



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

# KIR-nano Signaleringsbrief

Jaargang 6, Nummer 3 / december 2015

## Redactioneel



### Redactioneel

Vele studies, ook die naar de effecten van nanodeeltjes, eindigen met de wens tot nader onderzoek. Onderzoekers maken de balans op en concluderen dan dat er nog talloze kennishiaten zijn. Voor harde uitspraken over risico's met minder onzekerheden is meer nodig, zo stellen zij. Het is onmogelijk om 'deze lijn' in algemene zin te beoordelen. Wel maakt de nano-wetenschap nu soms even bewust pas op de plaats. U leest hierover in deze signaleringsbrief. Laten we eens gezamenlijk gaan kijken wat er de afgelopen jaren allemaal aan resultaten is geboekt. Orden die mondiale zee aan informatie, zodat deze voor anderen bruikbaar is, en maak de gegevens daarna openbaar. Het antwoord op uw onderzoeksvraag ligt wellicht elders al op de plank.

## Algemeen



### eNanoMapper: harmonisatie van databases

De grote hoeveelheid onderzoeksgegevens uit diverse Europese nano-projecten is slecht of niet doorzoekbaar. Daarmee dreigt veel waardevolle informatie niet te worden gebruikt. Eind september 2015 is 'eNanoMapper' gestart om tot harmonisatie van data-opslag te komen. [Lees meer](#)

### Groeiende kwesties in een kleine wereld - nanomateriaalregisters in de EU

Een frisse blik vanuit een internationaal advocatenkantoor maakt overduidelijk hoe ingewikkeld de huidige registratie van nanomaterialen is in Europa. Het benadrukt de behoefte aan één, geharmoniseerd EU-register. [Lees meer](#)

## Arbo



### OESO stappenplan voor inventariseren blootstelling aan nanomaterialen op werkplek

De Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) publiceerde een stappenplan voor het inventariseren van de blootstelling aan nanodeeltjes in de lucht op de werkplek. Het plan moedigt arbeidshygiënisten aan om praktijkervaringen te delen. Dit is cruciaal voor een optimale bescherming op de werkvloer. [Lees meer](#)

KIR-nano is het Kennis- en Informatiepunt over Risico's van nanotechnologie. Meer informatie is beschikbaar op [www.rivm.nl/nanotechnologie](http://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).

## Blootstelling aan nanodeeltjes in Nederlandse en Amerikaanse bedrijven

Twee onderzoeken, één in Nederland en één in Amerika, richtten zich op de blootstelling van werknemers aan koolstofnanobuisjes en andere nanomaterialen. De deeltjes blijken vooral in samengeklonterde vorm aanwezig in lucht wat invloed heeft op de blootstelling in de longen. [Lees meer](#)

## Medische toepassingen



## Recente successen van Nederlandse ontwikkelaars nanogeneesmiddelen

Inzet van nanotechnologie bij de ontwikkeling van geneesmiddelen leidt tot een betere behandeling met minder bijwerkingen voor de patiënt. Nederlandse bedrijven zijn succesvol bij onderzoek en ontwikkeling van nanogeneesmiddelen. [Lees meer](#)

## Consument en voeding



## Nanodeeltjes in drinkwater: een risico voor de toekomst?

Engelse onderzoekers keken naar de mogelijke verontreiniging van drinkwater door nanodeeltjes uit consumentenproducten. Titaniumdioxide en zilver springen het meest in het oog, maar betrouwbare uitspraken over risico's zijn nog een stap te ver. [Lees meer](#)

## Modelleren van consumentenblootstelling aan nanomaterialen uit sprayproducten

De aanwezigheid van nanomaterialen in sprayproducten roept vragen op over mogelijke gezondheidsschade. Het RIVM ontwikkelde het model ConsExpo nano om de blootstelling van consumenten aan nanomaterialen uit deze producten te schatten. [Lees meer](#)

## Milieu



## Invloed van plastic nanodeeltjes op gedrag van vissen

Scandinavisch onderzoek maakt duidelijk dat nanoplastic deeltjes tot nadelige effecten kunnen leiden in het ecosysteem. Kleine veranderingen in het zwem- en samscholingsgedrag bij vissen kunnen van grote invloed zijn. [Lees meer](#)

## Indirecte effecten van nanodeeltjes

Wetenschappers stelden zee-egels bloot aan nanodeeltjes van zinkoxide en koperoxide. De nanodeeltjes zelf leidden niet tot waarneembare effecten bij de dieren, maar ze werden *indirect* wel gevoeliger voor andere verontreinigende stoffen. [Lees meer](#)

## Biociden



## Nanozilver als biocide

De Amerikaanse Environmental Protection Agency (EPA) verleende onlangs een voorwaardelijke registratie aan een desinfecterend product op basis van nanozilver. Non-gouvernementele organisaties daagden de EPA voor de rechter. Zij stellen dat belangrijke gegevens nog ontbreken, waardoor risico's niet zijn uit te sluiten. [Lees meer](#)

## Regelgeving



### **OESO publiceert grote hoeveelheid data over nanomaterialen**

De Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling (OESO) geeft ruwe data vrij uit de diverse testprogramma's met verschillende nanomaterialen. De informatiestroom geeft onder meer inzicht in de eigenschappen van de materialen en de bruikbaarheid van de gestandaardiseerde OESO-testrichtlijnen. [\*Lees meer\*](#)

## Gezondheid



### **Mogelijk nadelige effecten van geïnhaleerde nanomaterialen op de zwangerschap**

Dierstudies laten zien dat inhalatoire blootstelling aan synthetische nanomaterialen van invloed kan zijn op de zwangerschap. Een groep van internationale toponderzoekers stipt het onderwerp aan, maar wijst ook op de kennishiaten. [\*Lees meer\*](#)

### **Kennis van schade-mechanisme onderbouwt risicobeoordeling koolstofnanobuisjes**

Koolstofnanobuisjes (CNTs) vinden een weg in vele industriële en commerciële toepassingen. Kennis van het mechanisme waarmee de diverse soorten CNTs schade veroorzaken draagt bij aan een betrouwbare risicobeoordeling. [\*Lees meer\*](#)





## Groeiende kwesties in een kleine wereld – nanomateriaalregisters in de EU

Een aantal Europese landen heeft nationale databanken opgezet om consumentenproducten met nanomaterialen te registreren. Een groot internationaal advocatenkantoor, Squire Patton Boggs, gaf onlangs zijn [visie](#) op de verschillen in registratie van nanomaterialen in de Europese Unie en tot welke problemen deze ‘eilandjespolitiek’ leidt.

Er bestaan verschillende nationale initiatieven voor de registratie van nanomaterialen in consumentenproducten. Frankrijk was het eerste land dat een wettelijk register heeft afgedwongen (2013), gevolgd door Denemarken (2014) en België (2016). In Tabel 1 zijn deze registers kort samengevat. Een voordeel van deze registers is dat ze een indruk geven van het totaal aantal toepassingen van nanomaterialen in consumentenproducten.

