



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

KIR-nano Signaleringsbrief

Jaargang 7, Nummer 2 /juli 2016

Redactioneel



Redactioneel

Een mooi idee: het opzetten van één overkoepelend EU register voor consumentenproducten met nanomaterialen. Het zou de grootst mogelijke transparantie bieden richting alle partijen in de samenleving. Duidelijkheid alom waar nanomaterialen belanden in de boodschappenmand van de Europese burger. Maar de Europese Commissie haalde onlangs een ferme streep door het plan. De resultaten van een ‘impactstudie’ onderbouwden het besluit in Brussel. Het RIVM zet vraagtekens bij belangrijke onderdelen van deze studie. Impact blijkt opnieuw een rekbaar begrip te zijn!

De “EU Nano-Observatory” moet het alternatief zijn voor het register. Dit systeem wordt gevoed met al beschikbare informatie over nanomaterialen in consumentenproducten, onder meer uit REACH. Het RIVM onderschrijft dit aspect vanuit het principe ‘enkelvoudige invoer, meervoudig gebruik’, al zal de REACH-informatie vaak weinig specifiek zijn. Een andere achilleshiel van “EU Nano-Observatory” ligt zonder twijfel bij het vrijwillige karakter ervan. Eerdere verzoeken om vrijwillige informatie kregen te vaak geen passend antwoord.

Algemeen



Versnelde risicobeoordeling van nanomaterialen komt dichterbij

Voor chemische stoffen wordt versnelling in de risicobeoordeling gezocht in het groeperen van stoffen van vergelijkbare toxiciteit of werkingsmechanisme. Voor nanomaterialen is het systematisch groeperen nog een brug te ver, maar er zijn belangrijke stappen gezet richting groeperen en versnelde risicobeoordeling van nanomaterialen. [*Lees meer*](#)

‘EU Nano Observatory’ als alternatief voor Europees register voor nanomaterialen

De Europese Commissie is geen voorstander van een geharmoniseerd Europees register voor producten met nanomaterialen. De ‘EU Nano Observatory’, een website voorzien van goede informatie over nanomaterialen, is wellicht een passend en haalbaar alternatief. [*Lees meer*](#)

LICARA NanoSCAN: snelle screening van voordelen en risico’s van nanoproducten

De LICARA NanoSCAN brengt zowel voordelen als risico’s van nanoproducten in beeld gedurende de gehele levenscyclus. De NanoSCAN helpt bedrijven tot goede keuzes te komen voor hun portfolio. [*Lees meer*](#)

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).

Arbo



Grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling aan nanozilverdeeltjes

Wetenschappers hebben een specifieke grenswaarde berekend voor beroepsmatige blootstelling aan nanozilverdeeltjes. De voorgestelde grenswaarde ligt ongeveer een factor 500 lager dan de huidige grenswaarde voor zilverstof. [Lees meer](#)

Medische toepassingen



Nieuwe ontwikkelingen voor therapie met nanogeneesmiddelen

Nanotechnologie krijgt steeds vaker een plek in de ontwikkeling van behandelmethodes voor kanker. Over 'plasmonic nanobubbles' en meer slimme toepassingen in de oncologische geneeskunde. [Lees meer](#)

European Technology Platform Nanomedicine: Strategic Research & Innovation Agenda gepubliceerd

Het European Technology Platform Nanomedicine (ETPN) presenteert een "Strategic Research & Innovation Agenda". De focus ligt op het gecontroleerde gebruik van nanotechnologieën in de gezondheidszorg. Samenwerking is de sleutelfactor tot succes. [Lees meer](#)

Nanodeeltjes als allergietherapie

Allergische reacties zijn mogelijk verleden tijd door de ontwikkeling van een op nanotechnologie gebaseerde behandelmethode. Nanodeeltjes in de rol van het paard van Troje. [Lees meer](#)

Consument en voeding



Woodrow Wilson 'Nanotechnology Consumer Products Inventory' vernieuwd

De Woodrow Wilson 'Nanotechnology Consumer Products Inventory' is recentelijk hernieuwd. Dit overzicht van consumentenproducten waarin nanomaterialen zijn toegepast bevat nu meer details in de beschrijving van het materiaal en de toepassing. [Lees meer](#)

Veiligheidsbeoordeling van nanozinkoxide in voedselcontactmaterialen

EFSA publiceerde een wetenschappelijke opinie over de veiligheidsbeoordeling van nanozinkoxide deeltjes voor gebruik in voedselcontactmaterialen. Deze deeltjes moeten ervoor zorgen dat producten langer vers blijven. [Lees meer](#)

Milieu



Ontwikkelingen binnen de milieurisicobeoordeling van nanomaterialen

Diverse nieuwe inzichten moeten zorgen voor een betere onderbouwing van de milieurisicobeoordeling van nanodeeltjes. Bijvoorbeeld het meer grip krijgen op het (eco)toxicologische werkingsmechanisme. [Lees meer](#)

Nanomaterialen in afvalstromen

Met de toename van industriële en commerciële toepassingen van nanodeeltjes groeit ook de hoeveelheid nanodeeltjes in afvalstromen. De OECD vindt de onzekerheden rond de mogelijke risico's voor mens en milieu reden tot zorg. Tijd voor een 'circular product design' voor nanoprodukten? [Lees meer](#)

Biociden



Praktische richtlijnen nodig voor nanobiociden

De Europese Biocidenverordening omvat specifieke informatievereisten voor nanomaterialen. De praktische richtlijnen voor het aanleveren van nanospecifieke gegevens ontbreken vooralsnog. [Lees meer](#)

Regelgeving



Geen aanpassing REACH-Bijlagen voor 2018 deadline

De Europese Commissie mist de deadline voor de aanpassing van de REACH-Annexen voor nanomaterialen. Deze zijn daarom niet van kracht voor juni 2018, de laatste registratie-deadline van de geleidelijk geïntegreerde stoffen. Dit leidt tot ongewenste gevolgen, waaronder een vertraging in het beschikbaar komen van informatie over risico's. [Lees meer](#)

Gezondheid



Opname nanomaterialen door de cel

Nieuw onderzoek toont hoe cellen nanomaterialen op nemen. De wetenschappers concluderen dat de opnameroute bepalend is voor zowel de risico's als de effectiviteit van het nanomateriaal. [Lees meer](#)



Versnelde risicobeoordeling van nanomaterialen komt dichterbij

De informatie over effecten van stoffen op mens en milieu is een belangrijke bouwsteen voor de risicobeoordeling. Het kost echter veel tijd, geld en proefdieren om elke stof uitgebreid op mogelijke (nadelige) effecten te testen. Dit geldt nog meer voor nanomaterialen waar de variatie nog groter is dan voor gewone chemische stoffen. Van één stof kunnen immers diverse varianten bestaan met dezelfde chemische samenstelling (in de kern van het deeltje), die van elkaar verschillen in bijvoorbeeld deeltjesgrootte, oppervlaktechemie vorm en gedrag (zie ook [Signaleringsbrief KIR-nano 2014 nummer 3](#)).

Voor chemische stoffen wordt versnelling in de risicobeoordeling gezocht in het groeperen van stoffen van vergelijkbare toxiciteit of werkingsmechanisme. In veel gevallen worden deze groepen gedefinieerd op basis van fysisch-chemische eigenschappen die bepalend zijn voor de toxiciteit of het werkingsmechanisme. De OESO¹ heeft hiervoor in 2014 een tweede (herziene) versie van een [richtsnoer](#) gepubliceerd. Voor nanomaterialen concludeerde OESO toen dat het nog te vroeg is om voor deze groep van materialen al advies te geven over het indelen in groepen.

Sindsdien zijn er echter diverse initiatieven ontplooid om in ieder geval tot een grove indeling te komen. Een groot consortium vanuit industrie ([ECETOC](#)) werkt bijvoorbeeld samen in de ontwikkeling van een [strategie](#) voor indeling van nanomaterialen in vier groepen: 1) oplosbare nanomaterialen, 2) persistente nanomaterialen met grote lengte-breedteverhouding (o.a. vezels), 3) “passieve” nanomaterialen², en 4) “actieve” nanomaterialen. In een recente [publicatie](#) werken zij deze strategie verder uit met praktijkvoorbeelden. Een meer theoretische aanpak is recent [gepubliceerd](#) vanuit het Europese [MARINA-project](#). Hierin wordt beschreven op welke manier groeperen van nanomaterialen in de risicobeoordeling gebruikt kan worden en wordt een plan gepresenteerd om na te gaan of data van een andere stof/materiaal gebruikt kan worden om een hiaat in de beschikbare informatie van het betreffende materiaal op te vullen. Wetenschappelijk onderbouwde rechtvaardiging van een dergelijke “read-across” kan gebaseerd zijn op informatie over de blootstelling, het transport naar het doelorgaan/locatie, en de toxiciteit van het betreffende nanomateriaal. Tot slot heeft ECHA in maart 2016 een [rapport](#) gepubliceerd waarin zij, samen met RIVM en JRC, een stappenplan beschrijft om tot een onderbouwde read-across te komen, waarbij elementen uit eerdere strategieën (o.a. MARINA en ECETOC) zijn geïntegreerd. Op basis van deze strategie wordt momenteel door ECHA ook nieuwe Guidance ontwikkeld voor read-across van nanomaterialen om aan [REACH](#)-vereisten te voldoen.

Door gebrek aan data en specifieke inzichten zijn veel van deze initiatieven vaak nog theoretisch van aard. Vanuit het Europese [NANoREG](#)-project is recent een [teststrategie](#) beschreven om op een efficiënte manier inzicht te krijgen in een zestal belangrijke elementen van de humane risicobeoordeling: kans op blootstelling, (snelheid van) oplossen, transformatie van het nanomateriaal, opname(snelheid), en invloed op het erfelijke materiaal en het immuunsysteem. Deze strategie is mede gebaseerd op de waarneming dat het aantal toxicologische werkingsmechanismen voor de huidige nanomaterialen beperkt lijkt te zijn en dat de mechanismen vergelijkbaar zijn met bekende werkingsmechanismen voor conventionele niet-nanomaterialen (zie ook [Signaleringsbrief KIR-nano 2015 nummer 1](#)). Verder heeft de waarneming dat met name kinetiek en gedrag in het milieu van nanomaterialen vaak anders zijn dan voor niet-nanomaterialen, geleidt tot extra aandacht voor eigenschappen zoals oplossen, transformatie en opname van nanomaterialen. Deze processen zijn echter mede afhankelijk van omgevingsfactoren, zoals de zuurgraad (pH) of het zoutgehalte in water.

¹ [OESO](#): Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling.

