



## **KIR Nano Signaleringsbrief**

Jaargang 8 nummer 1, maart 2017

Redactioneel .....	2
Algemeen .....	3
Duitse ervaringen: Samenwerken loont .....	3
Meetmethode bepaalt identificatie van nanomaterialen .....	4
Geschiktheid van methoden voor nanomaterialen: uitkomsten van de OECD/Prosaf- expertconferentie.....	6
Arbo .....	7
Bewustwording veiligheid werkplek heeft voorkeur boven blootstellingsregistratie .....	7
Consument en voeding .....	9
Overzicht van gezondheidsrisico's synthetisch amorf silica als voedseladditief .....	9
Zilvernanodeeltjes dringen niet door de huid heen .....	10
Gebruik nanodeeltjes titaniumdioxide en zinkoxide in zonnebrandcrème lijkt vooralsnog veilig.....	11
Milieu.....	13
Inzichten in milieurisicobeoordeling van nanomaterialen .....	13
Biociden .....	15
ECHA geeft positief advies over pyrogeen SAS als biocide .....	15
Gezondheid .....	17
IARC classificatie koolstofnanobuisjes (CNTs) verder ondersteund .....	17
Japanse studie toont aan dat inademing van meerwandige koolstofnanobuisjes leidt tot longtumoren maar niet tot longvlieskanker .....	18

Koolstofnanobuisjes worden vaak genoemd als een voorbeeld van een nanomateriaal met een gezondheidseffect voor mensen die eraan worden blootgesteld. De specifieke soort (MWCNT -7) is vanwege de lengte en diameter ingedeeld als mogelijk kankerverwekkend (klasse 2B). Voor de vele andere typen nanobuisjes (klasse 3) is volgens IARC hiervoor onvoldoende bewijs. De ontwikkelingen op gebied van onderzoek naar mogelijke kankerverwekkendheid van CNTs gaan snel. Het RIVM volgt deze ontwikkelingen. Duidelijkheid over de kankerwekkendheid van koolstofnanobuisjes is zeer gewenst. Denk bijvoorbeeld aan consumentenveiligheid of toepassing in innovatie. Vanwege de vele verschillende typen ligt groepering op basis van rigiditeit, lengte en diameter voor de hand. Zowel de OESO als de industrie heeft hierin al stappen gezet. Prioriteit voor deze generieke indeling van koolstofnanobuisjes is in ieders belang.

**DUITSE ERVARINGEN: SAMENWERKEN LOONT**

Diverse Duitse instituten hebben de afgelopen jaren onder de vlag van het "Nanotechnologie Actieplan 2007 – 2011" gewerkt aan meer dan 80 gezamenlijke onderzoeksprojecten over veiligheid van nanotechnologie. Volgens de Duitse overheid heeft de samenwerking zeer goede resultaten opgeleverd. Mede hierdoor is Duitsland internationaal één van de koplopers geworden op het gebied van onderzoek naar risico's van nanomaterialen. Daarom is besloten het actieplan te verlengen in het Duitse 'Nanotechnologie Actieplan 2020'.

In de [evaluatie](#) van het "Nanotechnologie Actieplan 2007 – 2011", worden de conclusies beschreven van een breed spectrum aan onderzoeksprojecten: het meten en karakteriseren van nanomaterialen, blootstelling van mens en milieu (inclusief levenscyclusanalyse), (eco)toxicologie en testmethoden, risicobeoordeling, risicomanagement, risicocommunicatie en duurzaamheidsaspecten. De focus van het onderzoeksprogramma is in de looptijd van het plan verschoven van het voorspellen van risico's van nanomaterialen voor mens en milieu, naar risicomanagement en beleid. De evaluatie geeft uitgebreide aanbevelingen voor toekomstig onderzoek, zowel wat betreft het vroeg identificeren van mogelijke risico's, als de aandacht voor risicocommunicatie en beleidsondersteuning. De samenwerking tussen verschillende instituten is daarbij uitstekend bevallen.

