoerd naar de mogelijke risico's van het gebruik van nanomaterialen voor mens en milieu ("Better control of nanomaterials"). Een [overzichtsrapport](#) van dit programma met de belangrijkste conclusies is recentelijk gepubliceerd op de website van de Deense EPA. Een belangrijk onderwerp is de inventarisatie van het gebruik van nanomaterialen in Deense consumentenproducten. Ook is er een inschatting gemaakt van de blootstelling en risico's van het gebruik van deze producten voor de consument. De conclusies van dit onderzoek staan samengevat in het deelrapport "[Consumer risk assessment for nanoproducts on the Danish market](#)". In dit deelrapport is voor 20 representatieve consumentenproductscenarië's een risicobeoordeling uitgevoerd.

De belangrijkste bevindingen uit het rapport zijn dat in veel producten, zoals composiet materialen, sportuitrusting en plastic producten, de gebruikte nanomaterialen in een vaste matrix zitten of gebonden zijn aan een oppervlakte. Over het algemeen komen deze nanomaterialen niet vrij en zullen daarom niet leiden tot consumentenblootstelling en gezondheidseffecten. Echter, de nanomaterialen kunnen – in theorie – wel vrijkomen als gevolg van breuken, slijtage of mechanische processen als snijden, schuren of boren. Hoewel de data beperkt zijn, lijkt het vrijkomen en de blootstelling aan nanomaterialen ook dan niet hoog te zijn. Uitzondering op deze regels zijn de koolstofnanobuisjes (CNT). Hoewel het vrijkomen van CNTs vanuit composietmaterialen en sportuitrusting laag is, is dat niet zonder risico vanwege de intrinsieke gevaarseigenschappen van CNT.

Inhalatie is voor nanomaterialen de meest zorgwekkende blootstellingsroute. De resultaten van de risicobeoordelingen laten (potentieel) risico zien na inhalatie van nanomaterialen in poederproducten en sprayproducten. Ook na orale opname van (nano) voedseladditieven als titaniumdioxide (TiO_2) en silica, en nano-uv-filters in zonnebrandmiddelen aangebracht op de lippen kan een potentieel risico niet uitgesloten worden. Huidblootstelling aan nanomaterialen vindt significant plaats via cosmetica, verf en depositie na sprayen. Het risico kan echter als laag worden gezien, omdat de meeste nanomaterialen geen lokale huideffecten veroorzaken. Daarnaast lijkt de absorptie van nanomaterialen door de huid verwaarloosbaar klein waardoor de nanomaterialen niet systemisch (in het lichaam) beschikbaar komen.

Voor drie scenario's uit dit onderzoek (verven met spuitbus, schuren van droge verf, en bewerken van cement) komen de blootstellingsniveaus hoger uit dan die van ultrafijne deeltjes uit andere bronnen (verkeer, kaarsen of koken). In vergelijking met de blootstelling van werkers is consumentenblootstelling aan nanomaterialen meestal laag en kort. De werkomgeving is echter vaak geventileerd en werkers gebruiken hoge kwaliteit van bescherming, terwijl hiervan bij consumentenblootstelling over het algemeen geen sprake is.

Het Deense onderzoek identificeert ten slotte een aantal belangrijke kennishiaten, zoals een incompleet overzicht van consumentenproducten met nanomaterialen, een gebrek aan informatie over de chemische identiteit (type) en karakterisering (vorm) van het nanomateriaal, en de gevaarseigenschappen van het materiaal. Daarnaast constateren de wetenschappers dat de blootstellingschatting vaak berust op blootstellingsmodellen die niet ontwikkeld zijn voor nanomaterialen.

RIVM/KIR overweging: De Deense onderzoekers doen geen harde uitspraken over risico's van specifieke nanomaterialen in consumentenproducten. Hun scenarioanalyse geeft wel aan waar de grootste zorgen liggen wat betreft nanomaterialen in consumentenproducten. Ook zetten ze consumentenblootstelling in perspectief door een vergelijking te maken met blootstelling voor de werkers en blootstelling aan andere deeltjes in de lucht. Verder laat het onderzoek mogelijke trends zien, en wordt een opsomming gegeven van (veelal bekende) kennishiaten, zoals het ontbreken van nanospecifieke blootstellingsmodellen voor consumenten. Het RIVM heeft onlangs het [ConsExpo nano](#) model ontwikkeld en hiermee is het nu mogelijk om de inhalatoire blootstelling aan

nanomaterialen uit consumentenproducten nauwkeuriger te schatten. Het model vult daarmee het kennishiaat uit de Deense studie in. ConsExpo nano is gebaseerd op het al bestaande spraymodel in ConsExpo om de blootstelling aan reguliere chemische stoffen na inademing van sprayproducten te kunnen schatten.



NanoCosmetics tool

Zowel voor handhavers, bij voorbeeld NVWA⁵, als fabrikanten is het belangrijk om te weten of het gebruik van nanomaterialen in cosmetica tot risico's voor de consument kan leiden. Uit een [inventarisatie](#) van het RIVM blijkt dat het mogelijk is een computermodel te ontwikkelen om mogelijke risico's van nanomaterialen in cosmetica te schatten. De uitkomst van deze risicobeoordeling geeft aan of, en zo ja, welke risicobeperkende maatregelen nodig zijn.