² Passieve nanomaterialen zijn hier gedefinieerd als biopersistente, niet-vezelvormige nanomaterialen, zoals inhaleerbare stoffige slecht afbreekbare deeltjes, die geen oppervlakteractiviteit vertonen, en geen specifiek effect op de cel induceren, en die niet goed gedispergeerd blijven in biologische vloeistoffen.

Wetenschappers richten zich daarom op de ontwikkeling van “[functional assays](#)”³ om hier beter inzicht in te krijgen. De teststrategie uit NANoREG kan helpen om situaties te vinden waar gebruik van groeperen en read-across potentieel mogelijk is en tevens geeft het richting aan het type data dat voor een goede onderbouwing van groeperen en read-across nodig is.

RIVM/KIR overweging: Eind 2014 gaf RIVM aan dat er voor de versnelde risicobeoordeling van nanomaterialen twee sporen nodig zijn (zie ook [Signaleringsbrief KIR-nano 2014 nummer 3](#)). Een eerste spoor moest zich richten op internationale overeenstemming over de essentiële chemische eigenschappen van nanomaterialen om voorspelling van schadelijke effecten mogelijk te maken. Met de ontwikkeling van de diverse strategieën van testen en groeperen lijkt dit doel grotendeels bereikt. Onder andere tijdens de recente OECD “Expert Meeting on Grouping and Read-Across” in Brussel bleek dat het startpunt van de diverse strategieën vergelijkbaar is, namelijk identificatie van het nanomateriaal (zowel fysisch als chemisch), en kennis over het gedrag (waar komen ze terecht) en de activiteit (hoe reageren ze met biologische systemen). Een tweede spoor moest zich richten op het ontwikkelen en/of aanpassen van testmethoden en het beschikbaar maken (en houden) van nieuwe gegevens die worden gegenereerd, zodat deze gebruikt kunnen worden in de ontwikkeling van modellering van belangrijke (toxicologische) processen. Ook hier is progressie te zien, maar is niettemin nog werk nodig. Binnen o.a. OECD en ISO⁴ wordt aan testrichtlijnen en richtsnoeren gewerkt, maar internationale overeenstemming is vaak een langdurig proces, mede doordat er implicaties zijn voor wetgeving in de verschillende jurisdicties. Binnen Europe werken de projecten [GUIDEnano](#), [NANoREG](#), [NanoReg2](#), [SUN](#), [NanoDefine](#) en [eNanoMapper](#) samen aan een gezamenlijke structuur voor het beheer van de data. Deze structuur moet er mede op gericht zijn naast wetenschappelijke vragen, ook vragen voor regelgeving te kunnen beantwoorden. Beheer van informatie is ook een aandachtspunt in het zogenaamde “Nanomaterial Data Curation Initiative”, dat is opgezet door nano-wetenschappers uit Europa en de VS, geeft adviezen voor het beoordelen van de volledigheid en kwaliteit van gegevens over nanomaterialen (databeheer of ‘data curation’). Dit heeft als doel dat de gegevens zoveel mogelijk vergelijkbaar zijn en met weinig moeite door derden gebruikt kunnen worden. Als eerste stap is onlangs een [artikel](#) gepubliceerd waarin het onderwerp databeheer verder is uitgewerkt.

³ Functional assays zijn metingen van processen in een gecontroleerd (laboratorium)systeem die een brug vormen tussen eigenschappen van een nanomateriaal en mogelijke uitkomsten in een complex (milieu)systeem.

⁴ [ISO](#): Internationale Organisatie voor Standaardisatie.



‘EU Nano Observatory’ als alternatief voor Europees register voor nanomaterialen

Tijdens de bijeenkomst van de CASG-nano⁵ op 10 en 11 maart 2016, heeft de Europese Commissie (EC) aangegeven dat er geen geharmoniseerd Europees register voor producten met nanomaterialen gaat komen. Zij ziet geen toegevoegde waarde van een Europees register bovenop de nationale systemen die er nu al zijn in Frankrijk, België, Denemarken en Zweden. In deze landen moeten fabrikanten producten met nanomaterialen verplicht registreren.

De EC baseert dit besluit mede op grond van de onafhankelijk uitgevoerde [impactstudie](#) (zie o.a. [Signaleringsbrief KIR-nano 2014 nummer 2](#) en [Signaleringsbrief KIR-nano 2015 nummer 2](#)). Ze ziet wel de noodzaak van goede informatie over nanomaterialen in de vorm van een ‘EU Nano-Observatory’. Het Europese Chemicaliënagentschap (ECHA) is aangewezen om deze ‘EU Nano-Observatory’ op te zetten. Ideeën over de vorm waarin staan nog niet helemaal vast. Er is een suggestie voor een website waarin bestaande informatie over nanomaterialen beschikbaar wordt gesteld. Informatiebronnen hiervoor zijn de registraties voor REACH-, CLP- en Biocidenwetgeving, en de Europese wetenschappelijke projecten. Verschillende onderdelen van de ‘EU Nano-Observatory’ zullen zich richten op een verschillend publiek en de mate van detail van de informatie per onderdeel zal dan ook verschillen.

Naar aanleiding van de afwijzing van het EU-register hebben verschillende stakeholders (NGO’s, consumentengroeperingen en onderzoeksorganisaties) tijdens een workshop op 25 april jl. hun ongenoegen en teleurstelling geuit. Om tot adequate maatregelen te komen voor het verzamelen en publiceren van informatie over nanomaterialen op de Europese markt is dit volgens hen een foute beslissing. Vooral het feit dat er geen wettelijke vraag komt naar nieuwe informatie over producten en dat er vooral informatie wordt verzameld van wat er al aanwezig is op de markt, leidt tot kritiek van bovengenoemde organisaties, maar ook van enkele lidstaten. ECHA gaat de ‘EU Nano-Observatory’ in de komende jaren (2016-2019) gestalte geven. “Hiervoor is het essentieel te begrijpen wat de verwachtingen van een ‘EU Nano-Observatory’ zullen zijn”, aldus Jenny Holmqvist, de coördinator nano-activiteiten binnen ECHA. “Ook een dialoog tussen de verschillende stakeholders is hierbij van groot belang”.

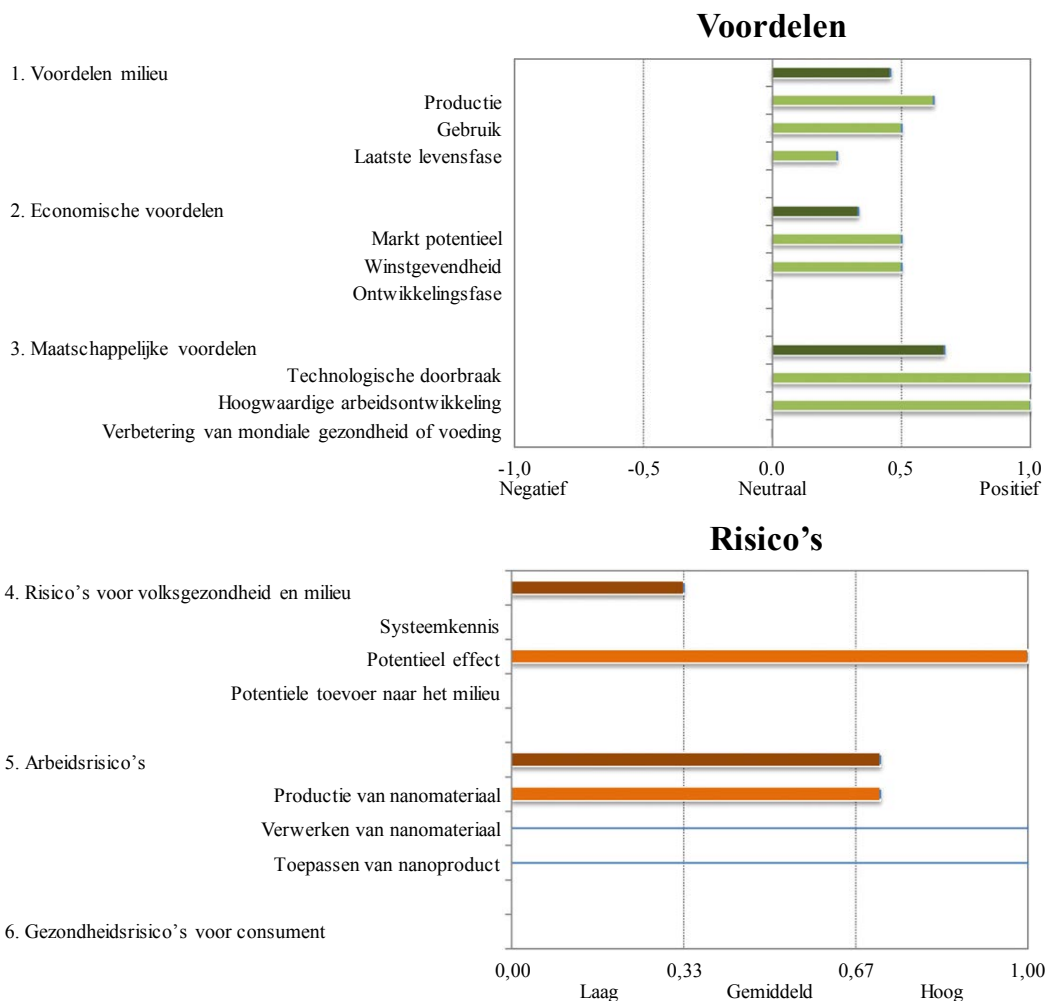
RIVM/KIR overweging: Het is opmerkelijk dat de EC bestaande nationale registers beschouwt als systemen waaraan een Europees register weinig toevoegt. De bestaande nationale systemen verschillen onderling in doel en aanpak. Een centraal Europees register zou voor harmonisatie kunnen zorgen en daarmee tot duidelijkheid en uiteindelijk lastenverlichting voor industrie en overheden kunnen zorgen. De uitgevoerde impactstudie gaf geen duidelijke omschrijving van doelen en type gebruikers van een Europees register. Dit bemoeilijkt het vaststellen van bepaalde impact.

⁵ CASG-nano: Competent Authorities Sub-Group on nanomaterials.