Inmiddels is een nieuw '[Nanotechnologie Actieplan 2020](#)' geformuleerd. Dit bevat de strategische beleidsdoelen van de Duitse overheid op het gebied van innovatieve materialen, de huidige stand van zaken van onderzoek en ontwikkeling wat betreft nanotechnologie, en de toepassingsgebieden waarbij nanotechnologie kan worden verbonden met innovaties binnen de Duitse beleidsstrategie voor innovaties ("[High Tech strategie](#)"). Enkele voorbeelden hiervan zijn de 'digitale samenleving', duurzame energie, gezondheid en mobiliteit. Vervolgens worden enkele concrete beleidsdoelen uitgewerkt, waaronder het verder vormgeven van vroegtijdig inzicht in risico's en duurzame ontwikkeling in het innovatieproces, realiseren van transparante risicocommunicatie en dialogen met burgers, afstemmen van internationale activiteiten (o.a. in REACH en Europese onderzoeksprojecten), en versterken van de internationale samenwerking binnen o.a. de [OECD WPMN](#) en [ISO/TC 229](#).

De onderzoeksstrategie van het [Nanotechnologie Actieplan 2020](#) is uitgewerkt in een [aparte publicatie](#) en omvat vier aandachtsvelden:

- Het karakteriseren en beoordelen van risico's van innovatieve materialen voor mens en milieu. Hierin ligt de nadruk op het opvullen van kennishiaten, zoals het vrijkomen van nanomaterialen uit producten en composieten, en nanomaterialen in afval(producten).
- Het ondersteunen van onderzoeksinstituten en bedrijfsleven door safe-by-design en de ontwikkeling van netwerken voor risk governance te stimuleren. Om bewustwording van safe-by-design te stimuleren is [BAuA](#) gestart met onderwijs aan studenten in technische opleidingen (bijvoorbeeld materiaalkunde) over veiligheid, arbo en milieuaspecten.
- Herziening van regelgeving en richtlijnen op basis van nieuwe wetenschappelijke inzichten. Aandachtspunten hierbij zijn o.a. de evaluatie en standaardisatie van testen voor gebruik in regelgevende kaders, en groeperen van nanomaterialen. Daarbij wil Duitsland vertegenwoordigd blijven in internationale samenwerkingsverbanden. Ook wordt gewerkt aan

disseminatie van de kennis naar de werknemer toe, o.a. door verdere ontwikkeling van '[Nano to Go](#)'.

- Onderzoek naar de acceptatie van innovatieve materialen door het publiek. Onderzocht zal worden hoe het publiek de risico's van innovatieve materialen ziet. Daarnaast zal worden gezocht naar transparante manieren om hierover te communiceren.

### **RIVM/KIR overweging:**

De onderzoeksdoelen van het Duitse Nanotechnologie Actieplan 2020, zoals safe-by-design en duurzaamheid, vertonen veel overeenkomsten met onderwerpen die ook in Nederland veel aandacht krijgen. Een vergelijkbare verbreding van de beleids- en onderzoeksstrategie van nanotechnologie naar andere innovatieve ontwikkelingen ("High-tech strategie"), is in Nederland te zien in de toenemende aandacht voor verantwoord onderzoek en innovatie. Voorbeelden hiervan zijn het thema 'Risk Analysis and Technology Assessment' ([RATA](#)) binnen [NanoNextNL](#) en het Europese [PRISMA](#)-project<sup>1</sup> (gecoördineerd door TU Delft en ook RIVM is betrokken). De Duitse ervaringen met risicocommunicatie en bewustwordingscampagnes kunnen een inspiratiebron zijn voor (verdere) stimulering van safe-by-design en het vergroten van de bewustwording in Nederland.

### **MEETMETHODE BEPAALT IDENTIFICATIE VAN NANOMATERIALEN**

In Europa worden nanomaterialen gedefinieerd op basis van deeltjesgrootte. De Europese Commissie (EC) heeft dit in 2011 aanbevolen voor de [definitie](#) van nanomaterialen. In 2012 gaf het Joint Research Center van de EC (JRC) een [overzicht](#) van methoden die voor het bepalen van deeltjesgrootte gebruikt kunnen worden. Deze methoden berusten echter op verschillende principes en ook de benodigde voorbereiding van de monsters kan per methode verschillen. Dit kan ertoe leiden dat hetzelfde materiaal dat met verschillende methoden wordt geanalyseerd per methode een andere deeltjesgrootteverdeling als uitkomst heeft.