Nanomaterialen worden steeds meer gebruikt in consumentenartikelen, zoals cosmetica. Zo krijgen zonnebrandcrèmes door nanomaterialen een hogere uv-beschermingsfactor. Het RIVM heeft nu beschreven hoe NanoCosmetics Tool voor de risicobeoordeling van nanomaterialen in cosmetica eruit moet zien, welke onderdelen het moet bevatten en aan welke eisen het moet voldoen. Hierbij komen alle aspecten van een risicobeoordeling aan bod. De beschrijving bevat de karakterisering van de nanomaterialen, het vaststellen van de blootstelling van consumenten aan de nanomaterialen, de mogelijke schadelijkheid van de nanomaterialen, en de uiteindelijke risicobeoordeling.

De ontwikkeling van NanoCosmetics Tool is dus haalbaar, maar er blijven uitdagingen bestaan. Dit heeft vooral te maken met een gebrek aan realistische data. Als gegevens die nodig zijn voor de risicoschatting niet aanwezig zijn, worden ze in het computermodel vervangen door standaardwaarden om toch een uitkomst te krijgen. Om een veilig gebruik van het product te waarborgen zullen deze standaardwaarden over het algemeen een conservatief karakter hebben. De verwachting is dat data mede via 'grouping'⁶ en read across⁷ in de toekomst wel beschikbaar komen, waardoor een meer accurate risicobeoordeling mogelijk is.

RIVM/KIR overweging: Voor het nauwkeurig en geharmoniseerd uitvoeren van een risicobeoordeling van nanomaterialen in consumentenproducten is een gestandaardiseerde tool waardevol. Op dit moment wordt er in EU verband gewerkt aan de ontwikkeling van een algemene risicobeoordelingstool voor consumentenproducten (KP7 project [GUIDEnano](#)) Dit project, waar het RIVM ook een belangrijke rol in speelt, sluit echter cosmetica als productgroep uit vanwege de beschikbare Europese regelgeving voor nanomaterialen in cosmetica. De ontwikkeling van de NanoCosmetics tool blijft echter een nuttig instrument voor het uitvoeren van de regelgeving en is daarmee een belangrijke aanvulling op deze Europese onderzoeksactiviteiten. ConsExpo nano, het recent ontwikkelde blootstellingsmodel voor inhalatie aan nanomaterialen uit consumentenproducten, kan in de NanoCosmeticstool worden ingebouwd voor het bepalen van de inhalatoire blootstelling aan nanomaterialen uit cosmetica.

⁵ De Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit.

⁶ 'Grouping' is het proces van het samenbrengen van stoffen in een gezamenlijke groep wanneer ze structureel vergelijkbaar zijn met vergelijkbare fysisch-chemische, (eco)toxicologische en milieu gedragseigenschappen of die eenzelfde regulier patroon volgen.

⁷ 'Read-across' is de toepassing van het grouping concept om een kennislacune te vullen binnen een groep stoffen door data van hetzelfde eindpunt te gebruiken van een andere stof of andere stoffen.



Milieueffecten van nanodeeltjes

Een team van [onderzoekers](#) van de University of California heeft onlangs een inventarisatie gemaakt van de aquatische, acute, toxiciteitsdata die in de literatuur te vinden zijn. Deze data zijn vervolgens gebruikt voor het afleiden van zogenaamde soortgevoeligheidsverdelingen voor acht nanodeeltjes waaronder zilver, koper, zink en koolstofnanobuisjes. Deze soortgevoeligheidsverdeling is een statistische verdeling die de basis vormt voor het afleiden van concentratieniveaus die voldoende beschermend zijn voor het milieu (normaliter: 95 %-beschermingsniveau).

Zilverdeeltjes zijn het meest (acuut) toxisch⁸ voor waterorganismen. De concentratie waarbij 95% van de soorten beschermd is tegen acute effecten van nanodeeltjes, is 0,1 microgram per liter voor nanozilver. De waarden voor nanokoper en nanozink bedragen ongeveer 5 microgram per liter. Nanodeeltjes zoals aluminiumoxide, ceriumoxide, en titaniumoxide zijn minder toxisch: de kritische beschermingsniveaus liggen ruwweg rond 70 microgram per liter en hoger.

De auteurs wijzen nadrukkelijk op de onzekerheden in de berekende veilige concentratieniveaus (o.a. statistische onzekerheid): in sommige gevallen bedraagt de onzekerheid ongeveer een factor 100. Meer toxiciteitsgegevens zijn nodig om de onzekerheden in de risicoschattingen van nanodeeltjes te verminderen. Daarnaast geven zij aan dat het noodzakelijk is om meer aandacht te besteden aan een correcte karakterisering van zowel de nanodeeltjes in de testen als de omstandigheden waaronder de testen zijn uitgevoerd. Tenslotte concluderen de auteurs dat het voor nanodeeltjes die oplossen en daarbij metaalionen vormen (onder meer nanozilver, nanokoper en nanozink), mogelijk is om de veilige concentratieniveaus te berekenen op basis van de beschikbare toxiciteitsgegevens van de metaalionen. De achterliggende hypothese hierbij is dat in het algemeen de toxiciteit van metaalionen groter is dan de toxiciteit van nanodeeltjes van dezelfde chemische samenstelling. Deze hypothese behoeft nog verdere validatie.