LICARA NanoSCAN: snelle screening van voordelen en risico's van nanoproducten

Evaluatie van de voordelen en risico's van een nieuw (nano)product is een belangrijk onderdeel van het innovatieproces, maar vergt veel energie en tijd. Vaak hebben midden- en kleinbedrijven (MKB) echter niet de kennis en expertise om deze aspecten te beoordelen en te communiceren naar klanten, overheden, consumenten, etc. Vanuit het Europese [LICARA project](#) is daarom een tool ontwikkeld, de [LICARA NanoSCAN](#), die het MKB ondersteunt bij de beoordeling van zowel voordelen als risico's gedurende de gehele levenscyclus van nanoproducten. Hierbij wordt via verschillende meerkeuzevragen gekeken naar de economische, maatschappelijke en milieuvoordelen van het nanoproduct. Deze worden vergeleken met een referentieproduct met vergelijkbare functionaliteit dat niet op nanotechnologie is gebaseerd. Er wordt gekeken naar de risico's voor de consument, werknemer, volksgezondheid en milieu. De risico's worden geschat door het combineren van drie bestaande tools, namelijk [Stoffenmanager Nano](#) (werknemer), [NanoRiskCat](#) (consument) en [Precautionary Matrix](#) (volksgezondheid en milieu). De LICARA NanoSCAN start met vragen over het gebruikte nanomateriaal om zo vast te stellen of het product nanodeeltjes bevat en om het nanoproduct verder te analyseren. Na het doorlopen van alle vragen worden de voordelen en risico's getoond door middel van een staafdiagram (Figuur 1).



Figuur 1 Voordelen en risico's van een nanoproduct dat is beoordeeld door de LICARA NanoSCAN (vertaling van Figuur 3 uit het [artikel](#) van Van Harmelen en collega's).

Zoals bij een multicriteria-analyse⁶, worden de resultaten gepresenteerd op een genormaliseerde schaal van 0 tot 1. Hierbij wordt aan elke (set van) vragen hetzelfde gewicht gehangen. De totaalscore van een bepaald voordeel of risico is het gemiddelde van de onderliggende scores. Het bovenste deel van Figuur 1 laat bijvoorbeeld zien dat zowel de milieu-, economische- als maatschappelijke voordelen van het nanoproduct positief zijn vergeleken met het referentieproduct: het nanoproduct presteert dus beter dan het referentieproduct zonder nanomaterialen. De milieu- en economische voordelen zijn lager dan de maatschappelijke voordelen. Het onderste deel van Figuur 1 toont de risico's van het nanoproduct (laag, gemiddeld of hoog). Deze risico's zijn gerelateerd aan de potentiële activiteit en stabiliteit van het nanomateriaal. De risico's voor de volksgezondheid en milieu zijn gemiddeld, maar de risico's voor de werknemer zijn hoog, vooral tijdens de productie van het nanomateriaal. Risico's voor de consument worden niet verwacht. De voordelen zijn net iets groter dan de risico's van het product. Gezien de verwachte hoge werknemersrisico's, kan de verdere ontwikkeling van het product alleen doorgang vinden als de risico's op de werkplek geminimaliseerd worden. De LICARA NanoSCAN bevat enkele vragen over wet- en regelgeving, maar geeft geen beoordeling over in hoeverre de wetgeving wordt nageleefd. De reden hiervoor is dat de wetgeving complex is en evolueert in de tijd. Wel wordt de gebruiker, indien gewenst, doorgestuurd naar andere projecten en hulpmiddelen om aan meer informatie over de wetgeving te komen. Evaluatie van de tool laat zien dat de LICARA NanoSCAN een redelijk conservatieve schatting geeft van de risico's. De tijd die nodig is om de tool in te vullen (gemiddeld 4 uur) is acceptabel volgens de midden- en kleinbedrijven die de LICARA NanoSCAN getest hebben.

KIR/RIVM overweging: Er zijn verschillende tools ontwikkeld waarmee gekeken kan worden naar de risico's of de voordelen van een product. Vaak zijn deze tools beperkt tot een bepaalde doelgroep: werknemers, milieu of consument. De LICARA NanoSCAN is een unieke tool, omdat het zowel de risico's als de voordelen van een nanoproduct evalueert voor alle doelgroepen, en gedurende de gehele levenscyclus van een nanoproduct. In relatief weinig tijd en met relatief weinig gegevens kunnen bedrijven een ruwe inschatting krijgen van de voordelen en risico's van het nanoproduct en hiermee een afgewogen beslissing maken om bijvoorbeeld wel of niet door te gaan met de ontwikkeling van een product of om de productie op te schalen. Wanneer de voordelen niet opwegen tegen de risico's, kunnen de resultaten van de LICARA NanoSCAN gebruikt worden om in te schatten welke risico's verlaagd moeten worden of welke voordelige eigenschappen om meer ontwikkeling vragen. Het kan daarom ingezet worden als een screening tool om al in een vroeg stadium van de ontwikkelingsfase in te schatten of verdere ontwikkeling van het product doorgang moet vinden. De LICARA NanoSCAN kan hierdoor een nuttige tool zijn bij het Safe-by-Design concept en de handhaving hiervan. De LICARA NanoSCAN is alleen beschikbaar in het Engels.

⁶ Multicriteria-analyse is een wetenschappelijke evaluatiemethode om tussen diverse alternatieven een rationele keuze te maken op basis van meer dan één criterium.



Grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling aan nanozilverdeeltjes

Tijdens de productie en verwerking van nanozilverdeeltjes kunnen deze vrijkomen in de lucht met als gevolg dat werknemers blootgesteld worden aan de nanozilverdeeltjes. Voor zilverstof, bestaande uit deeltjes in de grootteorde van micrometers⁷, is een beroepsmatige grenswaarde van 0.1 mg/m³ vastgesteld. Deze grenswaarden geeft aan wat de maximaal toegestane concentratie zilverstof op de werkplek is zonder dat de werknemers zich zorgen hoeven te maken over eventuele gezondheidseffecten als gevolg van de blootstelling aan zilverstof. Nanozilverdeeltjes kunnen echter, door hun kleine afmeting, verder doordringen in de longen en op plaatsen in het lichaam komen waar de grotere deeltjes niet kunnen komen. Daarnaast kunnen nanodeeltjes vanwege hun relatief grote oppervlak reactiever (en dus schadelijker) zijn dan grotere deeltjes. Het is daarom de vraag of de conventionele grenswaarden voor zilverstof wel voldoende bescherming bieden voor blootstelling aan nanozilverdeeltjes.

Amerikaanse, Duitse en Koreaanse wetenschappers hebben nu samen een [voorstel](#) gepubliceerd waarin zij aanbevelen om voor beroepsmatige blootstelling aan nanozilverdeeltjes een grenswaarde van 0.19 µg/m³ te hanteren (ca. 500 keer lager dan conventionele waarde voor zilverstof). Voor het afleiden van deze grenswaarde maakten zij gebruik van gegevens van recente wetenschappelijke studies waarin ratten werden blootgesteld aan verschillende concentraties nanozilverdeeltjes. De focus lag daarbij op blootstelling via inademing aangezien dit als de meest kritische blootstellingsroute wordt gezien op de werkplek. In de beschikbare studies zijn de ratten blootgesteld aan concentraties variërend tussen 49 en 515 µg/m³. Onderzoek van de organen van de ratten liet een concentratieafhankelijke toename van de galproductie zien en schade aan de lever en longen. De lever bleek hierbij het meest gevoelige orgaan te zijn. Daarom is voor het afleiden van de grenswaarde de lever als meest kritische doelorgaan genomen. Voor het berekenen van de grenswaarde is rekening gehouden met het verschil in kinetiek en gevoeligheid tussen ratten en mensen en tussen mensen onderling. Verwacht wordt dat de grenswaarde van 0.19 µg/m³ werknemers beschermt tegen mogelijke gezondheidsrisico's, zoals lever-, long-, en huidbeschadiging.

RIVM/KIR overweging: Diverse blootstellingsstudies laten zien dat de persoonlijke blootstelling aan nanozilverdeeltjes op de werkplek een waarschijnlijk scenario is. Het is bekend dat conventionele grenswaarden waarschijnlijk niet voldoende bescherming bieden tegen blootstelling aan nanodeeltjes, omdat nanodeeltjes mogelijk dieper in de longen kunnen doordringen. Daarnaast zijn nanodeeltjes mogelijk reactiever dan grotere deeltjes van dezelfde stof. Een specifieke grenswaarde voor beroepsmatige blootstelling aan nanozilverdeeltjes is daarom welkom. Daarbij moet vermeld worden dat de grenswaarde van 0.19 µg/m³ een wetenschappelijk voorstel is en (nog) geen officiële grenswaarde. In het voorstel wordt een goed onderbouwde methode gebruikt voor de berekening van de grenswaarde, waarbij rekening wordt gehouden met de onzekerheden waarmee de gegevens verkregen zijn. Een kritische noot is echter dat de grenswaarde is gebaseerd op massa. Internationaal is er consensus dat het meten van deeltjesaantallen (en/of het specifieke oppervlakte per volume materiaal) meer relevant is voor het bepalen van schadelijke effecten in de longen. Het is daarom nog steeds een discussiepunt of de traditionele, op massa gebaseerde grenswaarde voldoende bescherming biedt tegen blootstelling aan nanodeeltjes. Niettemin biedt massa de kans om vergelijking met niet-nanomaterialen te maken (waarvoor vaak alleen massagegevens beschikbaar zijn). Vaak wordt dan ook voorgesteld om naast massa ook deeltjesaantallen (en/of het specifieke oppervlakte per volume materiaal) als maat voor blootstelling (en gerelateerd effect) te geven.

⁷ ISO definieert 'stof' als deeltjes kleiner dan 75 micrometer, IUPAC definieert het als deeltjes in de range van 1–100 micrometer.



Nieuwe ontwikkelingen voor therapie met nanogeneesmiddelen

Recentelijk zijn er meerdere nieuwsberichten geweest over de mogelijke nieuwe toepassingen van nanotechnologie in de kankergeneeskunde.

Tumorvaccin

Vanuit de Universiteit Leiden is een [artikel](#) gepubliceerd over het inbouwen van synthetische peptiden⁸ in nanodeeltjes. Er zijn twee typen nanodeeltjes gebruikt, liposomen en nanodeeltjes van polymelkzuur-polyglycolzuur (PLGA). De in de nanodeeltjes ingebouwde peptiden bleken in staat om de beginfasen van een immuunreactie te stimuleren. Bij deze immuunreactie wordt een afweer tegen tumorcellen gegenereerd waardoor het lichaam in staat is om de tumorcellen te doden. Na vaccinatie van muizen bleek dat de peptiden in liposomen effectiever waren dan in PLGA-nanodeeltjes. Beide typen nanodeeltjes induceerden een hogere activiteit dan de tot op heden gebruikte formuleringen. De gebruikte synthetische peptiden zijn afgeleid van verschillen in genetische informatie tussen de tumor en de patiënt. De combinatie met de inbouw in nanodeeltjes wordt gezien als een veelbelovende stap in de immunotherapie van tumoren. Het onderzoek heeft een belangrijke subsidie binnengehaald om dit concept van tumorvaccins verder te ontwikkelen. Nu bij muizen goede resultaten met de techniek zijn behaald, is het volgende doel om de techniek ook bij mensen te gaan toepassen. De resultaten laten een veelbelovende inductie van de immunrespons zien. Hoe snel een dergelijke techniek werkelijk in de kliniek toegepast zal worden, is vooralsnog moeilijk te voorspellen.