Een [recente studie](#) die door JRC werd gecoördineerd bevestigt dat deze verschillen er inderdaad zijn. In deze studie zijn van één nanomateriaal van silica (ERM-FD102, kandidaat-gecertificeerd referentiemateriaal) ruim 2000 monsters door 30 verschillende instituten geanalyseerd op deeltjesgrootteverdeling. Gebruikte methoden omvatten dynamische lichtverstrooiing (dynamic light scattering – DLS), centrifugeren (centrifugal liquid sedimentation – CLS), scanning- en transmissie-elektronenmicroscopie (SEM en TEM), atoomkrachtmicroscopie (atomic force microscopy – AFM), deeltjestrackinganalyse (particle tracking analysis – PTA) en vloeistofscheiding (asymmetrical-flow field-flow fractionation – AF4).

Op basis van de gevonden verschillen concluderen de auteurs dat voor een betrouwbare vergelijking van deeltjesgroottes, een meer gedetailleerde methodebeschrijving nodig is. Het is niet voldoende om alleen de deeltjesgrootte (met eventueel bandbreedte) te rapporteren. De meeste methoden berusten op de vooronderstelling dat de gemeten deeltjes perfect ronde bolletjes zijn, terwijl de meeste deeltjes dat niet zijn. Naast de gebruikte meetmethode moet daarom ook het basisprincipe van de methode (bv. diffusiesnelheid als gevolg van browniaanse beweging) en de wijze waarop het primaire signaal van het apparaat

---

<sup>1</sup> PRISMA: **P**iloting responsible research and innovation in industry: a roadmap for transform**a**tive technologies. Dit project is op 1 augustus 2016 van start gegaan.

(bv. lichtverstrooiing) wordt omgezet naar een deeltjesgrootte worden beschreven. Elk van deze parameters heeft namelijk zijn eigen invloed op de uitkomst als de gemeten deeltjes geen perfect ronde bolletjes zijn. Als alternatieve methode om vast te stellen of een stof aan de definitie voldoet, noemt de [Aanbeveling](#) van de Europese Commissie (naast deeltjesgrootte) de specifieke oppervlakte per volume materiaal (VSSA<sup>2</sup>). Ook dit blijkt niet eenvoudig te zijn, omdat de in de aanbeveling genoemde grenswaarde hiervoor (60 m<sup>2</sup>/cm<sup>3</sup>) alleen bruikbaar is voor (perfect) ronde bolletjes. Als de nanodeeltjes een andere vorm hebben (bv. staafjes of piramidevorm), zijn andere grenswaarden nodig. Wetenschappers zijn het echter nog niet eens over welke methode hiervoor het best gebruikt kan worden. (bv. [JRC vs. Lecloux](#)). Wel is duidelijk dat omrekenen van VSSA naar deeltjesgrootte alleen goed kan als sprake is van een ééntoppige deeltjesgrootteverdeling<sup>3</sup>. Momenteel werkt de Europese Commissie aan de herziening van de definitie uit de [Aanbeveling](#). Naar verwachting blijft deze gebaseerd op het aantal deeltjes met een grootte van 1–100 nm. Goede meetmethoden om dit vast te stellen blijven dus van belang. De Commissie heeft aangegeven dat JRC een Guidance zal leveren voor de herziene definitie, om enerzijds verdere uitleg te geven bij de diverse elementen van de definitie (deeltje, agglomeraat, aggregaat, etc.) en anderzijds meer handreikingen te geven voor de verschillende meetmethoden.