RIVM/KIR overweging: De studie biedt een mooi overzicht van de mogelijkheden om voor nanodeeltjes de concentraties te berekenen waarbij 95 % van de soorten beschermd is tegen acute effecten van nanodeeltjes. Ook geeft de studie duidelijk aan waar de kennishiaten liggen. Een belangrijke conclusie is echter ook dat het relevant is om chronische toxiciteitsgegevens te verzamelen. Chronische blootstelling van organismen aan nanodeeltjes is minstens zo relevant als acute blootstelling, bijvoorbeeld als gevolg van de continue lozing naar oppervlaktewater van zilver nanodeeltjes uit textiel. Daarnaast wordt de optie aangekaart om de toxiciteit van oplosbare metallische nanodeeltjes te berekenen op basis van toxiciteitsgegevens van de overeenkomstige metaalion. Validatie van de hypothese dat de toxiciteit van metaalionen als een worst-case voor nanodeeltjes gezien kan worden, is noodzakelijk.

⁸ Hoe lager de veilige concentratieniveaus, hoe schadelijker de nanodeeltjes zijn. Er zijn minder schadelijke deeltjes nodig om een kritische grens te overschrijden.



Is ecologische risicobeoordeling een goede basis voor beleidsbeslissingen?

Deense auteurs concluderen dat er zulke grote onzekerheden zitten in de uitkomsten van een milieurisicobeoordeling voor stoffen en nanodeeltjes, dat deze niet geschikt zijn voor betrouwbare (beleidsmatige) beslissingen over risicomanagement. Hun filosofisch getinte analyse van de fundamenteën van de risicobeoordeling is gebaseerd op een tweetal case studies: de stof nonylfenol⁹ en nanodeeltjes.

Een risicobeoordeling is gebaseerd op de aanname dat het mogelijk is om een goede schatting te maken van zowel de gevaarseigenschappen van stoffen als de feitelijke blootstelling van organismen aan die stoffen in het milieu. De [Deense onderzoekers](#) beargumenteren dat de onzekerheden in deze schattingen zo groot zijn, dat de uiteindelijke uitspraak over een milieurisico voornamelijk steunt op onzekerheden. Beleidsmakers dienen zich in de ogen van de Deense auteurs dan ook goed bewust te zijn van het feit dat de uitkomsten van risicobeoordelingen daarmee geen goede basis zijn voor risicomanagement.

Ze stellen dat de gehanteerde onzekerheidsfactoren in de risicobeoordeling pragmatisch van aard zijn en niet wetenschappelijk onderbouwd. Dit is vooral van belang in geval van nanomaterialen aangezien er relatief weinig toxiciteitsgegevens voor nanodeeltjes beschikbaar zijn. Daarnaast wordt er onvoldoende rekening gehouden met mengseffecten (van nanomaterialen) en worden risico's (door gebrek aan data, zeker voor nanomaterialen) niet goed meegenomen in de risicobeoordeling. Ook ontbreekt veelal de milieurelevantie bij de toxiciteitstoetsen die worden ingezet voor het genereren van effectgegevens voor stoffen. De auteurs pleiten er dan ook voor om meer aandacht te besteden aan beoordelingen van chemische alternatieven. Er is dan sprake van (meer kwalitatief georiënteerde) risicobeoordelingen waarvan de resultaten direct met elkaar vergeleken mogen worden, terwijl ook direct aandacht aan vervanging besteed kan worden.

RIVM/KIR overweging: Het is nuttig als risicobeoordelaars en beleidsmakers bij tijd en wijle gewezen worden op de tekortkomingen van het huidige systeem van risicobeoordeling. In dit geval zijn er vraagtekens gezet bij het grote belang dat gehecht wordt aan de getalsmatige, absolute, uitkomst van een specifieke risicobeoordeling. De auteurs vinden dat, vanwege extra kennishiaten, dit nog sterker speelt voor nanodeeltjes dan voor 'conventionele' niet-nanomaterialen. De onderzoekers eindigen hun analyse met de conclusie dat 'transparantie' een sleutelaspect is in risicomanagement. Het betrekken van stakeholders en daarbij een maximale transparantie over wat wel en wat niet bekend is, zullen ervoor zorgen dat beleidsbeslissingen breed gedragen worden.

Wat de kritiek op de huidige milieurisicobeoordeling betreft geldt volgens het RIVM het spreekwoord: "Gooi geen oude schoenen weg voordat je nieuwe hebt". Erken de zwakheden en streef naar verbetering, maar realiseer dat de risicobeoordeling een cruciale plek heeft bij onder meer de registratie van stoffen en nanomaterialen (preventief beleid, bijvoorbeeld REACH). Daarnaast onderschrijft het RIVM, dat er meer is dan de (on)macht van het numerieke getal. 'Risk governance' biedt een aanpak om ook tal van andere, sociaaleconomische aspecten mee te nemen in de besluitvorming, zeker voor complexe dossiers en nieuwe technologieën als nanotechnologie.