Verwijderen microtumorrestanten met behulp van “plasmonic nanobubbles”

Als een tumor operatief wordt verwijderd, kunnen microtumoren achterblijven die kunnen leiden tot het terugkeren van de tumor en uitzaaiingen. Het verwijderen van veel weefsel om er zeker van te zijn dat de gehele tumor verwijderd is en er niets achterblijft, is echter niet altijd mogelijk omdat dit teveel weefsel schade zou geven. Het toepassen van een door een laser geïnitieerde activatie van nanostructuren (aangeduid als “plasmonic nanobubbles”; PNB) bleek in staat om in een muis microtumoren (bestaande uit slechts 3 tot 30 cellen) te identificeren en te doden. Deze kleine aantallen cellen kunnen niet gevonden worden met de huidige methoden. Nanogouddeeltjes die in cellen zijn opgenomen, worden met behulp van een laser lokaal geactiveerd. Het nanogouddeeltje zet de energie van de laser om in gelokaliseerde warmte waardoor de omliggende vloeistoffen verdampen en er wordt een PNB gevormd met een zeer korte levensduur. De [publicatie](#) geeft een voorbeeld van het gebruik van deze PNB-technologie voor het beheersen van zowel verwijderbare als niet-verwijderbare tumoren tijdens de operatie. Het principe werd in een *in vitro* celkweekstelsel en *in vivo* in de muis onderzocht. In beide systemen bleek het mogelijk om de tumorcellen te detecteren en te doden.

Nanodeeltjes van calciumcarbonaat voor behandeling van tumoren

Tumoren kunnen hun omgeving zuurder maken om de groei te bevorderen. Het terugdraaien van deze verzuring zou een mogelijkheid kunnen bieden om de groei van tumoren te stoppen. Het is echter niet goed mogelijk om dit in de praktijk uit te voeren. Om dit doel toch te bereiken werden nanodeeltjes gesynthetiseerd bestaande uit calciumcarbonaat (nano-CaCO₃). Met behulp van nano-CaCO₃ bleek het inderdaad mogelijk om in de tumor van een muis de verzuring terug te draaien waardoor de groei van tumoren mogelijk afgeremd wordt. Het [artikel](#) geeft aan dat het met de gebruikte synthesesmethoden mogelijk is om nano-CaCO₃ deeltjes te maken met een brede variatie aan groottes, waardoor gerichte aanpassing van de zuurgraad mogelijk wordt.

RIVM/KIR overweging: Alle hiergenoemde technieken richten zich op de ontwikkeling van “een vorm van kankertherapie waarbij specifiek alleen de omgeving van de kankercellen of de kankercellen zelf worden behandeld”. Hierdoor kunnen bijwerkingen en mogelijke toxiciteit in andere organen worden

⁸ Peptiden zijn relatief korte ketens van aminozuren, de bouwstenen van eiwitten.

gereduceerd. Tijdens huidige behandelingen vindt er meestal een nabehandeling plaats met bestraling en/of chemotherapie om deze laatste restanten van een tumor te verwijderen. De beschreven methoden kunnen mogelijk zonder extra zware nabehandelingen ook deze laatste restanten van een tumor opruimen. Hoewel de hier beschreven nieuwe therapievormen nog niet klaar zijn om in de klinische praktijk te worden toegepast, zien de eerste resultaten er veelbelovend uit. Dit kan weer gezien worden als een stap voorwaarts in de ontwikkeling van therapieën tegen kanker.

De in Leiden gebruikte peptiden zijn een afspiegeling van genetische “foutjes” in tumoren. Een immuun reactie tegen de tumor zal in principe alleen de tumorcellen (inclusief de laatst overgebleven tumorcel) als afwijkend zien en doden. Het gebruik van “plasmonic nanobubbles” is een van de vele methoden die momenteel onderzocht worden om microresiduen van tumoren op te sporen en te behandelen. Tijdens huidige behandelingen vindt er meestal een nabehandeling plaats met bestraling en/of chemotherapie om deze laatste restanten van een tumor te verwijderen. Of deze methode met PNB ook inderdaad bij de mens toepasbaar en succesvol is, zal uit verder klinisch onderzoek moeten blijken. Een belangrijk voordeel van deze methode is dat deze tijdens de operatie zelf toegepast kan worden, en dat het resultaat van de therapie direct beoordeeld kan worden. Het onderzoek met nano-CaCO₃ laat zien dat de omgeving van tumorcellen te beïnvloeden is. Of dit inderdaad zal leiden tot een betere tumortherapie is nog onbekend. Hoewel de hier beschreven nieuwe therapievormen nog niet klaar zijn om in de klinische praktijk te worden toegepast, zien de eerste resultaten er veelbelovend uit. Dit kan weer gezien worden als een stap voorwaarts in de ontwikkeling van therapieën tegen kanker.



European Technology Platform Nanomedicine: Strategic Research & Innovation Agenda gepubliceerd

Het European Technology Platform Nanomedicine (ETPN) heeft begin 2016 een “[Strategic Research & Innovation Agenda](#)” gepresenteerd voor “nanomedicine”, dat zij daarbij breed definiëren als “het gecontroleerde gebruik van nanotechnologieën in de gezondheidszorg”. Voor de agenda zijn vier doelen geformuleerd:

1. Focussen op medische behoeften waar nog geen oplossing voor is, en waar nanomedicine het verschil kan maken door nu nog ontbrekende opties voor diagnostiek en behandeling mogelijk te maken.
2. De match van nanotechnologie met andere “Key Enabling Technologies” (KETs) faciliteren en zo te komen tot nieuwe, slimme en met elkaar verbonden producten.
3. De implementatie van medische innovaties in gezondheidszorgsystemen optimaliseren door een goede balans te bereiken tussen de voordelen voor patiënten, de kostenbegrenzings van gezondheidszorgsystemen en het terugverdienen van investeringen door de industrie.
4. Het behouden of zelfs versterken van de positie van de Europese gezondheidszorg-economie.

Om deze doelen te bereiken is een overzicht gemaakt van de mogelijke impact die nanomedicine zou kunnen hebben op de gezondheidszorg. Hiertoe zijn 8 belangrijke groepen van ziektes geselecteerd, te weten: hart- en vaatziekten, kanker, neurologische aandoeningen, infectieziekten, diabetes & endocriene aandoeningen, artritis & artrose en een groep diverse ziektes. Voor elk van deze ziektes is vervolgens een aantal medische behoeften geïdentificeerd, alsmede oplossingen die nanomedicine hiervoor zou kunnen bieden. Een voorbeeld is de behoefte aan niet-invasieve methodes om vaatvernauwingen op te sporen. Met behulp van nanotechnologie is het mogelijk hiervoor oplossingen te ontwikkelen op basis van medische beeldvorming, en zelfs om hieraan direct een mogelijkheid voor behandeling te koppelen. Voor de bestrijding van kanker biedt nanotechnologie diverse manieren om te komen tot preciezer op de tumor gerichte geneesmiddelen, bestraling en immuuntherapie, met als resultaat een betere kans op genezing met minder bijwerkingen (zie ook bijdrage “*Nieuwe ontwikkelingen voor therapie met nanogeneesmiddelen*” in deze signaleringsbrief). Een bekend probleem voor de bestrijding van neurologische aandoeningen in de hersenen met geneesmiddelen is het bestaan van de bloed-hersen barrière, dat vreemde stoffen – inclusief geneesmiddelen – tegenhoudt. Nanotechnologie kan ook hiervoor oplossingen bieden. De agenda benadrukt verder dat om de doelen te bereiken het essentieel is dat er samengewerkt wordt in netwerken waarin alle stakeholders vertegenwoordigd zijn, en dat er structuren beschikbaar zijn om de translatie van nieuwe, innovatieve producten naar de patiëntenzorg te faciliteren.

RIVM/KIR overweging: Het document bouwt voort op het eerdere gedachtengoed van het ETPN, zoals onder meer neergelegd in de “roadmaps” uit 2009 en de White Paper “Nanomedicine 2020” uit 2013. In dat laatste document koppelde het ETPN drie belangrijke groepen van producten (ten behoeve van therapeutische, diagnostische, en regeneratieve geneeskunde) aan belangrijke ziektes: cardiovasculair, neurodegeneratief, diabetes, kanker en ontstekingen. Nu wordt het aantal ziektes uitgebreid, en men identificeert onvervulde medische behoeften waarvoor nanomedicine oplossingen kan bieden. Het laatste laat meer concreet de potentiële meerwaarde zien van nanomedicine, en brengt een belangrijke focus aan in de strategie. Het document is sterk gericht op het belang van het beschikbaar komen van nieuwe producten, met daarbij ook wel aandacht voor het belang van veiligheidsonderzoek en van contacten met de regelgevingskaders. ETPN roept terecht op tot het samenbrengen van academische, klinische, industriële en overheidspartijen in een coherent systeem. Met nog wat meer aandacht voor deze laatste aspecten zou het concept optimaal bij kunnen dragen aan het realiseren van meer innovatieve medische producten, die appelleren aan de grote maatschappelijke uitdagingen als duurzame gezondheidszorg.



Nanodeeltjes als therapie voor allergie

Tijdens een allergische reactie ontstaat in het lichaam door stoffen en deeltjes (bijvoorbeeld pollen) een ontsteking die veelal gepaard gaat met bijvoorbeeld zwellingen (benauwdheid), roodheid van de huid en tranen. Wetenschappers hebben een [nanodeeltje](#) ontwikkeld dat het immuunsysteem (dat verantwoordelijk is voor de allergische reactie) van het lichaam 'voor de gek kan houden'. Dit komt doordat het nanodeeltje uit stoffen bestaat die door het lichaam als onschadelijk worden beschouwd, waardoor een allergische reactie niet tot stand komt. Dit nanodeeltje werkt als een Trojaans paard, waarbij de stof waar mensen allergisch voor zijn (allergeen) in het nanodeeltje wordt gestopt. Wanneer het nanodeeltje met daarin het allergeen in het lichaam wordt gebracht, herkent het lichaam het nanodeeltje als onschadelijk en wordt het opgenomen door een macrofaag, een cel in het lichaam die deeltjes kan opruimen. Omdat het nanodeeltje bestaat uit biologisch afbreekbare stoffen, kan de macrofaag het nanodeeltje afbreken. Vervolgens presenteert de macrofaag onderdelen van het nanodeeltje samen met het allergeen aan het immuunsysteem met daarbij signalen dat het om een onschadelijke stof gaat. Het immuunsysteem zal het allergeen daarom niet aanvallen en er treedt geen allergische reactie op. Het immuunsysteem 'leert' als het ware dat de stof onschadelijk is.