### **RIVM/KIR overweging:**

Het RIVM onderschrijft de conclusies van het JRC dat een meer gedetailleerde beschrijving van methoden nodig is. De huidige definitie geeft bijvoorbeeld niet aan op welke diameter de deeltjesgrootte wordt gebaseerd (hydrodynamisch, Stokes, of anderszins). Daardoor heeft de gebruikte methode mogelijk invloed op het wel of niet voldoen aan de definitie. Bovendien is de meerwaarde van VSSA gering, omdat voor het betrouwbaar omrekenen naar deeltjesgrootte zowel de deeltjesvorm als de deeltjesgrootteverdeling bekend moet zijn. Volgens het RIVM zou de Europese Commissie aan deze punten nadrukkelijk aandacht moeten besteden in de lopende herziening van de aanbevolen definitie (bv. welke diameter wordt gebruikt), of op zijn minst in de begeleidende Guidance documenten (bv. welke methode heeft voorkeur, welke methodebeschrijving is nodig).

Het onderscheid tussen verschillende nanovormen van hetzelfde materiaal is van [belang](#) voor specifieke wetgeving, zoals REACH. Naast vorm en deeltjesgrootte kan ook oppervlaktebehandeling leiden tot een verandering van het toxicologisch profiel. ECHA is daarom bezig met het ontwikkelen van Guidance om een nanovorm te karakteriseren op grond van (verschillen in) deeltjesgrootte, deeltjesvorm en chemische identiteit van het oppervlak ([Appendix on recommendations for nanomaterials applicable to the Guidance on Registration](#)). De noodzaak hiervan is mede ingegeven door uitspraken van de Board of Appeal (bv. [A-008-2015](#), [A-009-2015](#), [A-010-2015](#), [A-011-2015](#)), waarin additionele verzoeken om nanospecifieke informatie nietig werden verklaard als gevolg van onduidelijke terminologie.

---

<sup>2</sup> Volume Specific Surface Area.

<sup>3</sup> In een ééntoppige deeltjesgrootteverdeling hebben alle deeltjes een vergelijkbare grootte binnen een smalle bandbreedte (bv. gemiddelde ± standaarddeviatie van 78 ± 5).

## **GESCHIKTHEID VAN METHODEN VOOR NANOMATERIALEN: UITKOMSTEN VAN DE OECD/PROSAFE-EXPERTCONFERENTIE**

In de afgelopen 3 jaar is in het Europese project [NANoREG](#), onder coördinatie van het ministerie van Infrastructuur en Milieu, gewerkt aan methoden om de blootstelling en schadelijkheid van nanomaterialen vast te kunnen stellen. Het project had een budget van ruim 50 miljoen euro. 66 Partners uit 12 EU-lidstaten, Zuid-Korea en Brazilië hebben hieraan bijgedragen. Het EU-project [ProSafe](#) heeft vervolgens de resultaten van NANoREG samen met de beschikbare informatie van dit moment geëvalueerd. Er is gekeken naar de relevantie en betrouwbaarheid van de methoden om tot implementatie van nanomaterialen in de regelgeving te komen. Een groep van internationaal vooraanstaande experts heeft daarom een groot aantal methoden voor analyse, blootstelling, kinetiek en schadelijkheid, beoordeeld op hun geschiktheid voor nanomaterialen. De informatie is gebundeld in een zogenaamd Joint Document. Dit Joint Document is in samenwerking met OECD tijdens een expertconferentie in Parijs (29 november – 1 december 2016) bediscussieerd om internationaal draagvlak voor de getrokken conclusies te verkennen.