⁹ Nonylfenol is een organische verbinding bestaande uit een fenol met een alkylketen (zie bv. [wikipedia](http://wikipedia.nl)).



Oppervlakte bruikbare parameter voor maken onderscheid nanomaterialen en niet-nanomaterialen

De [Europese Aanbeveling](#) voor een definitie van een nanomateriaal stelt dat in een nanomateriaal ten minste 50% van de deeltjes een dimensie kleiner dan 100 nm heeft. Op dit moment is er echter geen algemeen geaccepteerde betrouwbare en eenvoudige methode om de grootteverdeling van deeltjes in een materiaal te bepalen ([OECD](#)). De aanbeveling oppert dat het specifieke oppervlakte per volume materiaal (VSSA¹⁰) als alternatief mogelijk is om vast te stellen of een materiaal een nanomateriaal is. Een materiaal voldoet aan de definitie van een nanomateriaal als het een VSSA heeft groter dan $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$. Een VSSA groter dan $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ wijst erop dat meer dan 50% van de deeltjes kleiner is dan 100 nm. In haar [aanbevelingen voor aanpassing](#) van de definitie geeft het JRC¹¹ aan dat het voordelen heeft om het VSSA te gebruiken voor het uitsluiten dat een materiaal een nanomateriaal is. Het voordeel hiervan is dat het VSSA met een snelle, eenvoudige en relatief goedkope techniek te bepalen is. Voor industrie is het van belang om snel vast te kunnen stellen dat iets *geen* nanomateriaal is, omdat zij dan een risicobeoordeling kunnen uitvoeren volgens de ‘conventionele’ methoden voor niet-nanomaterialen. Voor nanomaterialen zijn vaak meer gegevens nodig om een risico vast te stellen. Dit brengt extra tijd, kosten en inzet van proefdieren met zich mee.

In een recent [wetenschappelijk artikel](#) werkt de Belgische onderzoeker Lecloux deze VSSA-optie verder uit. De grens van $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ komt overeen met het VSSA van ronde bolletjes met een doorsnede van 100 nm. In het artikel wordt onderzocht in hoeverre aanpassing nodig is voor deze grens voor deeltjes met een andere vorm namelijk kubusvormig, vezels, dunne laag/velvormig, vierzijdige, kegelachtige, piramideachtige, en achthoekige vormen. Lecloux concludeert dat het VSSA een goede parameter is om uit te sluiten dat een materiaal een nanomateriaal is. Wel moet aan een aantal voorwaarden worden voldaan. Ten eerste moet de grenswaarde aangepast worden aan de vorm van het deeltje. De onderzoeker stelt grenzen voor variërend van $20 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ voor velvormige materialen tot $164 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ voor piramidevormige materialen. Ten tweede is het VSSA-concept alleen bruikbaar als de grootteverdeling van de deeltjes ééntoppig¹² is. Daarnaast concludeert de auteur dat het gebruik van het VSSA kan leiden tot overbescherming. Ook al ligt het VSSA boven de grenswaarden dan is het nog steeds mogelijk dat het geen nanomateriaal is. De definitieve bepaling vraagt dan om een meer gedetailleerde bestudering van de grootte van de deeltjes. Wanneer het VSSA onder de grenswaarden ligt, staat de conclusie echter vast dat het geen nanomateriaal betreft.

RIVM/KIR overweging: Het VSSA lijkt een bruikbare parameter om vast te stellen dat iets geen nanomateriaal is. Deze methode komt tegemoet aan de behoefte van bedrijven om dit op een snelle, eenvoudige en relatief goedkope manier uit te sluiten. De risicobeoordeling kan dan worden uitgevoerd volgens de vaak minder gecompliceerde en daardoor goedkopere ‘conventionele’ methoden voor niet-nanomaterialen (waar vaak ook al meer gegevens voor beschikbaar zijn). Daarnaast hoeft ook niet aan andere verplichtingen zoals etikettering voldaan te worden. Een beperking van de methode is dat deze vooralsnog alleen toepasbaar is op poeders. Er loopt wel onderzoek om ook van deeltjes in een vloeistof de VSSA te kunnen bepalen.

¹⁰ Volume Specific Surface Area.

¹¹ [EU Joint Research Center](#).

¹² Een tweetoppige verdeling is vaak het gevolg van nanomaterialen die deels geaggregeerd zijn, waardoor de deeltjesgrootteverdeling een ‘piek’ vertoont bij de grootte van de primaire deeltjes en een tweede ‘piek’ (en eventueel nog meerdere pieken) bij de gemiddelde grootte van de aggregaten.



Emissie van nanodeeltjes uit laserprinters en mogelijke gezondheidseffecten

Laserprinters worden veel gebruikt op kantoor en thuis en de verkoop liet een exponentiële toename zien in de afgelopen jaren. Door het op steeds grotere schaal bewust toevoegen van functionele nanodeeltjes in toners en papier komen er vragen en zorgen over het mogelijk vrijkomen van deze nanodeeltjes tijdens het printen. Een recent Amerikaans [laboratoriumonderzoek](#) concludeert dat nanodeeltjes uit laserprinters schade kunnen toebrengen aan longcellen.