In een Amerikaanse studie van [Smarr et al.](#) worden resultaten gepresenteerd van experimenten met het nieuwe nanodeeltje in muizen. De muizen waren allergisch voor een specifiek eiwit; na blootstelling aan dit eiwit ontstond een allergische reactie in de vorm van astma. Wanneer het eiwit werd ingepakt in een biologisch afbreekbaar nanodeeltje trad er geen allergische reactie in de muizen op. Ook was het mogelijk om de nanodeeltjes als therapie te gebruiken, waardoor de allergie bij de muizen werd genezen en er ook na blootstelling aan het eiwit (zonder nanodeeltje) geen allergische reactie optrad. In theorie is het mogelijk om het nanodeeltje met andere allergenen zoals huisstofmijt, pollen of pinda-eiwit te vullen om zo verschillende allergieën te verhelpen en mogelijk te genezen. Ook kunnen lichaamseigen eiwitten in het nanodeeltje worden gebracht als therapie voor auto-immuunziekten waarbij het lichaam lichaamseigen eiwitten aanvalt. Deze eerste studie is uitgevoerd in muizen, maar er zijn al vervolgstudies gepland in patiënten.

RIVM/KIR overweging: De resultaten van het onderzoek van Smarr en collega's zijn veelbelovend, vooral omdat ze laten zien dat het mogelijk is om dankzij gebruik van een biologisch afbreekbaar nanodeeltje het lichaam te leren geen heftige reacties te laten oproepen. Vervolgstudies zullen moeten uitwijzen of deze behandelingswijze ook bij mensen werkt. Als dit zo is, dan zou dit betekenen dat allergische reacties in de toekomst niet meer voor hoeven te komen, omdat de ontwikkelde nanodeeltjes met verschillende allergenen gevuld kunnen worden, waardoor verschillende typen allergie genezen kunnen worden. Een voorwaarde is wel dat het afbreekbare nanodeeltje na opname aan het immuunsysteem gepresenteerd wordt in combinatie met een deel van het allergeen. Of dit voor alle stoffen opgaat, is nog maar de vraag. Ook is meer informatie nodig over mogelijke bijwerkingen van de toepassing van het nanodeeltje. Vervolgonderzoek zal meer duidelijkheid bieden of de Smarr-methode inderdaad astma, voedselallergie en auto-immuunziekten de wereld uit kan helpen.



Update van de Woodrow Wilson ‘Nanotechnology Consumer Products Inventory’

De Woodrow Wilson ‘[Nanotechnology Consumer Products Inventory](#)’ (CPI) database, opgezet in 2005, is een openbare Amerikaanse databank waarin consumentenartikelen waarin nanomaterialen (NM) zijn toegepast worden geregistreerd. De databank is in de afgelopen jaren bijgewerkt, waarbij een flink aantal nieuwe producten is toegevoegd. Op basis van een peiling naar de gebruiksbehoeften onder wetenschappers, beleidsmakers, maatschappelijke organisaties en industrie is de opzet van de database vernieuwd. Er zijn nieuwe categorieën in de productomschrijvingen toegevoegd, die gericht zijn te doorzoeken. De categorieën onderscheiden onder meer de samenstelling van het NM, hoe het materiaal is verwerkt in het product, de functie van het NM in het product, de potentiële blootstellingsroutes, en informatie over de (on)zekerheid of het product daadwerkelijk NM bevat. Ook is een flink aantal producten gearchiveerd die niet meer op de markt zijn of waarvan de claim over het bevatten van NM ongegrond bleek. De onderzoekers achter de CPI beschrijven de vernieuwingen in een [artikel](#) in het “*Beilstein Journal of Nanotechnology*”, en geven daarbij ook een overzicht van de informatie die de databank heeft opgeleverd vanaf de start (2005) tot aan de voltooiing van de update (2015).

De herziene databank bevatte ten tijde van de publicatie 1814 producten, afkomstig van 622 bedrijven, uit 32 landen. Het overgrote deel hiervan zijn producten van Amerikaanse bedrijven. Er waren vijf producten van twee Nederlandse bedrijven. De categorie ‘Health and Fitness’ bevat de meeste producten (42% van de producten), ‘Personal care products’ is hiervan de grootste subcategorie (m.n. tandenborstels, lotions, en haarverzorgingsproducten). Zilver bleek het meest frequent voorkomende NM (aanwezig in 24% van de producten). Voor ongeveer de helft van de producten werd echter geen informatie gegeven over de samenstelling van het gebruikte NM. De meest gerapporteerde toepassing van NM was vanwege antimicrobiële werking (31%; vooral zilver en titaniumdioxide), gevolgd door beschermende coatings (15%; vooral titaniumdioxide en silica), zuivering van bijvoorbeeld water of lucht (15%) of als ingrediënt in cosmetica (12%) en gezondheidsproducten zoals voedingssupplementen (11%). Blootstelling via de huid werd als voornaamste blootstellingsroute voorzien.

Voor het opnemen van een product in de database worden drie criteria gehanteerd: het product moet beschikbaar zijn voor consumenten, er is een claim of een verdenking dat het product nanomaterialen bevat, en de aanwezigheid van nanomaterialen in het product moet aannemelijk zijn volgens de curatoren van de CPI-database. Voor de meerderheid van de producten (71%) in de database is nog onvoldoende informatie beschikbaar om de veronderstelde aanwezigheid van nanomaterialen in het product daadwerkelijk te onderbouwen. De huidige bijgewerkte versie van de CPI-database staat ook “crowdsourcing” toe waardoor geregistreerde gebruikers, waaronder fabrikanten, wijzigingen en aanvullingen (zoals onderzoeksgegevens) kunnen toevoegen. Hierdoor is een snelle groei van de informatie in de database te verwachten.

RIVM/KIR overweging: De CPI-database is bruikbaar als goede indicator voor het algemeen voorkomen van nanomaterialen in consumentenproducten voor zowel consumenten als onderzoekers en beleidsmakers. De informatie per product in de CPI-database is vaak kwalitatief van aard of summier, of is qua chemische samenstelling zelfs niet feitelijk onderbouwd. Dit blijft een manco van de database, ondanks de koppeling aan onderzoeksgegevens en de mogelijkheid tot crowdsourcing in de nieuwe versie. Desondanks kan de database toch een goed inzicht geven welk type nanomateriaal met wat voor doel in welk type consumentenproducten wordt toegepast. Wel dient er bij gebruik van de CPI-database in Europa rekening mee te worden gehouden dat Amerikaanse producten oververtegenwoordigd zijn in de gegevens van de database. Al met al is de informatie geschikt om bepaalde gegevens voor onderzoek te verzamelen, bijvoorbeeld voor het inzichtelijk maken van potentiële toepassingen van en blootstelling aan NM via consumentenproducten. De database is minder geschikt voor het schatten van consumentenblootstelling aan nanomaterialen.



Veiligheidsbeoordeling van nanozinkoxide in voedselcontactmaterialen

Voordat voedingsmiddelen worden geconsumeerd, komen ze met veel materialen en gebruiksartikelen in contact (bij het ontwikkelen en produceren, het opslaan, het prepareren en het serveren). Deze materialen en gebruiksartikelen worden voedselcontactmaterialen genoemd. Voorbeelden zijn verpakkingsmaterialen, keukengerei en containers voor voedseltransport.

Voor toelating van het gebruik van nieuwe stoffen die gebruikt worden als voedselcontactmateriaal is een EFSA⁹-opinie over de veiligheid vereist. Deze procedure is wettelijk vastgesteld in de Europese [Verordening \(EC\) Nr. 1935/2004](#). De opinies worden gepubliceerd op de [website](#) van de EFSA.

Onlangs, in maart 2016, heeft EFSA een wetenschappelijke [opinie](#) over de veiligheidsbeoordeling van nanodeeltjes van zinkoxide (nanozinkoxide) voor gebruik in voedselcontactmaterialen gepubliceerd. Het ging hierbij om het gebruik van nanozinkoxide als transparante uv-lichtabsorbens in weekmakervrije polymeren¹⁰ tot maximaal 2% van het gewicht. De deeltjes van nanozinkoxide worden toegevoegd in poedervorm. In het uiteindelijke polymeer zijn de deeltjes nog steeds aanwezig als nanozinkoxide. EFSA concludeerde dat het nanomateriaal bij gebruik in weekmakervrije polymeren niet vrijkomt en richtte zich in de veiligheidsbeoordeling daarom op het vrijkomen van opgelost ionisch zink (zinkionen, Zn²⁺). Volgens EFSA blijft de hoeveelheid vrijkomende zinkionen onder de huidige specifieke migratielimit (SML)¹¹. Niettemin kan de totale hoeveelheid zink die een persoon per dag oraal binnenkrijgt boven het maximaal toelaatbare niveau (25 mg/persoon per dag) komen door blootstelling aan verschillende bronnen. Zink komt namelijk ook als micronutriënt in ons voedsel voor. De EFSA adviseert de Europese Commissie daarom om de SML te heroverwegen, waarbij (mogelijke) inname uit verschillende bronnen wordt meegenomen.

RIVM/KIR overweging: Het gebruik van nanomaterialen in voedselcontactmaterialen heeft vaak als doel de technische eigenschappen van de kunststoffen zodanig te beïnvloeden dat levensmiddelen langer vers blijven. Hiermee is het een belangrijke nanotechnologische toepassing op voedselgebied ([Peters en collega's](#)). Naar verwachting zullen in de toekomst dan ook veel verpakkingsmaterialen nanomaterialen bevatten.

Aandachtspunt bij de toepassing van nanomaterialen in voedselcontactmaterialen is het vrijkomen van nanodeeltjes uit het materiaal. Als nanodeeltjes niet vrijkomen, zal er ook geen orale blootstelling zijn en hoeft er geen nadere humane veiligheidsbeoordeling van nanodeeltjes te worden uitgevoerd. In voorgaande jaren heeft EFSA dit principe ook al toegepast in de beoordeling voor toepassing van stoffen met nanodeeltjes in voedselcontactmaterialen, zoals [titaniumnitride](#). Daarbij gaat het telkens om inbouw in plastics. De (aggregaten van) nanodeeltjes lijken in het algemeen veel te groot om uit het plastic vrij te komen en lijken opgesloten te zitten in de polymeren van het plastic. EFSA concludeert dan ook dat geen consumentenblootstelling aan titaniumnitride (in nanovorm) zal plaatsvinden en er daarmee geen zorg voor consumentenveiligheid is.