Tabel 1: Overzicht van overlap in en verschillen tussen drie nationale registratiesystemen

Parameter	Frankrijk	Denemarken	België
<b>Wanneer moet een nanomateriaal worden aangemeld?</b>	nadat het op de markt komt	nadat het op de markt komt	voordat het op de markt komt / als het al op de markt is na in werking treden van de wetgeving
<b>Focus per product</b>	stof op nanoschaal, bewust als zodanig geproduceerd, als onderdeel van een mengsel of in artikelen (bij vrijkomen)	mengsels en artikelen die nanomaterialen bevatten (natuurlijk, onbedoeld of bewust geproduceerd) en bedoeld zijn voor verkoop aan de consument	bewust geproduceerde nanodeeltjes als zodanig of als onderdeel van een mengsel mengsels (voor 1 januari 2017) artikelen (nog niet)
	fullerenen, grafeenvlokken en enkelwandige koolstofnanobuisjes met een externe afmeting kleiner dan 1 nanometer	fullerenen, grafeenvlokken en enkelwandige koolstofnanobuisjes met een externe afmeting kleiner dan 1 nanometer	fullerenen, grafeenvlokken en enkelwandige koolstofnanobuisjes met een externe afmeting kleiner dan 1 nanometer
<b>Productie</b>	ja	ja, als distributie naar consument	ja
<b>Import</b>	ja	ja, als distributie naar consument	ja
<b>Distributie onder professionals</b>	ja	nee	ja
<b>Distributie naar consument</b>	nee	nee	nee
<b>Aanmeldingslimiet</b>	100 gram/jaar	geen limiet	100 gram/jaar
<b>Straffen</b>	boete tot €3000 dagelijkse boete van €300	boetes (ongedefinieerd)	8 dagen tot 1 jaar cel €312 tot €720.000 boete

De Europese Commissie beraadt zich nog over een harmonisatie van deze registers in één Europees register. Zonder geharmoniseerd Europees systeem is registratie voor industrie, zowel voor importeurs als exporteurs, heel lastig in praktijk te brengen, zeker als de verplichtingen voor elk land anders zijn. Het wereldwijd opererende advocatenkantoor Squire Patton Boggs zoomde in op deze problematiek in het artikel *“Growing issues in a miniature world: nanomaterials registers in the European Union”*. De knelpunten komen duidelijk naar voren in onderstaande voorbeelden.

Voorbeeld 1: Bedrijf A produceert nanomaterialen in Amerika. Bedrijf B is gelokaliseerd in België en koopt de nanomaterialen (>100 g) in van bedrijf A en gebruikt ze in de productie van een eindproduct dat in de gehele EU wordt verkocht, inclusief aan Frans Bedrijf C en Deens bedrijf D. Bedrijf B moet de nanomaterialen in België registreren als een importeur. Dit geldt ook als bedrijf B een dochterbedrijf is van bedrijf A. Het Franse bedrijf C moet de nanomaterialen registreren in Frankrijk als een distributeur en het Deense bedrijf D moet het eindproduct als importeur registreren, maar alleen als het een consumentenproduct is.

Voorbeeld 2: Bedrijf D produceert nanomaterialen en verwerkt ze in hun eigen producten in Amerika. Deze eindproducten gaan naar de EU markt, inclusief Frankrijk, België en Denemarken. De Belgische importeur hoeft op dit moment de nanomaterialen niet te registreren, omdat ze in artikelen verwerkt zijn. De Franse importeur moet de nanomaterialen wel registreren, en de Deense importeur hoeft de nanomaterialen alleen te registreren als de producten bedoeld zijn voor gebruik door consumenten.

Voorbeeld 3: Bedrijf M produceert in Japan artikelen voor consumenten die van nature nanomaterialen bevatten. Deze artikelen hoeven niet te worden geregistreerd als ze naar Frankrijk of België geïmporteerd worden. Ze moeten wel in Denemarken worden geregistreerd, omdat Denemarken ook natuurlijk nanomaterialen meeneemt.

RIVM/KIR overweging: Deze frisse blik vanuit de advocatenwereld toont overduidelijk hoe ingewikkeld en onlogisch de huidige situatie is rond de registratie van nanomaterialen in Europa. Het benadrukt eens te meer de behoefte aan één, geharmoniseerd EU-register waarin de ogenschijnlijk kleine verschillen tussen de verschillende nationale registers teniet worden gedaan. De huidige ‘eilandjespolitiek’ belemmert niet alleen de verbetering van de risicobeheersing van nanomaterialen, maar ook innovaties en concurrentieposities. Niettemin kunnen ook andere mogelijkheden worden onderzocht om transparantie voor de burger en traceerbaarheid van het nanomateriaal in de productieketen te vergroten ([Wijnhoven & Noorlander, 2013](#)).



## OESO stappenplan voor inventariseren van blootstelling aan nanomaterialen op werkplek

De Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling ([OESO](#)) heeft een [stappenplan](#) gepubliceerd voor het inventariseren van de blootstelling aan nanodeeltjes via de lucht op de werkplek. Het stappenplan is gebaseerd op verschillende internationale meetstrategieën, vanuit zowel officiële handleidingen van overheidsorganisaties, zoals het Amerikaanse [NIOSH](#), als strategieën uit de wetenschappelijke literatuur. De OESO beschrijft de overeenkomsten en verschillen tussen deze strategieën met als doel tot een geharmoniseerde aanpak te komen. Deze aanpak omvat drie stappen:

- 1) het verzamelen van informatie, zonder dat er metingen worden gedaan, om in te schatten of er blootstelling aan nanomaterialen te verwachten valt. In deze stap kunnen ook blootstellingsmodellen, zoals [Stoffenmanager Nano](#), of control-banding<sup>1</sup> technieken worden gebruikt;
- 2) snelle screening van de mogelijke blootstelling door middel van relatief eenvoudige, goedkope meetmethoden. Relevante vragen in deze stap zijn: is de concentratie aan nanodeeltjes verhoogd ten opzichte van de achtergrondconcentratie, en kan de bron van de blootstelling worden aangetoond? Afhankelijk van de resultaten kunnen direct maatregelen worden genomen om de blootstelling te beheersen, of kan verdergegaan worden met meer geavanceerde blootstellingsmetingen in stap 3 indien blootstelling niet kan worden uitgesloten;
- 3) gedetailleerde blootstellingsmetingen met gebruik van geavanceerde apparatuur.

Voor iedere stap beschrijft de OESO welke gegevens minimaal nodig zijn, en voor stap 2 en 3 geeft het stappenplan ook voorbeelden van beschikbare meetapparatuur.

*RIVM/KIR overweging:* Het stappenplan voor het inventariseren van de blootstelling aan nanodeeltjes op de werkplek geeft een uitgebreid overzicht van de verschillende meetstrategieën die internationaal in omloop zijn, inclusief de overeenkomsten en verschillen. De hoofdlijnen van het stappenplan zijn gebaseerd op consensus tussen verschillende internationale methoden. Hierdoor zal het draagvlak naar verwachting groot zijn. Voor de specifieke uitwerking van de stappen geeft de OESO alleen handvatten, dus geen gedetailleerde richtlijnen. Hierdoor is er ruimte om het stappenplan aan te passen afhankelijk van de specifieke situatie op de werkplek, zodat er geen belemmeringen zijn voor toepassing op een diversiteit aan werkplekken.