De onderzoekers testten elf verschillende commercieel verkrijgbare laserprinters. Zij bepaalden zowel het aantal als het type deeltjes die aanwezig waren in de binnenlucht tijdens het printen. Van deze deeltjes werd ook de mate van schadelijkheid voor gekweekte longcellen onderzocht. Daarnaast analyseerden de wetenschappers de toners zelf op de aanwezigheid van nanodeeltjes.

Alle toners bleken nanodeeltjes van siliciumdioxide te bevatten en ook troffen de onderzoekers in een aantal toners nanodeeltjes van ceriumdioxide, aluminiumoxide, titaniumdioxide, zinkoxide en ijzer(III)oxide aan. Alle geteste printers bleken nanodeeltjes uit te stoten tijdens het printen, maar de hoeveelheid en samenstelling wisselden per printer. De piekconcentraties varieerden van een paar duizend tot meer dan één miljoen deeltjes per milliliter, met een gemiddelde deeltjesgrootte tussen de 49 en 208 nanometer. Ter vergelijking, in een gemiddeld stedelijk binnenmilieu ligt de concentratie deeltjes tussen de 2.000 – 10.000 deeltjes per milliliter. Chemische analyse bevestigde dat er nanodeeltjes vanuit de toners in de lucht terecht kwamen tijdens het printen. Maar ook vanuit het papier zelf kwamen nanodeeltjes vrij tijdens het printen. Het ging dan om deeltjes van aluminiumoxide, titaniumdioxide en siliciumdioxide. Dit zijn stoffen die gebruikt worden om het papier wit te maken. Daarnaast werden tijdens het printen ook vluchtige organische stoffen (VOS) gemeten.

In de studie werden drie verschillende typen menselijke cellen (epitheelcellen, macrofagen en lymfocyten¹³) blootgesteld aan verschillende doseringen van de nanodeeltjes. De wetenschappers keken naar schade aan de cellen zelf en aan hun DNA, en naar signaalstoffen voor ontstekingsreacties. De nanodeeltjes hadden een schadelijk effect op alle geteste cellen, maar vooral op de macrofagen. De auteurs verklaren dit door het feit dat macrofagen de functie hebben om lichaamsvreemd materiaal ‘op te ruimen’, en er dus intensief mee in contact zijn. De nanodeeltjes veroorzaakten schade aan het membraan van de cellen. Daarnaast zorgde de blootstelling aan de nanodeeltjes voor een verhoogde productie van vrije radicalen en signaalstoffen voor ontstekingsreactie. Vrije radicalen kunnen aan cellen binden waarbij een chemische reactie plaatsvindt en cellen het risico lopen op onherstelbare schade. De cellen gaan dan dood en er vormt zich littekenweefsel.

[Enige tijd geleden](#) verscheen ook al onderzoek onder een groep vrijwilligers die gedurende een werkdag in een Amerikaanse copy-shop verbleven. De door de printers uitgestoten deeltjes werden daarin in verband gebracht met ontstekingsreacties in de longen. Bij deze kortdurende, éénmalige blootstelling waren deze effecten na een dag weer verdwenen, maar de mogelijke gevolgen van langdurige blootstelling konden met deze studie-opzet niet worden onderzocht.

RIVM/KIR overweging: Dat laserprinters nanodeeltjes deeltjes uitstoten was al langer bekend. Deze nieuwe publicatie legt het verband tussen de aanwezigheid van functionele nanodeeltjes in toners en papier en de daadwerkelijke uitstoot van diezelfde nanodeeltjes tijdens het printen. De hoeveelheden nanodeeltjes in de celtesten, staan model voor een kortdurende piekblootstelling. Effecten van langdurige, herhaalde blootstelling, zoals in de arbeidssituatie, zijn nog niet onderzocht. Een belangrijk kanttekening bij bovenstaande studies is dat niet zeker is of de waargenomen effecten nu worden veroorzaakt door de functionele nanodeeltjes in de toner en het papier of door andere stoffen, zoals vluchtige organische stoffen of ozon. Een pluspunt is dat de celexperimenten zijn uitgevoerd met

¹³ Epitheelcellen zijn cellen in de wanden van de longen. Macrofagen en lymfocyten zijn cellen van het immuunsysteem.

de deeltjes die daadwerkelijk vrijkwamen tijdens het printen, in plaats van met zuivere nanodeeltjes uit de productiefase. De grote verschillen in uitstoot van nanodeeltjes tussen de printers betekent dat aan de kant van de producent nog winst te behalen valt als het gaat om verminderen van de blootstelling.



Alternatieve methoden voor meten longtoxiciteit van nanodeeltjes

In de longen vindt uitwisseling plaats van zuurstof en koolzuurgas tussen de buitenlucht en het lichaam. Met het inademen van lucht kunnen ook tal van andere stoffen in de longen terecht komen, zoals nanomaterialen die vrijkomen tijdens het productieproces of bij luchtverontreiniging. Hierdoor kunnen er ongewenste effecten (toxiciteit) ontstaan.