Op dit moment zijn in wetgevende kaders nog maar weinig nanospecifieke data aanwezig. De Prosafe/OECD-conferentie laat zien dat het aantal geschikte methoden en kennis over kwaliteitscriteria toeneemt, waardoor steeds meer betrouwbare data over nanomaterialen beschikbaar komt en kan komen. De beginjaren van het onderzoek naar nanomaterialen bestond uit 'vallen en opstaan'. Echter, helaas kon voor lang niet alle methoden al worden geconcludeerd of ze op een betrouwbare manier voor nanomaterialen kunnen worden toegepast. Daarnaast is het een langdurend traject om nieuwe of aangepaste methoden tot een internationale standaard om te zetten. Er liggen dus nog veel uitdagingen. De ProSafe/OECD-conferentie moet worden gezien als een eerste belangrijke stap waarin wetenschappelijk redelijke consensus over de fysisch-chemische eigenschappen die nodig zijn voor identificatie van nanomaterialen is bereikt. Welke informatie minimaal noodzakelijk is om een uitspraak te doen over een mogelijk milieu- of gezondheidsrisico van een nanomateriaal is vooralsnog niet duidelijk. Omdat het volledig testen van iedere nanovorm veel proefdieren, geld en tijd zou kosten is men het erover eens dat het niet wenselijk is om iedere vorm te testen. Tegelijkertijd moet wel voldoende informatie over iedere vorm beschikbaar zijn om een uitspraak te kunnen doen over risico's. Hoe dit in wettelijke kaders kan worden aangepakt, staat nog ter discussie. Pragmatische benaderingen en nadere invulling van zogenaamde 'groeperen en read-across'<sup>4</sup> benaderingen voor nanomaterialen zijn nodig. Om op pragmatische en verantwoorde wijze met risico's van nanomaterialen in wetgevende kaders om te gaan is meer dialoog tussen verschillende partijen nodig.

---

<sup>4</sup> Read-across is het gebruik van beschikbare informatie over een 'bronmateriaal' voor het vullen van een hiaat in de informatie voor een 'doelmateriaal'. Hierbij dienen 'bronmateriaal' en 'doelmateriaal' voldoende op elkaar te lijken, niet alleen in uiterlijk, maar ook in gedrag.

## **BEWUSTWORDING VEILIGHEID WERKPLEK HEEFT VOORKEUR BOVEN BLOOTSTELLINGSREGISTRATIE**

Er is weinig bekend over de mogelijke langetermijneffecten van beroepsmatige blootstelling aan nanodeeltjes. Registratie van de blootstelling van werknemers kan helpen om eventuele gezondheidseffecten op langere termijn te identificeren. Onderzoeks- en adviesbureau IVAM heeft in opdracht van de Sociaal Economische Raad ([SER](#)) en de Gezondheidsraad een [onderzoek](#) uitgevoerd naar de praktische haalbaarheid en strategische wenselijkheid van een dergelijk blootstellingsregistratiesysteem.

De onderzoekers concluderen dat het opzetten van een blootstellingsregistratiesysteem (onder bepaalde voorwaarden) praktisch gezien mogelijk is, maar dat het strategisch gezien niet de voorkeur heeft. In plaats daarvan kan volgens de onderzoekers beter worden geïnvesteerd in het stimuleren van bewustwording van de noodzaak van een veilige werkplek.

Twee belangrijke discussiepunten kwamen uit dit onderzoek naar voren:

### **Blootstellingsregistratie kan niet worden beperkt tot bewust geproduceerde nanomaterialen.**

Ook proces-gegenereerde nanodeeltjes (PGNPs; bijvoorbeeld afkomstig van emissies uit apparaten) en de fractie nanodeeltjes in bulkproducten (FCNPs) maken deel uit van de blootstelling en zouden moeten worden geregistreerd. Vooral PGNPs kunnen een relatief groot deel van de blootstelling uitmaken, ook op werkplekken waar niet direct met synthetische (bewust geproduceerde) nanomaterialen gewerkt wordt. Daarnaast kunnen ook nanodeeltjes uit de buitenlucht (bijvoorbeeld uit verkeersemissies) bijdragen aan de concentratie nanodeeltjes in de binnenlucht. Dit maakt de blootstellingsregistratie complex.

### **Blootstellingsregistratie is niet nodig wanneer de blootstelling onder de beroepsmatige grenswaarde blijft.**

Er worden dan immers geen schadelijke effecten op de gezondheid verwacht. Voor de meeste nanomaterialen bestaan er echter nog geen gezondheidskundig onderbouwde grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling. Bij gebrek aan deze grenswaarden wordt voorgesteld de Nanoreferentiewaarden (NRV) te gebruiken als limiet waaronder niet geregistreerd hoeft te worden. Alleen bij het werken met stugge (rigide), slecht afbreekbare nanovezels (bijvoorbeeld bepaalde typen koolstofnanobuisjes), waarvoor asbestachtige effecten niet kunnen worden uitgesloten, wordt blootstellingsregistratie in alle gevallen zinvol geacht door de onderzoekers.