In tegenstelling tot de in 2014 uitgebrachte EU-handleiding (zie de [signaleringsbrief van maart 2015](#)) focust de OESO zich uitsluitend op de blootstelling en niet op de gevaren en risico's op de werkplek. In de EU-handleiding is de blootstellingsbeoordeling echter beperkt tot een kwalitatieve schatting, vergelijkbaar met stap 1 in het OESO-stappenplan. Het stappenplan van de OESO geldt dus als een nuttige uitbreiding op de EU-handleiding. De OESO moedigt gebruikers terecht aan hun ervaringen met het stappenplan en de behaalde resultaten te publiceren. Het delen van ervaringen uit de arbeidshygiënisten praktijk is cruciaal om gezamenlijk verder te komen richting een optimale bescherming op de werkvloer. Individuele bedrijfsbelangen zouden geen belemmering mogen zijn voor deze informatie-uitwisseling. De geharmoniseerde blootstellingsbeoordeling, zoals voorgesteld door de OESO, kan deze informatie-uitwisseling vooruit helpen. Er zal meer overeenstemming zijn in de manier waarop de informatie over blootstelling verzameld wordt en de gegevens zullen dus beter vergelijkbaar zijn.

<sup>1</sup> Control banding is een techniek om richting te geven aan beoordeling en beheersing van risico's op de werkvloer. Het is een algemene techniek waarbij een methode van risicobeheersing (bv. ventilatie, technische beveiliging, insluiten van een productieproces, etc.) wordt gekozen op grond van een "band" van gevaren (zoals huid-/oogirritatie, zeer giftig, kankerverwekkend, etc.) en van blootstelling (lage, gemiddelde, hoge blootstelling).



## Blootstelling aan nanodeeltjes in Nederlandse en Amerikaanse bedrijven

Twee grote onderzoeken, één in Nederland en één in Amerika, hebben recentelijk een uitgebreide inventarisatie gedaan van de blootstelling van werknemers aan koolstofnanobuisjes en andere nanomaterialen. Binnen het onderzoeksprogramma [NanoNextNL](#) zijn [metingen](#) uitgevoerd in 15 verschillende Nederlandse bedrijven waar gewerkt wordt met nanomaterialen of producten waarin nanomaterialen verwerkt zijn. De bedrijven kwamen uit diverse sectoren: onderzoek & ontwikkeling, verfindustrie, inktindustrie, elektronica, plasticindustrie en de bouw (zie ook eerder publicaties van [Borm en collega's, 2008](#) en [Bekker en collega's, 2013](#)). De gemeten blootstellingsconcentraties vertoonden een grote variatie, zowel tussen verschillende werkzaamheden als binnen vergelijkbare activiteiten. De hoogste concentraties werden gevonden tijdens het verspuiten van vloeibare producten met nanomaterialen (2.000 – 800.000 aerosoldruppels/cm<sup>3</sup>), het vervangen van bigbags<sup>2</sup> (<1.000 – 76.000 deeltjes/cm<sup>3</sup>), en het storten en mixen van poeders (<1.000 – 100.000 deeltjes/cm<sup>3</sup>). Bij een deel van de metingen vonden de onderzoekers ook nanodeeltjes in monsters die waren genomen na een periode van inactiviteit, bijvoorbeeld na het weekend. Dit wijst erop dat de betreffende ruimten gecontamineerd waren met nanodeeltjes. Dit kwam vooral voor bij werkzaamheden waarbij de bulkmaterialen in poedervorm werden gehanteerd (bijvoorbeeld, het vervangen van bigbags).

Amerikaanse onderzoekers van het [NIOSH](#) hebben in een uitgebreid [onderzoek](#) de blootstelling aan koolstofnanobuisjes of -vezels gemeten in 14 verschillende bedrijven. Blootstelling werd uitgedrukt in microgrammen (µg) elementair koolstof per kubieke meter lucht, waarbij onderscheid werd gemaakt tussen de inhaleerbare en de respirabele fractie<sup>3</sup>. Voor vrijwel alle metingen voor de respirabele fractie bleef de blootstelling onder de aanbevolen blootstellingslimiet (Recommended Exposure Limit, REL) van 1 µg/m<sup>3</sup> die door NIOSH is vastgesteld voor de respirabele fractie. Voor de inhaleerbare fractie werd deze concentratie echter in ongeveer 30% van de metingen overschreden.

In zowel de Nederlandse als de Amerikaanse studie bleken de gemeten nanodeeltjes voor het grootste deel samengeklonterd te zijn tot een grootte van 50 nanometer tot 100 micrometer. Dit zou gedeeltelijk kunnen verklaren waarom in het Amerikaanse onderzoek een hogere blootstelling werd gevonden in de inhaleerbare fractie dan in de respirabele fractie.

*RIVM/KIR overweging:* Deze twee studies leveren een zeer bruikbare bijdrage aan de kennis over persoonlijke blootstelling van werknemers bij de productie en verwerking van nanomaterialen. Daarnaast biedt de Nederlandse studie ook een duidelijk beschreven systematische aanpak van het combineren van gegevens uit verschillende meetapparatuur en informatie, die waardevol is voor het doen van risicoschattingen en epidemiologisch onderzoek. De beschreven methode zou bijvoorbeeld gebruikt kunnen worden bij de invulling van stap 2 en 3 van de geharmoniseerde blootstellingsbeoordeling van de OESO (zie vorige artikel).

Een belangrijke bevinding is dat de blootstelling in beide onderzoeken vooral samengeklonterde nanodeeltjes betrof en er weinig primaire deeltjes werden aangetroffen. Op dit moment is er nog geen (combinatie van) meetapparatuur beschikbaar die voldoende bereik heeft om zowel nanodeeltjes als grotere aggregaten te meten én die geschikt is voor metingen in de ademzone van de werknemer. Dit heeft tot gevolg dat de gemeten blootstelling in de ademzone van de werknemer mogelijk een onderschatting is van de werkelijke blootstelling.

Samengeklonterde deeltjes komen minder diep in de longen terecht dan enkele nanodeeltjes. In hoeverre blootstelling aan samengeklonterde deeltjes daardoor ook tot andere gezondheidseffecten leidt, is echter nog niet duidelijk. Dit is onder andere afhankelijk van de vraag of deze deeltjes na inademing in de longen weer uit elkaar kunnen vallen, en van de vraag of de samengeklonterde

<sup>2</sup> Een bigbag is een grote zak met een inhoud van ongeveer 1 m<sup>3</sup>, bedoeld voor opslag en vervoer van stortgoed.

<sup>3</sup> De inhaleerbare fractie is de fractie van deeltjes die bij inademing in de bovenste luchtwegen terecht komt; de respirabele fractie is de fractie van deeltjes die bij inademing kan doordringen tot in de longblaasjes (alveoli).



deeltjes specifieke gezondheidseffecten veroorzaken in het bovenste deel van de luchtwegen. De huidige REL-waarde voor koolstofnanobuisjes en –vezels is door NIOSH afgeleid voor de respirabele fractie. Als blootstelling aan samengeklonterde deeltjes in de bovenste luchtwegen leidt tot schadelijke effecten in concentraties lager dan de huidige REL, is mogelijk een aparte grenswaarde voor de inhaleerbare fractie nodig.