Een ander aandachtspunt is dat bij afbraak van het plastic de nanodeeltjes weer vrij zouden kunnen komen. De afvalfase van voedselcontactmaterialen wordt echter niet beoordeeld bij de toelating. Zeker als er in de toekomst steeds meer verpakkingsmaterialen met nanodeeltjes gebruikt gaan worden is het van belang om in de afvalfase aandacht te besteden aan het lot van nanomaterialen uit voedselverpakkingsmaterialen. Deze aspecten hebben ook aandacht nodig bij de uitwerking van concepten van 'circular product design', waarbij de afvalfase van een product de start is van de hergebruik- of nieuwe productiefase (circulaire economie).

⁹ EFSA: de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (European Food Safety Authority).

¹⁰ Een polymeer is een grote molecuul die bestaat uit een lange keten van gelijke delen. Natuurlijke polymeren zijn o.a. eiwitten en zetmeel, kunstmatige polymeren zijn thermoplasten, thermoharders en elastomeren (kunststof).

¹¹ De specifieke migratielimit (SML) is de maximale hoeveelheid van een bepaalde stof die een materiaal of voorwerp aan levensmiddelen of levensmiddelsimulanten mag afgeven.



Ontwikkelingen binnen de milieubeoordeling van nanomaterialen

Inspanningen van overheden, bedrijfsleven en onderzoeksinstituten vergroten langzaam de inzichten wat nodig is om te komen tot een betrouwbare schatting van de milieurisico's van nanomaterialen. Een drietal recente ontwikkelingen op dit terrein zijn noemenswaardig: 1) probabilistische risicobeoordeling van nanomaterialen, 2) risicobeoordeling van deeltjes die daadwerkelijk in het milieu worden geëmitteerd, en 3) risicobeoordeling op basis van kennis van de onderliggende mechanismen van toxiciteit.

1 - Probabilistische risicobeoordeling: Zijn er milieurisico's van nanodeeltjes te verwachten?

Zwitserse [onderzoekers](#) hebben een probabilistische risicobeoordeling van de vijf meest onderzochte nanodeeltjes uitgevoerd: zilver, titaniumoxide, zinkoxide, koolstofnanobuisjes en fullerenen. De risicobeoordeling was gebaseerd op jaargemiddelde schattingen van emissies van de nanodeeltjes en toxiciteitsgegevens voor water en bodem.

De resultaten van de risicobeoordeling laten allereerst zien dat er nog steeds veel haken en ogen zitten aan de huidige risicobeoordeling van nanodeeltjes. Zo ontbreekt het aan chronische toxiciteitsgegevens, en zijn er (te) weinig toxiciteitsgegevens voor het compartiment bodem. Ook zijn er onvoldoende data om rekening te kunnen houden met verschillen in toxiciteit tussen nanodeeltjes van dezelfde samenstelling, maar met verschillende vorm en/of grootte. Verder zijn er kennishiaten rond de jarenlange accumulatie van nanodeeltjes als gevolg van continue emissie en lange verblijftijd van de deeltjes in het milieu. Desondanks laten de resultaten van de studie zien dat voor koolstofnanobuisjes en fullerenen nauwelijks of geen risico's in het milieu te verwachten zijn: de verhouding tussen de verwachte milieuconcentraties en de kritische effectconcentraties is voor zowel water als bodem ruwweg een veiligheidsfactor 10.000. Voor nanozilver wordt een factor van ongeveer 1000 berekend, wat voornamelijk veroorzaakt wordt door het feit dat nanozilver in het milieu snel wordt omgezet naar deeltjes van nanozilver sulfide of naar zilverionen. Voor deze laatste twee vormen is een aparte risicobeoordeling nodig. De nanodeeltjes die het grootste risico vormen zijn nanozinkoxide voor het watermilieu en nanotitaniumoxide voor de bodem.

2 - Hoe om te gaan met 'reële' nanodeeltjes?

De huidige kennis van mogelijke gezondheidsaspecten door blootstelling aan nanodeeltjes, is veelal gebaseerd op zogenaamde 'pristine' nanodeeltjes. Dit zijn deeltjes van een eenduidige chemische samenstelling die in een zo zuiver mogelijke vorm zijn gesynthetiseerd. In de praktijk kunnen nanodeeltjes vrijkomen tijdens de gehele keten van productie tot en met de afvalfase, waarbij verwerking van het materiaal waarin de deeltjes worden toegepast een belangrijke rol speelt. Karakteristiek daarbij is dat deeltjes die tijdens verwerking vrijkomen meestal complex van samenstelling zijn én dat de samenstelling van de vrijkomende deeltjes afhangt van de fase in de levenscyclus. Zo kunnen er tijdens gebruik van materialen en/of producten andere deeltjes vrijkomen dan in geval van materialen die gerecycled worden of op een vuilstort belanden. Milieufactoren als zuurgraad, temperatuur, etc. spelen hierbij een rol, omdat deze de verwerking van materialen beïnvloeden.

De gegevens van de pristine deeltjes zijn nodig om aan de wettelijke richtlijnen te voldoen voor de gevaarsbeoordeling van deze deeltjes. Om een reëel beeld te schetsen van de risico's van de deeltjes die gedurende de levenscyclus van materialen vrijkomen, is daarnaast het verzamelen en verder karakteriseren van deze vrijkomende deeltjes nodig. Dit is geen sinecure, omdat het veelal gaat om kleine hoeveelheden die per tijdseenheid vrijkomen. Binnen het door de EU gefinancierde onderzoeksproject [SUN](#) ("Sustainable Nanotechnologies") wordt daarom gewerkt aan [methodieken](#) voor het simuleren en versnellen van het vrijkomen van deeltjes uit materialen en producten. Dit gebeurt door het verwerken van materialen te bevorderen door het manipuleren van de

milieuomstandigheden. Zo worden er bijvoorbeeld verwerkingsexperimenten uitgevoerd met pigmenten in nanovorm die in plastics aanwezig zijn en waarbij de luchtvochtigheid en de temperatuur kunstmatig worden verhoogd. Ook worden nanodeeltjes verzameld en gekarakteriseerd die vrijkomen bij het zandstralen van materialen.

3 - Verbeterde risicoschatting van nanodeeltjes op basis van kennis van onderliggende mechanismen van toxiciteit

In toenemende mate wordt onderkend dat voor een betrouwbare risicoschatting van nanodeeltjes het essentieel is om inzicht te hebben in de onderliggende mechanismen van toxiciteit. Binnen de toxicologie wordt dan ook steeds meer aandacht besteed aan de ontwikkeling van zogenaamde Adverse Outcome Pathways (AOPs)¹². Met behulp van een AOP is het onder andere mogelijk om de (weinig) toxiciteitsgegevens te gebruiken voor het voorspellen van de toxiciteit van vergelijkbare stoffen. Daarnaast kan kennis over AOPs gebruikt worden voor het groeperen van stoffen of van nanodeeltjes en voor het extrapoleren van data uit laboratoriumtesten met celsystemen naar complete organismen.

Tot op heden zijn er nog nauwelijks of geen AOPs voor nanodeeltjes ontwikkeld. Dit is een direct gevolg van het simpelweg ontbreken van voldoende (eco)toxiciteitsdata en van het ontbreken van specifieke kennis over de werkingsmechanismen van nanodeeltjes. Onlangs is er echter een [studie](#) gepubliceerd over de ontwikkeling van een AOP voor de effecten van nanokoperdeeltjes op de ontwikkeling van zebrawislarven. Eén enzym blijkt verantwoordelijk te zijn voor het oplossen van de buitenkant van de eieren, waarna de larven zich uit het ei kunnen bevrijden. De werking van dit enzym wordt geremd door nanokoper. Dit gebeurt doordat de nanodeeltjes zich aan de buitenkant van de zebrawislarven hechten en vervolgens langzaam door de eierschil heen migreren, of zorgen voor het vrijkomen van koperionen. De koperionen en de nanodeeltjes leiden er vervolgens toe dat het enzym dat de eierschil moet afbreken, niet meer functioneert waardoor de larven zich niet tijdig uit het ei kunnen vrijmaken en sterven.

De ontwikkelde AOP laat allereerst zien dat nanokoperdeeltjes ongeveer 8 keer meer toxisch zijn dan koperionen. Daarnaast kan de AOP gebruikt worden om de chronische en acute toxiciteit van nanokoperdeeltjes van verschillende grootte te voorspellen. Ook is de methode geschikt om toe te passen voor het ontwikkelen van AOPs voor nanodeeltjes van een andere samenstelling. Op dit moment is er echter nog onvoldoende data voor bijvoorbeeld nanodeeltjes van zink, zilver of nikkel.

RIVM/KIR overweging: Uiteenlopende aspecten komen in bovenstaande studies aan de orde:

1 – Allereerst blijkt dat er goede mogelijkheden zijn om toekomstige inspanningen voor de risicobeoordeling van nanodeeltjes te prioriteren. De veiligheidsfactoren suggereren dat voor milieurisicobeoordeling koolstofnanobuisjes en fullerenen minder prioriteit behoeven dan bijvoorbeeld zinkoxide en titaniumoxide voor respectievelijk water en bodem. Deze veiligheidsfactoren zijn echter gebaseerd op achtergrondwaarden in het milieu (als gevolg van diffuse emissies), dus lokaal kunnen wel degelijk risico's ontstaan door specifieke emissies, bv. vanuit afvalstromen (zie hieronder).

2 – Bij de risicobeoordeling van nanodeeltjes, zoals zinkoxide en titaniumoxide, is het van belang dat de gegevens zoveel mogelijk gebaseerd zijn op 'reële' deeltjes waaraan mens en milieu ook daadwerkelijk worden blootgesteld. Hierbij is het ook belangrijk om een vergelijking te maken tussen het gedrag en de effecten van verweerde deeltjes en van de pristine deeltjes die momenteel gangbaar zijn in risico-onderzoek. Dit biedt namelijk de mogelijkheid om de testgegevens die momenteel voor pristine deeltjes beschikbaar zijn, te gebruiken voor deeltjes die 'in het echt' vrijkomen.

3 – De betrouwbaarheid van gegevens en modellen voor de toxiciteit van nanodeeltjes kan aanzienlijk verhoogd worden als het werkingsmechanisme (AOP) van een deeltje bekend is. Ook deze benadering draagt er aan bij om de veelal beperkte set van experimentele gegevens optimaal te gebruiken voor de risicobeoordeling van nanodeeltjes van uiteenlopende samenstelling en grootte.

¹² Adverse Outcome Pathways zijn kwantitatieve formuleringen van de processen (pathways) waarlangs nadelige effecten (adverse outcome) in een organisme wordt geïnduceerd.