Het bepalen van de schadelijkheid van een stof of nanomateriaal wordt vaak via dierstudies gedaan. Vanwege ethische, maatschappelijke en economische redenen zijn onderzoekers hard op zoek naar alternatieve testmethoden. Hoewel de complexiteit van de longen niet eenvoudig is na te bootsen in het laboratorium, zijn de afgelopen jaren veel longmodellen ontwikkeld. Deze maken gebruik van gekweekte longcellen. Hiermee beoogt men de long-bloedbarrière na te bootsen om zo de mogelijke schadelijkheid van nanomaterialen te testen. Wetenschappers werken voortdurend aan het verbeteren van deze modellen.

De long-bloedbarrière bestaat uit twee lagen cellen: epitheelcellen die in contact staan met de lucht en endotheelcellen die de kleine bloedvaten in de longen vormen. De epitheelcellen zijn bovendien nog eens bedekt met een dun laagje vloeistof, het zogenaamde surfactant¹⁴. Veel modellen lijken steeds beter op de menselijke long door longepitheelcellen aan de lucht te kweken, waardoor deze zelf surfactant gaan produceren. Eerder vond de kweek van de cellen plaats in vloeistof.

Tijdens ademhaling worden de longen uitgerekt, maar de meeste longmodellen zijn nog statisch. Er is geen beweging van de cellen die de long-bloedbarrière vormen. Deze typische rek- en strekbeweging is in de longen nagebootst ([Huh en collega's](#), [Schürch en collega's](#)). De onderzoekers [Schürch en collega's](#) hebben een 'captive bubble surfactometer' ontwikkeld die de oppervlaktespanning van surfactant kan veranderen om zo ademhaling na te bootsen. Zij hebben goud-nanodeeltjes (4 – 6 nanometer) aan surfactant toegevoegd en dit over longcellen verspreid waarbij zowel statische en dynamische omstandigheden werden gecreëerd. De opname van goud-nanodeeltjes in longepitheelcellen was hoger onder dynamische omstandigheden dan onder statische omstandigheden. Dit is een belangrijke stap richting een representatief alternatief voor proefdiermodellen en geeft tevens aan dat de ademhaling zelf van grote invloed kan zijn op de opname van nanomaterialen.

Een ander punt van aandacht is de kweekmethode van de cellen die worden gebruikt in longmodellen. Vaak worden cellen gekweekt op poreuze kunstmatige filters (membranen) van ongeveer 10 micrometer dik, terwijl de gehele long-bloedbarrière in het menselijk lichaam slechts 1,6 micrometer dik is. [Horváth en collega's](#) hebben hiervoor een oplossing gevonden door de cellen via 3D-printing te verwerken. Dit longmodel bestaat uit een laag endotheelcellen en een laag epitheelcellen met daartussen een dunne laag gel. Hierdoor is de long-bloedbarrière vele malen dunner en flexibeler dan wanneer deze gekweekt wordt op veel gebruikte filters. Ook met deze techniek is een belangrijke stap gezet richting een goed model om de (werking van de) longen van mensen in het laboratorium na te bootsen. Door het gebruik van 3D-printing zal er waarschijnlijk ook minder variatie tussen de testresultaten zijn, omdat de modellen voor elke test identiek zullen zijn.

RIVM/KIR overweging: Voor de risicobeoordeling van nanomaterialen is er behoefte aan een reproduceerbaar longmodel dat voorspellend is voor effecten in de mens. De afgelopen jaren zijn er veel ontwikkelingen op het gebied van longmodellen, gebaseerd op gekweekte longcellen, om het aantal dierproeven te verminderen. Een belangrijke ontwikkeling is het kweken en blootstellen van longcellen met direct contact met de (test) lucht in plaats van cellen te kweken onder een dikke vloeistoflaag. Verder wordt ook de long-bloedbarrière realistischer nagebootst. Bovenstaande studies laten zien dat de modellen nog verder geoptimaliseerd kunnen worden door mechanische rek toe te

¹⁴ Surfactant is een laag vloeistof op longepitheelcellen die bestaat uit eiwitten en vetzuren waardoor de oppervlaktespanning verlaagd wordt en ademen makkelijker wordt. Bovendien bevat het stoffen die beschermend werken tegen schadelijke stoffen zoals deeltjes of gassen.

passen en door cellen in 3D te printen. Beide technieken hebben als resultaat dat de longmodellen beter op de menselijke situatie lijken. Echter, deze techniek is nog niet vergeleken met resultaten uit dierstudies of met effecten in de mens zelf. Op dit moment is dus nog niet aan te geven of de meest recente modellen een goede voorspellende waarde hebben voor de effecten van nanomaterialen na inademing. Hoewel dus veelbelovend vergt het nog wel enig systematisch onderzoek om de meerwaarde vast te stellen.



Zorgen om gezondheidsrisico's door blootstelling aan koolstofnanobuisjes terecht?