Opvallend is verder dat NIOSH een blootstellingslimiet voor koolstofnanobuisjes en –vezels heeft uitgedrukt in massaconcentratie ( $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Internationaal is er consensus dat het aantal vezels per volume-eenheid een betere maat is voor een grenswaarde voor vezels. Ook de (Nederlandse) Tijdelijke Nanoreferentiewaarden zijn uitgedrukt in aantal vezels of aantal deeltjes per volume-eenheid.



### Recente successen van Nederlandse ontwikkelaars nanogeneesmiddelen

Zowel Nederlandse universiteiten als het bedrijfsleven zijn volop actief bij onderzoek en ontwikkeling van nanogeneesmiddelen. Twee Nederlandse bedrijven, [Enceladus Pharmaceuticals](#) en [2-BBB Medicines BV](#) hebben beide al twee producten in de fase van klinische studies<sup>4</sup>. Recent waren bij twee andere ondernemingen successen te melden.

[Tagworks Pharmaceuticals](#) kondigde op 8 oktober 2015 aan dat zij vanuit het grote onderzoeksprogramma [NanoNextNL](#) (NNNL) twee subsidies hebben gekregen om hun technologieën verder te ontwikkelen richting daadwerkelijke markttoepassing. Op de website van NNNL wordt het bedrijf als “[highlight](#)” belicht. De eerste subsidie is bedoeld voor de “antibody drug conjugate” (ADC) technologie. Chemisch aangepaste antistoffen worden hierbij via een injectie toegediend. Zij herkennen tumorcellen, en hechten zich aan het oppervlak hiervan. Als antistoffen die niet aan een tumorcel binden uit de bloedcirculatie zijn verdwenen, wordt met een tweede injectie het eigenlijke geneesmiddel toegediend, een radioactief geneesmiddel. Dit geneesmiddel bindt selectief aan het antilichaam via “click” chemie. Op deze manier kunnen in vergelijking met huidige beschikbare producten tien keer hogere doses geneesmiddelen worden toegediend zonder te zware bijwerkingen. De tweede subsidie is voor de verdere ontwikkeling van een product dat via een chemische reactie kan zorgen voor een snelle verwijdering van een gelabeld nanogeneesmiddel uit het bloed. Dit biedt perspectieven om bijwerkingen nog verder te verminderen.

Het bedrijf [Cristal Therapeutics](#) meldde op 29 september 2015 dat zij een [klinische studie](#)<sup>5</sup> zijn gestart in Nederland en België met één van hun producten. Met hun CriPec® platform technologie kunnen zij nieuwe formuleringen maken van bestaande geneesmiddelen. Deze nanoformulering maakt gecontroleerde afgifte mogelijk van het geneesmiddel op de plaats waar de werking nodig is, bijvoorbeeld een tumor. De dosis van het geneesmiddel in de tumor kan hierdoor vele malen verhoogd worden, terwijl er minder bijwerkingen zullen optreden. Bovendien kan de frequentie van de chemotherapie omlaag. In deze eerste klinische studie test het bedrijf het anti-kankermedicijn Docetaxel met de speciale nanoformulering. Bestaande producten met dit middel hebben beperkte werkzaamheid en veel bijwerkingen. In laboratorium- en dierstudies<sup>2</sup> is voor CriPec® docetaxel een duidelijk verbeterde veiligheid aangetoond. Als de verbeterde veiligheid ook blijkt uit de eerste studie met mensen, gaat Cristal Therapeutics in een volgende fase de werkzaamheid verder onderzoeken.

*RIVM/KIR overweging:* Deze voorbeelden laten zien dat Nederlandse farmaceutische bedrijven die nanogeneesmiddelen ontwikkelen succesvol zijn. Inzet van nanotechnologie leidt tot een hogere dosis van het geneesmiddel op de bedoelde plek met minder bijwerkingen. Hierdoor ontstaat een betere verhouding tussen de voor- en nadelen voor de patiënt. Het toelatingssysteem voor geneesmiddelen vraagt eerst uitgebreid onderzoek in het laboratorium en in dierstudies en daarna verschillende fases van studie bij mensen. Deze strenge procedure moet borgen dat geneesmiddelen die op de markt komen inderdaad een gunstige verhouding hebben tussen voordelen en risico's voor de patiënt. Het is belangrijk om hierbij een zo goed mogelijk beeld te kunnen krijgen van de speciale eigenschappen van nanogeneesmiddelen. Om dit te bevorderen is er eerder dit jaar een werkgroep gestart door het “International Pharmaceutical Regulators Forum” ([IPRF](#)), waarin regelgevers uit de geïndustrialiseerde landen hun kennis en ervaring delen.

Voor veel start ups geldt dat het moeilijk kan zijn om de periode van productontwikkeling tot markttoelating financieel te overleven. Het stimuleringsprogramma van NanoNextNL kan innovatieve geneesmiddelontwikkelaars een extra kans geven om deze “Valley of Death” te doorstaan.

<sup>4</sup> Onderzoek in mensen met als doel om veiligheid en/of werkzaamheid van de producten te testen voordat ze worden toegelaten tot de markt.

<sup>5</sup> Onderzoek in het laboratorium of in proefdieren met als doel om veiligheid en/of werkzaamheid van de producten te testen voordat ze in mensen worden getest.



### Nanodeeltjes in drinkwater: een risico voor de toekomst?

Mensen kunnen op verschillende manieren aan nanodeeltjes worden blootgesteld, bijvoorbeeld via de lucht (inademen), de huid of ons voedsel. Daarnaast is het ook mogelijk dat we nanodeeltjes via drinkwater in ons lichaam opnemen. Tot op heden is onduidelijk hoeveel nanodeeltjes er zoal in ons drinkwater zitten en of dit een potentieel gevaar is voor de volksgezondheid.

[Engelse onderzoekers](#) deden een poging om deze kennisleemte op te vullen. Zij onderzochten in hoeverre drinkwater in de toekomst verontreinigd kan worden door nanodeeltjes die vanuit consumentenproducten via het oppervlaktewater in drinkwater terecht komen. De aanname daarbij was dat gezuiverd oppervlaktewater de belangrijkste bron voor de drinkwaterbereiding is. Naast het kwantificeren van de te verwachten concentraties aan nanodeeltjes, is ook gekeken naar het relatieve belang van opname van nanodeeltjes via drinkwater ten opzichte van andere mogelijke opnameroutes (lucht, huid of voedsel).

Nanodeeltjes die aanwezig zijn in verven en coatings (voornamelijk titaniumoxide) en in cosmetica en tandpasta (titaniumoxide, silica en zink) alsook nanodeeltjes in kleding (zilver) hebben de hoogste potentie om tijdens en na gebruik (afvalfase) van de producten in het oppervlaktewater te komen. Verder berekenden de onderzoekers dat titaniumoxide-nanodeeltjes in de hoogste gehalten in drinkwater zullen voorkomen, gevolgd door zink, silica en zilver. Voor nanozilverdeeltjes die vrijkomen uit kleding is de opname via drinkwater een belangrijkere opnameroute dan opname via de huid of via voedsel. Ditzelfde geldt in nog hogere mate voor titaniumoxide in coatings en in verf.