Nanomaterialen in afvalstromen

Een recent verschenen rapport van de [OECD](#) geeft een overzicht van de huidige kennis van de aanwezigheid van nanodeeltjes in behandelde afvalstromen en de mogelijke risico's voor mens en milieu die hieraan verbonden zijn. Een viertal afvalstromen is onder de loep genomen: recycling, verbanding, stort van afval en waterzuivering. Het rapport vloeit voort uit activiteiten van de OECD Working Party on Resource Productivity and Waste (WPRPW) en de OECD Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN). De onderzoeksvragen komen voort uit de constatering dat wereldwijd het aantal producten dat nanodeeltjes bevat, is vervijfvoudigd tussen 2006 en 2011. Te verwachten valt dat met de spectaculaire toename van de omzet in producten die nanodeeltjes bevatten (schattingen gaan uit van een toename van 200 biljoen euro in 2009 naar 2 triljoen euro in 2015) ook de nanodeeltjesbevattende afvalstromen substantieel zullen toenemen. De OECD Working Parties constateren daarnaast dat de potentiële risico's van nanodeeltjes voor mens en milieu nog onvoldoende bekend zijn, waarbij er reden is om aan te nemen dat sommige nanomaterialen tot ongewenste effecten zullen leiden. Ondanks deze constatering is er nog onvoldoende aandacht voor de vraag in hoeverre afvalstromen voldoende behandeld worden om te voorkomen dat er effecten op mens en milieu optreden.

In het rapport concluderen de experts dat niet uit te sluiten valt dat de huidige manieren van afvalverwerking onvoldoende functioneren. Hierdoor kunnen dermate grote hoeveelheden nanodeeltjes in het milieu terecht komen dat effecten op mens en milieu niet kunnen worden uitgesloten. Zoals blijkt uit deze bewoordingen, is de insteek van het rapport sterk gericht op het benoemen van de onzekerheden in onze kennis over de verwijdering van nanodeeltjes uit afvalstromen en de mogelijke effecten. Deze insteek is gebaseerd op de volgende overwegingen:

1. Er is gebrek aan informatie over de typen en hoeveelheden nanodeeltjes in afvalstromen;
2. Ondanks dat moderne afvalverwerkingsinstallaties een grote fractie van de aanwezige deeltjes tegen kunnen houden, is het toch waarschijnlijk dat een groot deel van de aanwezige deeltjes niet wordt tegengehouden en 'dus' in het milieu terecht komt;
3. Hoewel de best beschikbare technologieën de meest voor hand liggende, pragmatische, werkwijze zijn voor het behandelen van nanodeeltjes bevattende afvalstromen, zijn er toch serieuze zorgen over de effectiviteit van deze technologieën voor de verwijdering van nanodeeltjes;
4. In geval van waterzuiveringen komt een groot gedeelte van de deeltjes die uit afvalstromen worden verwijderd, in het afvalslib terecht. Dit slib wordt in veel landen op landbouwgrond gedeponeerd. Hierdoor kunnen de deeltjes in relatief grote hoeveelheden in het milieu terecht komen en een directe invloed hebben op het bodemleven, en via opname in gewassen kan ook de mens beïnvloed worden;
5. Nanodeeltjes in afvalstromen kunnen de efficiëntie van afvalverwerking verminderen, waardoor bijvoorbeeld afvalwaterzuiveringen minder goed gaan functioneren. Hierdoor kan een grotere hoeveelheid nanodeeltjes in het milieu terecht komen dan in geval van een optimaal functionerende zuivering.

Op basis van deze constatering adviseren de genoemde OECD Working Parties dat meer onderzoek nodig is. Dit onderzoek zou zich moeten richten op:

1. het identificeren en kwantificeren van nanodeeltjes in afvalstromen;
2. het gedrag en het lot van nanodeeltjes in afvalverwerkingsinstallaties;
3. de potentiële emissies van nanodeeltjes uit het restafval (zoals verbrandingslib en slib uit afvalwaterzuiveringsinstallaties, maar ook emissie uit afvalstortplaatsen);
4. mogelijkheden voor emissiereductie en de best beschikbare technologieën.

Naar aanleiding van de publicatie van dit OECD rapport, hebben het Centrum voor Internationaal Milieurecht ([CIEL](#)), [ECOS](#) en het [Öko-Institut](#) een [verklaring](#) uitgebracht over nanomaterialen in

afvalstromen. De drie organisaties benadrukken in deze verklaring het belang van goedkeuring en uitvoering van preventieve maatregelen om mens en het milieu te beschermen tegen mogelijke gevaren van nanomaterialen in afvalstromen. Aangezien de toxiciteit van nanomaterialen nog grotendeels onbekend zijn, is een strakke controle van afvalstoffen die nanomaterialen bevatten volgens deze organisaties van cruciaal belang. De verklaring valt samen met de normalisatie-activiteiten op het gebied van de levenscyclusanalyse en verspilling van nanomaterialen binnen het Europees Comité voor Normalisatie (CEN). De verklaring is ook relevant in de context van de circulaire-economiediscussies binnen de Europese Unie, evenals in de context van vergelijkbare processen over de hele wereld, zoals de [3 Rs](#) in China en de [Sound Material-Cycle Society](#) in Japan.

Meer dan 80 ondertekenaars van wereldwijde maatschappelijke organisaties en onderzoeksinstituten hebben de verklaring onderschreven, waaruit een overweldigende steun blijkt voor de eis om afval dat nanomaterialen bevat als gevaarlijk afval te categoriseren. Dit is nodig om een betere controle te krijgen op verwijderingsroutes van dergelijk afval en daarmee de blootstelling van mens en milieu aan nanomaterialen te beperken. Bovendien pleit de verklaring voor afvalvermindering aan de bron, voor het leggen van de volledige verantwoordelijkheid voor de risico's van nanomaterialen bij de producent, en voor de oprichting van een openbaar EU register van nanoprodukten. De ondertekenaars zijn van mening dat er teveel onzekerheden zijn over de risico's van nanomaterialen en vinden dan ook dat het voorzorgsbeginsel onmiddellijk moet worden toegepast om blootstelling aan nanomaterialen te voorkomen. "De risico's zijn te groot om te negeren."

RIVM/KIR overweging: Met de toename van industriële en commerciële toepassingen van nanodeeltjes neemt de hoeveelheid nanodeeltjes in afvalstromen toe. Afvalverwerking is niet specifiek ingericht op het verwijderen van nanodeeltjes en er zijn aanwijzingen dat de verwijdering van nanodeeltjes met een lager rendement verloopt dan in geval van de verwijdering van de momenteel gangbare stoffen. De kernboodschap van OECD-deskundigen is dat er reden tot zorg is, simpelweg omdat we 'het allemaal nog niet weten'. Ze concluderen daarom dat meer onderzoek nodig is. Ondanks dat de kernboodschap en daaruit voortvloeiende aanbeveling in feite open deuren zijn, is er voldoende reden om de zorgen van de Working Parties te delen. Het RIVM denkt echter dat de langetermijnoplossing vooral ligt in het uitwerken van concepten van circulaire economie, zoals 'circular product design'.



Praktische richtlijnen nodig voor nanobiociden

Er is behoefte aan specifieke richtlijnen voor de praktische invulling van nanospecifieke informatie die vereist is onder de Biocidenverordening, zo blijkt uit een Deense [publicatie](#). Volgens de onderzoekers vormt het ontbreken van zulke richtlijnen nu mogelijk een obstakel voor fabrikanten of importeurs die een werkzame stof in nanovorm willen registreren. Daarnaast kan het ontbreken van richtlijnen er – in theorie – ook toe leiden dat (producten met) werkzame stoffen in nanovorm op de markt verschijnen waarvoor de mogelijke risico's niet afdoende beoordeeld zijn. Dit omdat de vereiste nanospecifieke gegevens niet correct zijn ingevuld.

De Europese Biocidenverordening ([EU nr. 528/2012](#)), die van kracht is sinds 2013, is één van de eerste kaders waarin specifieke informatievereisten voor nanomaterialen zijn opgenomen. De Deense wetenschappers onderzochten hoe deze nanospecifieke vereisten in de biocidenwetgeving in de praktijk konden worden ingevuld. Zij namen nanokoperoxidedeeltjes als voorbeeld en probeerden daarvoor de vereiste gegevens voor effecten op het watermilieu (o.a. algen, watervlooiën en vissen) in te vullen met gebruik van gegevens uit de openbare wetenschappelijke literatuur. Omdat de Biocidenverordening zelf geen richtlijnen geeft over hoe de nanospecifieke gegevens precies moeten worden aangeleverd, gebruikten de onderzoekers aanbevelingen van de OECD¹³ over het testen van nanomaterialen als leidraad.

Het bleek dat de beschikbare literatuurgegevens voor koperoxide slechts een deel van de informatievereisten konden opvullen. Zo waren er bijvoorbeeld relatief veel gegevens beschikbaar over kortetermijneffecten, maar slechts weinig gegevens over langetermijneffecten en ophoping in de voedselketen. Bovendien werd in veel studies niet aan de aanbevelingen van de OECD voldaan, waardoor de Deense wetenschappers de gegevens niet voldoende bruikbaar achtten om de nanospecifieke informatievereisten in te vullen.

De enige werkzame stof in nanovorm die tot op heden geregistreerd is binnen de biocidenwetgeving is synthetisch amorf silica (SAS). Deze stof was echter al geregistreerd voordat de nieuwe Biocidenverordening van kracht werd; het aanleveren van nanospecifieke informatie was voor deze registratie nog niet vereist. In het beoordelingsrapport van SAS staat verder dat de stof samenklontert tot stabiele aggregaten¹⁴ van 1–6 micrometer, zodat blootstelling aan de primaire nanodeeltjes onwaarschijnlijk is. Om deze reden hoefden de gevaarseigenschappen van de primaire nanodeeltjes niet apart beoordeeld te worden. Volgens de Deense onderzoekers kan dit een precedent scheppen voor toekomstige beoordelingen van nanomaterialen als werkzame stof: indien er kan worden aangetoond dat het nanomateriaal stabiele aggregaten vormt, is risicobeoordeling van de primaire nanodeeltjes niet nodig.