### ***RIVM/KIR-overweging:***

RIVM onderschrijft de conclusie van IVAM dat het stimuleren van bewustwording de voorkeur heeft boven het invoeren van een blootstellingsregistratiesysteem.

Eén van de aanbevelingen in het rapport is dan ook het opstarten van een bewustwordingscampagne over de noodzaak van veilig werken met nanomaterialen. Naast het reguliere werk met synthetische nanomaterialen zou in

de campagne ook aandacht besteedt moeten worden aan PGNPs, FCNPs en onderhouds- en schoonmaaksituaties. Innovatoren vormen een mogelijk interessante doelgroep, omdat zij de aandacht voor veilig werken met nanomaterialen kunnen inbedden in safe-by-design-initiatieven.

De resultaten van het IVAM-onderzoek wijzen ook op een behoefte aan meer gezondheidskundig onderbouwde grenswaarden voor nanodeeltjes. Bij gezondheidskundig onderbouwde grenswaarden worden er bij blootstelling onder de grenswaarde geen gezondheidseffecten verwacht. NRVs zijn echter niet gezondheidskundig onderbouwd.

Het hanteren van de pragmatische NRVs als grenswaarde om wel of niet te registreren, kan ertoe leiden dat bepaalde gezondheidseffecten niet opgepikt zouden worden. Ook zouden bepaalde beschrijvingen (bv. "asbestachtige effecten") eenduidiger geformuleerd kunnen worden, zodat duidelijker is welke effecten hiermee bedoeld worden.

Het Ministerie van SZW heeft KIR-nano gevraagd om de in 2011 ontwikkelde tijdelijke NRV te evalueren. Onderzocht wordt of de NRVs nog in lijn zijn met de huidige beschikbare wetenschappelijke kennis of dat aanpassing van de NRV nodig is.



## OVERZICHT VAN GEZONDHEIDSRISICO'S SYNTHETISCH AMORF SILICA ALS VOEDSELADDITIEF

Een [recent artikel](#) over synthetisch amorf silica (SAS) als voedseladditief (E551) geeft een overzicht van de bestaande informatie over een aantal aspecten, waaronder de deeltjesgrootte en -vorm, geschatte inname via voeding, of de deeltjes beschikbaar komen in het lichaam en de mogelijke schadelijkheid. De conclusie wordt getrokken dat de geschatte inname geen risico vormt voor de gezondheid van de mens. Het artikel is geschreven in opdracht van de vereniging van producenten van amorf silica ([ASASP](#)).

De auteur benadrukt dat de kleinste bestanddelen van SAS in E551 de samengeklonterde deeltjes (aggregaten) zijn. Deze aggregaten zijn groter dan 100 nm en kunnen volgens de auteur niet uiteenvallen in kleinere primaire deeltjes. Bovendien zijn er volgens de auteur momenteel geen betrouwbare analysemethoden beschikbaar om de verdeling van de grootte van alle deeltjes van SAS te kunnen bepalen. De beschikbaarheid van SAS in bloed en organen na inname via de mond is volgens de auteur laag. Het overzicht laat verder een nieuwe schatting zien van de inname van SAS via voeding. Op basis van gegevens van ASASP over relevante voedingsmiddelen en de hoeveelheden E551 hierin, samen met innameschattingen op basis van een Europees model ([Comprehensive European Dietary Exposure Model](#)) schat de auteur de gemiddelde inname van SAS als voedseladditief op 0,28 – 4,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag. Vervolgens worden meerdere toxiciteitseindpunten besproken, waaronder toxiciteit voor het DNA, (sub)chronische toxiciteit, kankerverwekkendheid en toxiciteit voor de voortplanting en het ongeboren kind. Op basis van de gegevens wordt geconcludeerd dat SAS als voedseladditief een zeer lage toxiciteit heeft en bij de geschatte inname geen risico vormt voor de gezondheid van de mens.