*RIVM/KIR overweging:* Deze studie laat zien dat drinkwater een belangrijke blootstellingsroute kan zijn van de mens aan nanodeeltjes. Dit is vooral het geval voor titaniumoxide en zilver. De onzekerheden in de blootstellingsschattingen zijn echter groot, bijvoorbeeld rond gebruiksvolumes, de concentratie in producten en de zuiveringsefficiëntie. Hierdoor is het niet goed mogelijk om de blootstelling via drinkwater voldoende nauwkeurig te berekenen. Op dit moment kunnen dus geen betrouwbare uitspraken worden gedaan over de risico's voor de volksgezondheid. Wel is het belangrijk om aandacht te blijven besteden aan de verdere verfijning van de blootstellingsschatting van nanodeeltjes in drinkwater.



### Modelleren van consumentenblootstelling aan nanomaterialen uit sprayproducten

Het [ConsExpo nano](#) model is gebaseerd op het al bestaande spraymodel in ConsExpo, dat blootstelling aan reguliere chemische stoffen uit sprayproducten kan schatten. Het model is onlangs ontwikkeld in het kader van het Nederlandse [NanoNextNL](#) project: “Predictive modeling of human exposure”.

Wanneer een consument een sprayproduct gebruikt, kan het nanomateriaal dat uit de spray vrijkomt in de lucht komen als een aerosol. Inademing van een nanomateriaal wordt als de meest zorgwekkende route van blootstelling gezien, maar ook orale en dermale blootstelling kunnen voorkomen. Volgens RIVM-onderzoeker [Braakhuis en collega's](#) is het ontstaan van ontstekingen in de longblaasjes het meest relevante effect na inademing van nanomaterialen. Hierbij spelen de omvang en de duur van de alveolaire lading<sup>6</sup> van het materiaal een grote rol. Om deze alveolaire lading, die kan ontstaan bij het gebruik van nanomateriaalhoudende producten, vast te stellen, combineert ConsExpo nano drie verschillende modellen: een model dat de externe aerosolconcentratie in de binnenlucht schat en twee modellen die respectievelijk het neerslaan in en het verwijderen (klaring) van geïnhalde aerosolen vanuit de alveolaire regio<sup>7</sup> van de long schatten.

Voor reguliere chemische stoffen wordt “massa van de geïnhalde stof” gebruikt om biologische effecten na blootstelling uit te drukken. Voor nanomaterialen is dit soms niet de beste dosismaat. Een betere verklaring van de waargenomen effecten is vaak mogelijk aan de hand van het aantal nanodeeltjes of de totale oppervlakte van de deeltjes. Omdat er op dit moment nog geen consensus is over de beste dosismaat voor nanomaterialen, geeft het model ConsExpo nano de mogelijkheid om de blootstellingsschattingen in verschillende dosismaten uit te drukken.

RIVM/KIR overweging: Op dit moment is er nog steeds een gebrek aan gegevens voor een betrouwbare beoordeling van blootstelling en risico's van nanomaterialen. ConsExpo nano geldt in dat licht als een online tool in ontwikkeling, die tred houdt met de huidige stand van de wetenschap. Verdere ontwikkeling van de tool zal plaatsvinden naar aanleiding van nieuwe data en inzichten. De tool is publiek beschikbaar en online, en tot het eind 2015 open voor commentaar (sturen naar [consexpo@rivm.nl](mailto:consexpo@rivm.nl)). Begin 2016 verschijnt naar verwachting een aangepaste versie.

---

<sup>6</sup> De alveolaire lading van een nanomateriaal is het nettoresultaat van een aantal processen in het lichaam: blootstelling van de longen, neerslaan in de longen en klaring ('opruimen') door de longen.

<sup>7</sup> De zone diep in de longen waar in de longblaasjes gasuitwisseling plaatsvindt tussen de lucht in de longen en het bloed.



## Invloed van plastic nanodeeltjes op gedrag van vissen

In toenemende mate is er aandacht voor het terugdringen van (micro)plastics uit het milieu. Afbraak van (micro)plastics (grootte tussen 0,1 micrometer en 5 millimeter) in het milieu zal leiden tot vorming van nanodeeltjes (grootte kleiner dan 0,1 micrometer). Daarom is het van belang dat er kennis komt over de effecten en risico's van deze nanoplastics.

Onlangs verscheen een van de [eerste studies](#) naar de effecten van plastic nanodeeltjes in water. De studie richtte zich op het gedrag van vissen die via het eten van watervlooien aan plastic (polystyreen) nanodeeltjes werden blootgesteld. Voorafgaand aan het experiment lieten de wetenschappers de watervlooien plastic nanodeeltjes eten. In hun studie keken ze vervolgens naar het eetgedrag en samenscholing van de vissen. Ze zagen dat de vissen die via hun voedsel aan plastic nanodeeltjes waren blootgesteld, zich minder actief gedroegen. Hierdoor namen deze vissen minder voedsel op, waren minder alert en minder mobiel, en bleven dichter bij elkaar in een school zwemmen. Al deze veranderingen kunnen leiden tot een vermindering van de 'fitness' van deze aan nanoplastic blootgestelde vissen. Daarnaast werden er effecten waargenomen op de hersenen van de blootgestelde vissen en op de lever en spieren.

*RIVM/KIR overweging:* Deze studie laat zien dat nanoplastic deeltjes effecten kunnen veroorzaken in de voedselketen. Het gaat daarbij om polystyreendeeltjes die ook veel in de praktijk worden toegepast. Subtiele effecten, zoals veranderd zwem- en samenscholingsgedrag, kunnen daarmee belangrijke gevolgen hebben voor het hele ecosysteem. In de discussies over de risico's van nanodeeltjes is aandacht nodig voor de mogelijke effecten van nanoplastics, ondanks dat nog niets bekend is over de onderliggende mechanismes van toxiciteit. Hetzelfde geldt wanneer het gaat over nut, noodzaak en risico's van (micro)plastics.



## Indirecte effecten van nanodeeltjes

Blootstelling van organismen aan nanodeeltjes kan leiden tot directe effecten van de deeltjes op de organismen. Verschillende wetenschappelijke studies beschrijven en kwantificeren dergelijke effecten. Onlangs is [een studie](#) verschenen in het belangrijke tijdschrift Environmental Science and Technology waaruit blijkt dat nanodeeltjes, in dit geval koper- en zinkoxide, ook aanleiding kunnen geven tot effecten die niet direct aan de nanodeeltjes zijn toe te schrijven.

Wetenschappers stelden zee-egels bloot aan lage gehalten van nanodeeltjes van koper- en zinkoxide. Deze gehalten waren zo laag dat er geen directe effecten, zoals verminderde groei of sterfte, van de deeltjes op de zee-egels optraden. Door te kijken naar de effecten op biochemische processen in de zee-egels, kwamen de onderzoekers er achter dat de dieren na blootstelling aan de nanodeeltjes, gevoeliger waren geworden voor andere verontreinigende stoffen (bijvoorbeeld de kanker-remmer vinblastine). Deze resultaten betekenen dat lage gehalten aan nanodeeltjes kunnen zorgen voor effecten op ecosystemen die groter zijn dan verwacht op basis van de standaardtoetsen om de (eco)toxiciteit van chemische stoffen en van nanodeeltjes te bepalen (bijvoorbeeld in het kader van de REACH stofregistratie).