RIVM/KIR overweging: Het RIVM onderschrijft de behoefte aan specifieke richtlijnen voor het aanleveren van nanospecifieke gegevens binnen de Biocidenverordening. Een vergelijkbare situatie doet zich voor bij wetgeving op het gebied van cosmetica en van voeding. Het na elke casus evalueren van de kennisontwikkeling rond de nanospecifieke risicobeoordeling (gevaarseigenschappen, blootstelling, risico, beheersmaatregelen) kan helpen om deze richtlijnen te vormen en voortdurend verder te specificeren. Het artikel stelt verder dat de beschikbare gegevens over toxiciteit van nanodeeltjes uit de openbare literatuur niet altijd bruikbaar zijn vanuit het oogpunt van regelgeving. Dit omdat bepaalde methodologische informatie (bijvoorbeeld over de eigenschappen van het geteste nanomateriaal) niet is gerapporteerd. Het RIVM benadrukt echter dat beschikbare gegevens die niet (volledig) volgens bestaande richtlijnen zijn uitgevoerd, niet bij voorbaat onbruikbaar zijn. Er zijn mogelijkheden om deze gegevens wel te gebruiken voor risicobeoordeling. De onzekerheden in de

¹³ Vooral de [OECD Guidance on Sample Preparation and Dosimetry for the Safety Testing of Manufactured Nanomaterials](#) en [Preliminary Review of OECD Test Guidelines for their Applicability to Manufactured Nanomaterials](#). In deze documenten wordt onder meer aandacht besteed aan karakterisering van het nanomateriaal en het testmedium, en methoden van voorbereiding van de testmaterialen.

¹⁴ Een aggregaat is een verzameling samengeklonterde deeltjes die onderling sterk verbonden zijn.

risicobeoordeling kunnen hierdoor echter toenemen. Een fabrikant kan daarnaast ook zelf testdossiers aanleveren, en is dus niet beperkt tot het gebruiken van openbare literatuur om aan zijn registratieverplichtingen te voldoen. Het RIVM is actief betrokken bij initiatieven om criteria voor het vermelden van methodologische informatie in publicaties te verankeren bij wetenschappelijk tijdschriften (bv. [CRED: Criteria for Reporting and Evaluating Ecotoxicity Data](#)). Ook is het RIVM actief betrokken bij diverse internationale werkgroepen op het gebied van ontwikkeling van nanospecifieke testrichtlijnen, o.a. binnen de [OECD WPMN](#) en [OECD WNT](#). Dit werk draagt bij aan een betere bruikbaarheid van gegevens uit de openbare literatuur voor het aanleveren van informatie in registratiedossiers.



Geen aanpassing REACH-Bijlagen voor 2018 deadline

Tijdens de 15e bijeenkomst van de CASG-nano¹⁵ (maart 2016) kondigde de Europese Commissie (EC) aan dat zij de aanpassingen van de REACH-Bijlagen niet tijdig gereed zal hebben om deze al voor de deadline van juni 2018 (laatste registratie van de geleidelijk geïntegreerde stoffen) van kracht te laten zijn. Dit leidde tot algemene verontwaardiging bij de lidstaten. Op grond van de “[Tweede evaluatie van de regelgeving inzake nanomaterialen](#)” en een [publieke consultatie](#) in de zomer van 2013, zou de Commissie al in 2013 een voorstel tot aanpassing van de REACH-bijlagen presenteren. Na herhaaldelijk aandringen van de lidstaten werd echter pas in mei 2014 een ‘non-paper’¹⁶ gepresenteerd, waarin werd aangegeven hoe het voorstel voor aanpassing van de REACH-Bijlagen er ongeveer uit zal zien (zie ook [Signaleringsbrief KIR-nano 2014 nummer 2](#)). Daarna kwam de EC pas in maart 2016 met een aangepast voorstel, wederom als ‘non-paper’. Deze vertraging leidt er toe dat de aanpassingen niet voor juni 2018 van kracht kunnen zijn.

Vertraging lijkt het uitvoeren van een impact assessment en de voorlopige uitkomsten van deze [REACH Impact Assessment \(IA\)](#) werden aan CASG-nano gepresenteerd. In maart 2014 werd het [eindrapport](#) ter ondersteuning van de IA opgeleverd, maar pas in februari 2016 werd de [Inception Impact Assessment](#) gepubliceerd. In deze IA zijn een zestal opties met elkaar vergeleken, te weten (1) geen aanpassing, (2) verduidelijking van bestaande informatievereisten, (3) “soft law” (aanpassingen die niet wettelijk afgedwongen kunnen worden, o.a. aanpassing van ECHA Guidance), (4) verdere aanpassing in aanvulling op optie 2, gebaseerd op technische en wetenschappelijke inzichten, (5) vermindering van vereisten voor nanomaterialen, met name in lagere tonnages, en (6) aanvullende vereisten, bovenop de aanpassingen van opties 2 en 4, deels ook niet-specifiek voor nanomaterialen.

In de uiteindelijke uitwerking zijn de opties wat meer door elkaar gaan lopen (met name opties 2 en 4), waardoor interpretatie van de verschillende opties lastig wordt. De “[Inception Impact Assessment](#)” laat zien dat de impact van de verschillende opties verschilt, maar dat de meeste opties additionele kosten zullen betekenen voor industrie, maar dat impact op andere terreinen (bv. innovatie, competitie, internationale handel) klein zal zijn. Impact op het milieu kan hooguit kwalitatief gegeven worden, maar de verwachting is dat verbeterde kennis over mogelijke effecten van nanovormen tot betere risicobeheersmaatregelen zal leiden. De EC werkt op dit moment aan verwerking van het commentaar van de Scrutiny Board, het orgaan van de Commissie dat de kwaliteit van IA’s beoordeelt.

RIVM/KIR overweging: De impact assessment roept een aantal vragen op: het is erg onduidelijk wat de baseline is, het is niet transparant hoe kosten berekend worden voor de verschillende opties, en baten (voor milieu of humane gezondheid) worden niet gemeld. Ook kan de vraag gesteld worden of een impact assessment uitgevoerd had moeten worden, omdat de aanpassingen in de bijlagen in principe alleen verduidelijking van bestaande vereisten zijn. Kosten om aan de wettelijke vereisten te voldoen zouden dan ook niet gezien moeten worden als additionele kosten, omdat kosten en baten van bestaande vereisten al beoordeeld zijn in het tot stand komen van REACH. Zonder additionele kosten is een impact assessment ongewenst.

De verwachting is dat veel van de huidige nanomaterialen in lage tonnages op de markt zullen zijn en dus zal het grootste deel pas per juni 2018 als geleidelijke-geïntegreerde stoffen geregistreerd dienen te zijn. Het zou dan ook zeer wenselijk zijn om aanpassing van REACH per juni 2018 van kracht te laten worden. Uitstel van de aanpassingen in REACH tot na deze deadline leidt tot onzekerheden bij industrie in hoeverre hun dossiers al zullen voldoen aan de mogelijke additionele vereisten met als risico dat al op korte termijn weer een update noodzakelijk is. Bovendien zullen de onzekerheden over potentiële risico’s van nanomaterialen en effectiviteit van mogelijke maatregelen om deze risico’s te

¹⁵ CASG-nano: Competent Authorities Sub-Group on nanomaterials. Hierin discussiëren de Competente Autoriteiten voor [REACH en CLP](#) van de Europese lidstaten, samen met vertegenwoordigers van industrie en ngo’s over veilig gebruik en regelgeving van nanomaterialen.

¹⁶ Een ‘non-paper’ is geen officiële EU-publicatie, maar een informeel document om de discussie te voeren.

beheersen langer voortduren. Deze onzekerheden leiden mogelijk ook tot belemmering van innovaties in de nanotechnologie.

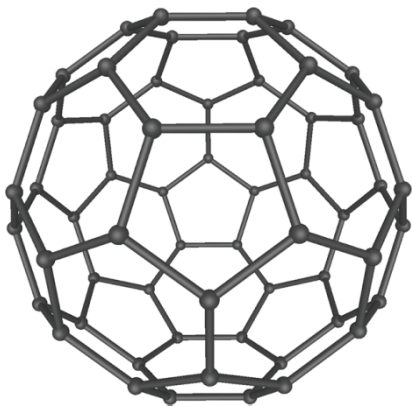


Opname nanomaterialen door de cel

Voor een goed begrip van het mogelijke risico van nanomaterialen, of in het geval van nanogeneesmiddelen juist de effectiviteit, is het belangrijk te weten hoe de opname van deze nanomaterialen door de cel verloopt. Ook is het belangrijk om te weten welke eigenschappen van nanomaterialen deze opname beïnvloeden. In dit licht verschenen onlangs twee studies.

Bij blootstelling door inademing komen deeltjes in contact met de vloeistof die de longblaasjes bekleedt. [Schotse wetenschappers](#) gebruikten diesel nanodeeltjes en stelden vast dat de eiwitten die aan de nanodeeltjes worden gebonden (o.a. albumine) andere zijn dan wanneer de deeltjes direct in het bloed terecht komen (o.a. fibrinogeen). De binding van de eiwitten uit de longvloeistof zorgde voor een reactie die bij de mensen kan leiden tot ontstekingen. Als dezelfde deeltjes direct in contact kwamen met bloed dan bleef een dergelijke reactie uit. Daarnaast bleek dat de opname van de nanodeeltjes in cellen ook wordt bevorderd door de eiwitten uit de longvloeistof.

C_{60} fullerenen (Figuur 1) worden experimenteel gebruikt als drager waaraan geneesmiddelen gekoppeld worden met als doel verbeterde farmacokinetiek of verhoging van de oplosbaarheid van het geneesmiddel. Naast beroepsmatige blootstelling bij de productie treedt blootstelling aan C_{60} fullerenen ook op door verbranding van fossiele brandstoffen bij lage temperatuur. C_{60} fullerenen hebben sterke waterafstotende eigenschappen en binding van eiwitten vindt niet of nauwelijks plaats. Er is tot op heden weinig bekend van het gedrag en transport door het lichaam van deze nanomaterialen. Uit een [studie](#) door Amerikaanse en Noord-Ierse onderzoekers blijkt dat C_{60} fullerenen door macrofagen worden opgenomen via passieve doordringing in het celmembraan en niet via de gebruikelijke routes: endocytose of fagocytose.



Figuur 1: Afbeelding van C_{60} fullereen.

RIVM/KIR overweging: De eerste studie geeft aan dat de blootstellingsroute essentieel is voor de verspreiding van nanodeeltjes in het lichaam en ook voor de schadelijkheid ervan. Deze studie bevestigt eerder gepubliceerde resultaten met goud nanodeeltjes. Bij het bepalen van de “hazard” van een nanodeeltje moet daarom altijd de blootstellingsroute worden betrokken. Om na te gaan of een toxisch effect van nanodeeltjes afhankelijk is van hun opname door de cel, worden deze effecten ook gemeten in aanwezigheid van stoffen die opname door de cel, door onder andere fagocytose of endocytose, remmen. Het is van belang te weten dat opname van sommige nanodeeltjes zoals C_{60} fullerenen niet via deze (gebruikelijke) routes verloopt, maar ook passief kan plaatsvinden.