In de wetenschappelijke literatuur verschijnen vele onderzoeken naar de nadelige gezondheidseffecten van koolstofnanobuisjes (CNTs). De buisjes worden aan composietmateriaal toegevoegd om, bijvoorbeeld, het geheel sterker, meer lichtgewicht of meer geleidend te maken. Door onder meer bewerken of slijtage van deze materialen kunnen nanodeeltjes vrijkomen waardoor blootstelling van mens en milieu aan CNTs kan plaatsvinden. De vorm (naaldvormig) en de slechte biologische afbreekbaarheid maakt dat alertheid over nadelige effecten gegrond is. Recent zijn er twee onderzoeken gepubliceerd die veel aandacht in de media hebben gekregen.

Zwitsers onderzoek laat zien dat bij het schuren van CNT-houdend materiaal, zoals kunststof autobumpers, stof vrijkomt wat vervolgens de longblaasjes kan bereiken. Deels staken de CNTs uit het materiaal en slechts 0,04% bestond uit vrije CNTs. De onderzoekers hebben vastgesteld dat de schadelijkheid van inhaalbare stof van materiaal niet afhangt van de aanwezigheid van CNTs in het materiaal. Alleen vrij voorkomende CNTs geven schade bij gekweekte cellen.

RIVM/KIR overweging: De omstandigheden waaronder de CNTs zijn getest zijn discutabel. Ten eerste zijn alleen deeltjes < 1 micrometer¹⁵ getest, terwijl in principe ook inademing mogelijk is van grotere deeltjes (tot ruwweg 10 micrometer). Tevens is gebruik gemaakt van een soort zeep om de te testen deeltjes in de vloeistof te krijgen waaraan de cellen worden blootgesteld. Dit is een zeer kunstmatige methode die de status van de cellen negatief beïnvloedt (bv. lekkage). Dit onderzoek geeft daarom geen uitsluitsel over de gezondheidsrisico's na inademing van (slijtage)stof afkomstig van materiaal met en zonder CNTs.

Afgelopen najaar bracht New Scientist een nieuwsbericht dat er CNTs gevonden zijn in de longen van astmatische kinderen uit Parijs. "Alle 64 kinderen hadden CNTs in de longen". Volgens de onderzoekers zagen ze bij 5 van de 64 kinderen CNTs in de cellen die zorgen voor het verwijderen van lichaamsvreemde stoffen uit de long. Het bericht werd in diverse kranten overgenomen. De aangetroffen structuren in longcellen van de kinderen komen overeen met de structuren van CNTs, maar ook met die van dieselmotoruitstoot. Er is al veel vaker gekeken naar de aanwezigheid van deeltjes in de longen van mensen in relatie tot blootstelling aan luchtverontreiniging. Nooit eerder is gerapporteerd dat CNTs of CNT-achtige structuren in de longen aanwezig zijn. Volgens de auteurs is de verklaring dat ze een nieuwe microscopische techniek hebben gebruikt om CNTs van celstructuren te kunnen onderscheiden.

RIVM/KIR overweging: Het RIVM heeft een aantal internationale experts op het gebied van CNTs geraadpleegd over deze studie. Hun conclusie is dat het nog maar de vraag is of de Franse onderzoekers daadwerkelijk CNTs aantonen. Het is opmerkelijk dat vele andere studies die naar stofdeeltjes in de longen hebben gekeken, dit nooit eerder hebben getoond. De elektronenmicroscopie (EM) die is toegepast had een hoge resolutie, maar de beelden in het artikel zijn van een lage kwaliteit waardoor de deeltjes niet goed te identificeren zijn. Volgens diverse internationale experts is sprake van een artefact of in ieder geval een verkeerde interpretatie van wat men ziet in de EM-beelden. Ervaren Japanse collega's melden dat er CNT-achtige structuren kunnen ontstaan bij verbrandingsprocessen met te weinig zuurstof, wat een gevolg kan zijn van een specifieke motorinstelling bedoeld om de CO₂-emissies te verlagen. Aan de hand van de microscopiebeelden is er twijfel bij de Japanners of de structuren inderdaad CNTs zijn. Volgens hen is het waarschijnlijker dat het gaat om zogenaamde "carbon horns", bestaande uit een enkelvoudige buis met een kegel vorm. Gegevens over de toxiciteit van deze structuren ontbreken op dit moment.

¹⁵ Het gaat hier om de zogenaamde aerodynamische diameter (AD). De werkelijk afmetingen kunnen hiervan sterk afwijken maar de AD bepaald waar de deeltjes in de luchtwegen en longen terecht komen.

Of hier nu wel of geen blootstelling is aan CNTs die lijken op bewust gesynthetiseerde koolstofnanobuisjes, er lijkt geen aanleiding tot ongerustheid. De korte afmeting (de exacte afmeting wordt niet genoemd) van de structuren zal geen (aanhoudende) ontstekingsreacties of asbest gerelateerde effecten veroorzaken. Al met al lijkt dit dus een redelijk overtrokken bericht van onderzoekers. Het gebrek aan ervaring met het karakteriseren van deeltjes die in de lucht voorkomen, of dat nu deeltjes afkomstig van dieselmotoren zijn of vanuit de industrie, speelt hierbij ongetwijfeld een rol. De impact van dit soort berichten is groot, daarom is grote zorgvuldigheid geboden.