*RIVM/KIR overweging* Nanodeeltjes kunnen zorgen voor een vergroting van de risico's van stoffen die in lage gehalten in het milieu aanwezig zijn. Het gaat hierbij om gehalten van zowel nanodeeltjes als van chemische verontreinigingen die, los van elkaar, geen enkel direct effect op organismen teweeg brengen. De indirecte effecten zijn een gevolg van complexe interacties tussen de nanodeeltjes en het organisme. Feit is dat het de gevoeligheid van de dieren voor de chemische stoffen vergroot. Omdat de kennis nog gering is over de relevantie en grootte van dergelijke indirecte effecten van nanodeeltjes, is aandacht voor dit onderwerp wenselijk.



## Nanozilver als biocide

Het Amerikaanse Environmental Protection Agency ([EPA](#)) heeft een voorwaardelijke registratie verleend<sup>8</sup> aan het antimicrobiële product “Nanosilva”. Nanosilva bevat 1% nanozilver en is bedoeld om textiel en plastic voorwerpen te beschermen tegen microbiële aanslag. De motivatie voor het voorwaardelijk verlenen van de registratie is gepubliceerd in een [voorlopige beslissing](#). EPA heeft hierin de beschikbare informatie over blootstelling en effecten op mens en milieu geëvalueerd, en concludeerde dat de gezondheids- en milieurisico's van het gebruik van Nanosilva acceptabel zijn. Wel zijn nog aanvullende gegevens nodig om enkele kennishiaten over het vrijkomen van de deeltjes en specifieke langetermijneffecten in te vullen. Het verlenen van de voorwaardelijke registratie zorgt ervoor dat de fabrikant het product alvast op de markt mag brengen. De firma hoeft dus niet te wachten tot de aanvullende onderzoeken gereed zijn (binnen een termijn van vier jaar).

Drie Amerikaanse organisaties (de Natural Resources Defense Council, het Centre for Food Safety, en het International Center for Technology Assessment) hebben deze beslissing van EPA aangevochten. Ze zijn het niet eens met de verleende voorlopige registratie. Hun voornaamste kritiekpunt is dat EPA de voorlopige registratie heeft verleend, terwijl er nog gegevens ontbreken. Hierdoor kunnen risico's nog niet met zekerheid worden uitgesloten.

Het is niet de eerste keer dat EPA wordt aangeklaagd rond nanozilver. De Natural Resources Defense Council maakte eerder al [bezwaar](#) tegen het bestrijdingsmiddel ‘HeiQ AGS-20’. Dit was het eerste ‘nanoproduct’ met zilver<sup>9</sup> dat in de VS geregistreerd werd onder de bestrijdingsmiddelenwetgeving ([FIFRA](#)). In 2014 werd EPA voor de rechter gedaagd wegens inactiviteit in het reguleren van producten die nanozilver bevatten. Deze [rechtszaak](#) volgde op een [petitie](#) uit 2008, ingediend door een coalitie van milieu- en gezondheidsorganisaties.

EPA publiceerde in maart 2015 haar [antwoord](#) op de petitie, waarin zij gedeeltelijk akkoord gaat met het verzoek van de ngo's, maar een aantal specifieke eisen afwijst, namelijk:

- EPA zal niet automatisch voor alle producten met nanozilver een registratie onder FIFRA eisen. De vraag of een product met nanozilver een biocide is, zal per geval moeten worden beoordeeld.
- EPA zal voor nanozilver geen uitzondering maken op de bestaande regulering voor behandelde voorwerpen<sup>10</sup>.
- EPA geeft geen gehoor aan het verzoek om een algemene handhavingsactie voor de verkoop en het gebruik van producten met nanozilver die niet geregistreerd zijn als biocide. EPA zal ook hiervoor per geval beoordelen of handhaving noodzakelijk is.

*RIVM/KIR overweging:* Ook in Europa bestaat zorg over de mogelijke nadelige effecten van nanozilver<sup>11</sup>, met name als gevolg van verspreiding van nanozilver in het milieu. Deze zorg hangt samen met de vele onzekerheden die er nog zijn over het vrijkomen van nanozilver uit behandelde producten, de verspreiding in het milieu, de specifieke schadelijkheid van de nanozilverdeeltjes voor organismen in het milieu, en de mogelijke ontwikkeling van resistentie. De door EPA gevraagde aanvullende onderzoeken dienen deels om deze onzekerheden te verkleinen.

<sup>8</sup> In Amerika is EPA samen met de Food and Drug Administration (FDA) verantwoordelijk voor het reguleren van producten met nanomaterialen. EPA kan dit doen via de Amerikaanse Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act ([FIFRA](#)), rekening houdend met diverse andere wetgeving, bijvoorbeeld voor voedselveiligheid (Food Quality Protection Act [FQPA](#)), ecologie (Endangered Species Act, [ESA](#)), en milieu (National Environmental Policy Act, [NEPA](#)).

<sup>9</sup> De actieve stof in HeiQ AGS-20 is een composietmateriaal van silicadeeltjes met daarop zilver geabsorbeerd. De deeltjesgrootte van dit materiaal valt gedeeltelijk binnen de nano-range. Het composietmateriaal AGS-20 wordt beschouwd als een nanomateriaal.

<sup>10</sup> Behandelde voorwerpen zijn producten waaraan een biocide is toegevoegd om het product zelf te beschermen. Behandelde voorwerpen zijn uitgezonderd van de registratieplicht onder FIFRA.

<sup>11</sup> Onder REACH loopt momenteel een stofevaluatie voor zilver met speciale aandacht voor nanozilver.

De eisen die de ngo's aan EPA stellen in de petitie uit 2008 worden in Europa al gedeeltelijk in de praktijk gebracht. Als voorwaarde voor toelating van een biocide die nanomaterialen bevat, wordt gesteld dat een aparte evaluatie nodig is van de risico's voor mens en milieu (Artikel 19, lid 1, punt f). Ook is een specifieke vermelding op het etiket nodig van de aanwezigheid van nanomaterialen (Artikel 69, lid 2). Voordat een actieve stof gebruikt mag worden als ingrediënt voor een biocide, moet de stof worden beoordeeld en goedgekeurd. Het beoordelingsproces in Europa wordt gecoördineerd door het Europese Chemicaliën Agentschap (ECHA). In de Biocidenverordening [EU 528/2012](#), van kracht sinds 2013, staat dat de goedkeuring van een actieve stof *geen betrekking heeft op nanomaterialen*, tenzij uitdrukkelijk vermeld (Artikel 4, lid 4). Voor het gebruik van de nanovorm van een actieve stof is dus een aparte goedkeuring vereist. HeiQ AGS-20 is tot nu toe het enige nanomateriaal dat als zodanig is [aangemeld](#) door de fabrikant voor opname op de lijst met toegestane actieve ingrediënten binnen de Europese Biocidenverordening. Een uitgebreide risicobeoordeling hiervan moet nog gebeuren. In Europa is tot op heden dus nog geen registratie van biocideproducten met nanomaterialen mogelijk, omdat eerst de goedkeuring van de actieve stof moet plaatsvinden. Voor het gebruik van nanozilver, zoals in Nanosilva, zou bovendien eerst een nieuwe beoordelingsprocedure moeten worden gestart. Voor voorwerpen die behandeld zijn met biociden ("Behandelde voorwerpen"), geldt overigens aparte [regelgeving](#). Deze regelgeving bevat een overgangstermijn: voor werkzame stoffen in behandelde voorwerpen moet vóór 1 september 2016 een aanvraag zijn ingediend. Tot die tijd mogen behandelde voorwerpen op de markt verschijnen, óók als zij behandeld zijn met een biocide in nanovorm.