### **RIVM/KIR overweging:**

Het artikel geeft een helder overzicht van de verschillende aspecten die een rol spelen bij de risicobeoordeling van SAS als voedseladditief. Het RIVM heeft niettemin een andere mening over de conclusies met betrekking tot de risico's. Het artikel benadrukt dat de kleinste deeltjes in E551 geen nanodeeltjes zijn, maar aggregaten die groter zijn dan 100 nm. Deze conclusie is gebaseerd op elektronenmicroscopische beelden van enkele vormen van SAS. Op basis hiervan kan echter geen onderscheid worden gemaakt tussen aggregaten waar de deeltjes stevig aan elkaar vast zitten door chemische bindingen en agglomeraten waar de deeltjes losjes bij elkaar zitten en vrij gemakkelijk uiteen kunnen vallen. Zo is bijvoorbeeld eerder experimenteel aangetoond dat een deel van de SAS-deeltjes in voedingsmiddelen kleiner is dan 200 nm (range van 30 – 200 nm) (o.a. door [RIVM](#) en [RIKILT](#)). Mogelijk zijn grotere agglomeraten in de voedingsmiddelen na inslikken in kleinere deeltjes uit elkaar gevallen. Hoewel deze deeltjes nog verder uit elkaar zouden kunnen vallen laat dit zien dat aanwezigheid van deeltjes in de nanorange (1 – 100 nm) in voeding niet zomaar uitgesloten kan worden.

Bovendien wordt in het artikel niet onderbouwd dat ook andere typen en vormen van SAS (die niet getest zijn) alleen aggregaten vormen die groter zijn dan 100 nm. Door de verschillen in fysisch-chemische eigenschappen tussen de vele SAS-vormen is het voor te stellen dat er ook verschil kan zijn in de verdeling van de deeltjesgroottes, inclusief de mate van samenklontering tot aggregaten en agglomeraten.

De auteur geeft zelf aan dat er technische uitdagingen zijn in de analyse van de deeltjesgrootteverdeling van SAS. Dit is zeker het geval in complexe matrices zoals voedsel.

De conclusie dat de kleinste bestanddelen (aggregaten) van SAS groter dan 100 nm zijn en dat deze niet uit elkaar kunnen vallen kan volgens het RIVM op basis van de huidige informatie niet getrokken worden.

De maximale inname, zoals geschat op basis van gegevens van ASASP (4,5 mg/kg lichaamsgewicht per dag) is in dezelfde orde van grootte als de ruwe en conservatieve schatting van het [RIVM](#) (9,4 mg/kg lichaamsgewicht per dag). De auteur geeft in het overzicht aan dat de opname van SAS in het maagdarmkanaal na inname via de mond laag is. Het [RIVM](#) heeft echter op basis van experimentele data- en modelberekeningen laten zien dat een lage absorptie alsnog tot stapeling van SAS-deeltjes in de lever kan leiden. Ondanks de lage absorptie van SAS na orale inname neemt de hoeveelheid deeltjes in de lever toe bij herhaaldelijke blootstelling, wat meegenomen zou moeten worden in verdere risicobeoordeling. In de risicoschatting van het [RIVM](#) is [leverfibrose](#) gebruikt als meest kritieke eindpunt. In het hier besproken overzichtsartikel zet de auteur vraagtekens bij de diagnose van leverfibrose op basis van de foto's van het weefsel en het gebrek aan ontstekingsreacties. Echter, in dezelfde [studie](#) is naast leverfibrose ook een verhoogde expressie van fibrose-gerelateerde genen waargenomen, in dezelfde studiegroep als waar leverfibrose werd gezien. Hiermee wordt de waargenomen leverfibrose juist bevestigd. Volgens het RIVM kan de gevonden leverfibrose dus niet zo makkelijk worden weggeschreven. Op basis van deze effecten op de lever (fibrose), het gedrag van SAS in het lichaam en de geschatte inname heeft het [RIVM](#) eerder geconcludeerd dat gezondheidseffecten als gevolg van SAS in voeding mogelijk zijn.