Geharmoniseerde protocollen voor dispersies van nanomaterialen

Voor onderzoek naar schadelijke effecten van nanomaterialen is het vaak nodig om de nanodeeltjes in vloeibare vorm toe te dienen aan, bijvoorbeeld, celkweken of proefdieren. Voor slecht oplosbare (nano)materialen wordt hiertoe een dispersie gemaakt¹⁶. Een bekend probleem bij dispersies van nanodeeltjes is dat de deeltjes na het dispergeren weer gaan samenklonteren. De blootstelling van de cellen of proefdieren vindt dan plaats aan (gedeeltelijk) samengeklonterde nanodeeltjes in plaats van aan de originele (primaire) nanodeeltjes. Bovendien bestaat het risico dat de samengeklonterde deeltjes zich ongelijk verdelen over de vloeistof. De deeltjes kunnen, bijvoorbeeld, neerslaan in de testdispersie wat kan leiden tot inconsistentie in de hoeveelheid van blootstelling. Variatie in de kwaliteit van de dispersie veroorzaakt daardoor ongewenste verschillen in de testresultaten. Dit maakt het vergelijken van gegevens uit verschillende testen lastig. Het vergelijken van gegevens uit verschillende testen is vaak juist nodig voor het uitvoeren van een risicobeoordeling.

Kleine variaties in de manier waarop onderzoekers een dispersie maken kunnen aanzienlijke gevolgen hebben voor de kwaliteit van deze dispersie. Om die reden is harmonisatie van protocollen voor het maken van dispersies zeer gewenst om zo de vergelijkbaarheid tussen verschillende testen te vergroten. Een [groep Europese onderzoekers](#) heeft nu een aantal dispersieprotocollen, die gebruikt zijn in recente internationale onderzoeksprogramma's, onder de loep genomen. Zij keken naar welke factoren tijdens het maken van de dispersies de kwaliteit van de dispersie beïnvloeden en hoe men deze factoren het beste kan controleren. Vervolgens presenteren de auteurs een trapsgewijze aanpak voor het ontwikkelen van een dispersieprotocol waarbij elk van deze factoren aandacht krijgt. Hierbij komen achtereenvolgens het vaststellen van de gewenste concentratie, de keuze voor het dispersiemiddel, de methode van dispergeren (bijvoorbeeld, mechanisch of met gebruik van ultrasone geluidsgolven) en het eventueel toevoegen van een disperseermiddel (een chemische stof die het dispergeren bevordert) aan bod. De trapsgewijze aanpak zou moeten leiden tot meer geharmoniseerde, kwalitatief goede protocollen.

RIVM/KIR overweging: Het belang van geharmoniseerde protocollen voor het uitvoeren van testen, vooral die testen die nodig zijn voor beoordelingen in het kader van regelgeving, wordt wereldwijd onderkend. Het uitvoeren van toxiciteitstesten met vrije nanodeeltjes is niet altijd representatief voor de werkelijke blootstelling, omdat veel nanodeeltjes de eigenschap hebben snel samen te klonteren. Dispersies, waarin de nanodeeltjes meestal (deels) zijn samengeklonterd, worden daarom gebruikt als een realistisch 'worst-case scenario'. Organisaties als [OECD](#) en [ISO](#) publiceren gestandaardiseerde testrichtlijnen en standaardprotocollen voor het uitvoeren van onder meer toxiciteitstesten. Het is een uitdaging om een goede balans te vinden tussen een generiek protocol en vereisten die specifiek zijn voor een bepaald (type) nanomateriaal, iets wat door de auteurs van dit artikel ook benadrukt wordt. Waarschijnlijk is het niet mogelijk om tot één geharmoniseerd protocol te komen voor het dispergeren van alle nanomaterialen. Het overzichtsartikel beschrijft echter wel hoe afzonderlijke protocollen toch samenhangend kunnen zijn en daarmee de variatie tussen testresultaten van verschillende laboratoria kunnen verkleinen. Door de getrapte aanpak te volgen, wordt de kans dat cruciale bijeffecten over het hoofd worden gezien in een dispersieprotocol sterk verkleind.

De OECD publiceerde recent de resultaten van een speciaal [onderzoeksprogramma](#) dat de toepasbaarheid van de OECD-testrichtlijnen op nanomaterialen evalueert. De trapsgewijze aanpak voor dispersieprotocollen vormt hierbij een nuttig hulpmiddel. Daarnaast kan deze publicatie een nuttige informatiebron zijn voor grote internationale onderzoeksprojecten, waarbinnen vaak wordt

¹⁶ Een dispersie is een mengsel waarbij een stof fijn verdeeld is in een andere stof (wikipedia.nl). Het verschil tussen een dispersie en een oplossing is dat een oplossing een homogeen mengsel is, waarbij elk molecuul van de opgeloste stof omringd is door het oplosmiddel. In een dispersie is dat niet het geval.

gestreefd naar harmonisatie van protocollen. Een voorbeeld hiervan is de [checklist](#) met aandachtspunten voor het uitvoeren van toxicologische studies van het [EU NanoSafetyCluster](#).