### OESO publiceert grote hoeveelheid data over nanomaterialen

Met ingang van juni 2015 is de OESO begonnen met het [vrijgeven van de data](#) uit een uitgebreid testprogramma voor nanomaterialen. Voor dit doel is een specifieke website ingericht ([www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm](http://www.oecd.org/chemicalsafety/nanosafety/testing-programme-manufactured-nanomaterials.htm)). In het programma zijn 11 verschillende nanomaterialen getest, waarvan diverse ook in verschillende vormen. Het gaat om fysisch-chemische eigenschappen en gevaarseigenschappen (milieu en humaan) van fullerenen, enkelwandige en meerwandige koolstofnanobuisjes (SWCNT/MWCNT), zilver, goud, dendrimeren, siliciumdioxide, nanoklei, titaniumdioxide, ceriumoxide en zinkoxide. Meer dan 780 studies geven inzicht in eigenschappen van de materialen en bruikbaarheid van de gestandaardiseerde [testrichtlijnen](#) van de OESO.

Het programma was oorspronkelijk opgezet om te garanderen dat de aanpak voor beoordeling van gevaren, blootstelling en risico's van nanomaterialen van hoge kwaliteit, op wetenschappelijke basis en internationaal geharmoniseerd is. Tegelijkertijd heeft het programma bruikbare informatie opgeleverd over de intrinsieke eigenschappen van deze materialen. Het feit dat de data zijn opgeleverd in IUCLID-formaat, maakt ze eenvoudig toepasbaar in het kader van REACH. ECHA heeft industrie dan ook [opgeroepen](#) om kennis te nemen van deze data en waar nodig registratiedossiers aan te passen. Gedurende de zomermaanden zijn de dossiers van de meeste materialen gepubliceerd. Alleen zinkoxide laat nog iets langer op zich wachten.

Op grond van het testprogramma heeft de OESO eerder al [geconcludeerd](#) dat de aanpak voor het testen en beoordelen van reguliere chemicaliën over het algemeen ook geschikt is voor nanomaterialen. Wel zijn soms aanpassingen nodig voor specifieke eigenschappen van de nanomaterialen. In sommige gevallen zijn wijzigingen nodig in de wijze van blootstellen of het voorbereiden van de materialen voor het testen. Dit kan ook leiden tot aanpassing van testrichtlijnen, maar een volledig nieuwe aanpak met nieuwe testen is niet nodig.

Voor een aantal eindpunten is inmiddels begonnen met het aanpassen van testrichtlijnen, onder meer op het gebied van inhalatietoxicologie, genotoxiciteit en aggregatie/agglomeratie en oplosbaarheid in het milieu. Daarnaast zijn richtsnoeren in ontwikkeling, bijvoorbeeld, voor aggregatie en oplossen in aquatisch media, en voor bioaccumulatie van nanomaterialen.

**RIVM/KIR overweging:** Het is duidelijk dat de OESO veel informatie vrijgeeft over nanomaterialen wat zonder twijfel lovenswaardig is. Terecht geeft de organisatie wel aan dat dit veelal ruwe data zijn die geen uitgebreide beoordeling hebben ondergaan. Om die reden zijn ze niet direct geschikt voor het trekken van conclusies over de risico's van de materialen. Een kanttekening is verder dat de data niet eenvoudig doorzoekbaar zijn. De website geeft wel overzicht van welke eindpunten voor welke materialen beschikbaar zijn.

Rond testrichtlijnen valt op dat weliswaar hard gewerkt wordt aan aanpassing van richtlijnen voor toxiciteitstesten, maar voor fysisch-chemische eindpunten zijn dergelijke richtlijnen veelal niet beschikbaar. Ook in andere gremia, bijvoorbeeld ISO, zijn niet veel van de benodigde methoden voldoende gestandaardiseerd. Verder is er behoefte aan referentiematerialen en standaardisatie van dispersieprotocollen. Deze laatste conclusies zijn getrokken in een evaluatie van de in het testprogramma gebruikte methoden voor het bepalen van de fysisch-chemische eigenschappen. In deze door Nederland getrokken evaluatie is experts gevraagd om aan te geven of gebruikte methoden geschikt zijn en wat eventuele tekortkomingen zijn. De evaluatie omvat ook aanbevelingen om bepaalde methoden voorrang te geven voor het (verder) ontwikkelen en standaardiseren van methoden. Voor verdere ontwikkeling hiervan lijkt samenwerking met standaardisatie-instituten als ISO en CEN zinvol. Het samenvattende rapport van de evaluatie zal naar verwachting in de eerste helft van 2016 openbaar worden gemaakt.



## Mogelijk nadelige effecten op de zwangerschap door inademing van nanomaterialen

Studies met dieren met zowel nanomaterialen als luchtvervuilingsdeeltjes (ultrafijn stof) laten zien dat inademing kan leiden tot ongewenste effecten, zoals ontstekingsreacties in de longen van het moederdier. Dit kan leiden tot een verlaagd geboortegewicht en groeistoornissen bij de nakomelingen. Daarnaast is gezien dat nanomaterialen, weliswaar in zeer geringe aantallen, via de luchtwegen en longen de placenta en foetus kunnen bereiken. De auteurs van een [overzichtsartikel](#) concluderen dat er een potentieel gevaar bestaat, maar dat nadere duiding nodig is in samenhang met de blootstelling. Een van de meest relevante vragen is of nanomaterialen ontstekingen in de long of elders in het lichaam kunnen veroorzaken, en of deze ontstekingsreacties de drijvende kracht zijn voor afwijkingen tijdens de ontwikkeling van embryo via foetus naar baby. Als de ontsteking bij de moeder veroorzaakt door nanomaterialen of fijn stof de oorzaak is van de effecten op de ontwikkeling, dan zouden zwangere vrouwen meer bescherming nodig hebben dan voorspeld op basis van niet-zwangere vrouwen. Ook is het belangrijk om te weten hoe de ontwikkeling van een embryo tot foetus wordt aangetast door nanomaterialen bovenop een al bestaande aandoening van de moeder, zoals een milde chronische ontsteking, bijvoorbeeld als gevolg van astma of obesitas. Een nadere onderzoeksvraag is ook of ontstekingsreacties de overdracht van deeltjes via de placenta kunnen bevorderen.

*RIVM/KIR overweging:* Het RIVM is nauw betrokken geweest bij het schrijven van dit artikel. We onderschrijven dat op basis van de huidige gepubliceerde gegevens geen harde conclusies mogelijk zijn over de aard en omvang van de risico's van nanomaterialen voor de embryo-foetale en verdere ontwikkeling. Een belangrijke vraag voor de risicobeoordeling is of er daadwerkelijk blootstelling van de foetus plaatsvindt en, zo ja, hoe hoog deze is. Onderzoekers uit Japan hebben [laten zien](#) dat silica en titaniumdioxide nanomaterialen terug zijn te vinden in de placenta en foetus na intraveneuze toediening aan zwangere muizen. Meer recent is hetzelfde [aangetoond](#) voor enkel- en meerwandige koolstofnanobuisjes. Onderzoekers uit de VS vonden na inhalatie door zwangere muizen cadmiumoxide nanomaterialen niet terug in de foetus, maar wel in de placenta. Hierbij is onduidelijk of dit te wijten is aan de gevoeligheid van de meetmethode. Daarnaast zijn er experimentele [studies](#) uitgevoerd met passage van nanomaterialen over de placenta buiten het lichaam, maar er bestaan twijfels of deze aanpak wel geschikt is om de werkelijke situatie in het lichaam goed na te bootsen. Voor deze studies zijn namelijk placenta's gebruikt die aan het einde van een voldragen zwangerschap beschikbaar komen. Een dergelijke placenta heeft niet meer dezelfde werking als die in eerdere stadia van de zwangerschap had.

Samenvattend is de conclusie dat er nog veel onzekerheden zijn over mogelijke effecten van inademing van nanomaterialen op de zwangerschap. Er is misschien sprake van toegenomen ontstekingen bij de zwangere moeder die leiden tot ontwikkelingsstoornissen bij de embryo-foetus en/of van directe blootstelling van de embryo-foetus aan nanomaterialen. Beschikbare studies richten zich alleen op de directe blootstelling van de embryo-foetus en beperken zich tot proefdierstudies en studies met placenta's buiten het lichaam. De relevantie voor de hele zwangerschapsperiode is daardoor beperkt.



## Kennis van schade-mechanisme onderbouwt risicobeoordeling koolstofnanobuisjes

Het ene koolstofnanobuisje (CNT) is het andere niet. [Onderzoekers van NIOSH](#)<sup>12</sup> hebben gegevens over biologische werkingsmechanismen die leiden tot gezondheidsschade na inademing van CNTs op een rij gezet. Onderzoek met celkweken en proefdieren laat zien dat diverse schadelijke effecten kunnen optreden: bindweefsel/littekenvorming (fibrose), longvlieskanker, tumor bevordering<sup>13</sup>, ontsteking, schade aan het erfelijk materiaal (DNA) en effecten op het immuunsysteem. Bij het laatste effect gaat het onder meer over de onderdrukking van een afweerreactie<sup>14</sup> en het verergeren van allergische reacties. Welk van bovengenoemde effecten precies ontstaan, is vooral afhankelijk van het type CNT en de hoeveelheid CNTs die in de longen terecht komt.

Het [IARC](#)<sup>15</sup> heeft onlangs één specifiek type meerwandige koolstofnanobuisjes (MWCNTs), genaamd Mitsui-7, geclassificeerd als [mogelijk kankerverwekkend](#) voor de mens (klasse 2B). Voor andere typen MWCNTs zijn onvoldoende gegevens beschikbaar en koos het IARC voor een andere indeling (klasse 3, niet te classificeren op kankerverwekkendheid voor de mens). Een recente studie naar de schadelijkheid via inademing ([90-dagen inhalatie studie](#)) van een ander type MWCNTs (Gravistrength©C100) in het kader van het [OECD-Testprogramma](#) toonde longontstekingen en celschade aan. De ontstekingseffecten en mate van bindweefselvorming die wordt gezien na blootstelling aan Mitsui-7 MWCNTs, is ernstiger dan met het Gravistrength©C100 materiaal. Dit onderstreept dat niet elke CNT dezelfde mate en soort van schadelijke effecten geeft. Ook vonden de wetenschappers geen schade aan het erfelijk materiaal en dit ondersteunt het verschil in classificatie voor Mitsui-7 MWCNTs en overige MWCNTs zoals het IARC aanhoudt. Mitsui-7 MWCNT vertoont grote overeenkomsten met asbest als het gaat om de wijze waarop longkanker ontstaat. Overige typen CNTs die tot nu toe zijn onderzocht veroorzaken longschade op een andere wijze.

In het NIOSH rapport worden twee groepen CNTs op basis van hun fysisch-chemische eigenschappen. De CNTs die slecht afbreekbaar zijn bestaan uit stugge vezels met een bepaalde lengte-dikte verhouding en zijn in te delen onder de zeer schadelijke vezels (vergelijkbaar met asbest). Daarnaast zijn er CNTs die zich gedragen als onoplosbare, rondvormige deeltjes die minder schadelijk zijn. Dit onderscheid kan helpen bij de risicobeoordeling van CNTs (figuur 1).

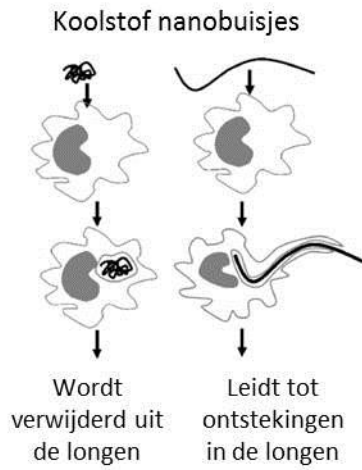
RIVM/KIR overweging: Onderzoek naar de mechanismen waarop CNTs schade veroorzaken, heeft geleid tot een beter inzicht in mogelijke effecten. Ook is er veel aandacht voor de karakterisering van de verschillende CNTs in studies naar de eigenschappen die de schadelijkheid veroorzaken. Er is nog weinig bekend over de relatie tussen de fysisch-chemische eigenschappen van een nanomateriaal en de veranderingen in het menselijk lichaam (biologische effecten) en uiteindelijk ziekten. Het is daarom volgens de NIOSH auteurs nog te vroeg om een indeling van hoog en laag schadelijke CNTs op basis van bepaalde eigenschappen te gebruiken in de beoordeling van een risico. Toch vindt het RIVM dat in ieder geval een tweedeling mogelijk is in de CNTs die zich gedragen als (asbest-achtige, rigide) vezels en opgerolde kluwen van CNTs (rondvormig). Het is te verwachten dat bij meer kennis over de relatie tussen eigenschappen en veranderingen in het menselijke lichaam een dergelijke indeling mogelijk is en dit ook een praktisch nut gaat hebben bij het beoordelen van het risico.

<sup>12</sup> NIOSH is het Amerikaanse National Institute for Occupational Safety and Health.

<sup>13</sup> CNT kan kanker veroorzaken in combinatie met een andere stof. In dit geval spreken we van tumor bevorderaar of promotor. De kanker wordt gestart (initiatie) door een andere stof. Er ontstaat kanker als er ook een bevorderaar aanwezig is dat is in dit geval CNT.

<sup>14</sup> Het optreden van een afweerreactie is belangrijk bij het bestrijden van infecties door het lichaam. Bij onderdrukking van het afweersysteem is er een grotere kans op infecties.

<sup>15</sup> Het IARC is het International Agency for the Research on Cancer, een instituut van de WHO (World Health Organization) dat epidemiologisch en dierexperimenteel onderzoek doet naar de carcinogene effecten van allerlei stoffen.



Figuur 1: Links CNTs die zich gedragen als rondvormige deeltjes worden verwijderd door long. Rechts een vezelachtige CNT die in de long kan leiden tot ontstekingen (gebaseerd op [Donaldson et al. PFT 2010](#))