## ZILVERNANODEELTJES DRINGEN NIET DOOR DE HUID HEEN

Een recent [overzichtsartikel](#) beschrijft hoe verschillende factoren samen toch invloed hebben op de opname door de huid (zie [KIR-nano Signaleringsbrief 2016 nummer 3](#)). Het betreft naast eigenschappen van het nanomateriaal zelf (grootte, chemische eigenschappen van het oppervlak, eventuele onzuiverheden, afscheiding van ionen, etc.) ook eigenschappen van de huid, (hoeveelheid haarschachten, aanwezigheid van zweet op het huidoppervlak, eventuele beschadigingen, etc.).

Met name de blootstelling aan metallische nanodeeltjes en nanodeeltjes met residuen van metalen verdient volgens de onderzoekers extra aandacht. Dergelijke nanodeeltjes scheiden mogelijk ionen af die een allergische huidreactie kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld nikkel).

Nanozilver heeft een antibacteriële werking en wordt daarom veel gebruikt in zowel medische- als consumententoepassingen. Recent [onderzoek](#) wijst uit dat deze nanodeeltjes uit zilverhoudend textiel in de bovenste laag van de huid kunnen doordringen, maar daar al snel samenklonteren tot groottes van enkele honderden nanometers tot enkele micrometers.

Er werd door het dragen van zilverhoudend textiel geen zilver opgenomen in het lichaam (er werd geen zilver gevonden in de urine), maar het zilver kon wel doordringen in de bovenste laag van de huid. Het risico daarop was bij gezonde vrijwilligers even groot als bij mensen met atopisch eczeem<sup>5</sup>. Daarnaast waren er geen aanwijzingen dat het dragen van zilverhoudend textiel leidt tot ontstekingsreacties in de huid. Recent is [gevonden](#) dat zilvernano-deeltjes een allergische reactie kunnen veroorzaken in muizen. In mensen wordt voor zover

---

<sup>5</sup> Atopisch eczeem is een erfelijke vorm van eczeem

bekend echter nooit een dergelijk allergisch contacteczeem<sup>6</sup> tegen zilver gevonden.

### **RIVM/KIR-overweging:**

Er bestaat al lange tijd discussie over de mogelijke risico's van blootstelling aan nanodeeltjes via de huid. Nanozilver komt echter niet verder dan de buitenste laag van de huid (de hoornlaag), ook als de huid niet geheel intact is. Zilver leidt niet tot allergisch contacteczeem bij mensen. Dat bleek ook uit bovenstaand onderzoek met vrijwilligers. Een lokale ontstekingsreactie in de huid als gevolg van blootstelling aan zilver is dan ook niet te verwachten. Het gebruik van metallische nanodeeltjes met daarin metalen die wél metaalallergie kunnen veroorzaken (bijvoorbeeld nikkel) in producten waarbij huidblootstelling mogelijk is, is sterk af te raden, vanwege een mogelijke allergische huidreactie door afgescheiden ionen.

### **GEbruIK NANODEELTJES TITANIUMDIOXIDE EN ZINKOXIDE IN ZONNEBRANDCRÈME LIJKT VOORALSNOG VEILIG**

Het is belangrijk om de huid te beschermen tegen UV-straling van de zon. Onbeschermde langdurige blootstelling van de huid aan UV-straling kan tot ontsteking, veroudering, DNA-schade, onderdrukking van de afweer en zelfs tot kanker van de huid leiden. Nanodeeltjes van titaniumdioxide (TiO<sub>2</sub>) en zinkoxide (ZnO) beschermen goed tegen UV licht en worden daarom gebruikt in zonnebrandcrème. Bovendien zijn ze transparant. Dit heeft als voordeel dat mensen zich niet met een dikke witte crèmelaag hoeven in te smeren om beschermd te zijn.

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat TiO<sub>2</sub> en ZnO nanodeeltjes in zonnebrandcrème moeilijk door de huid kunnen dringen. Daarom concludeert de Europese Commissie dat het veilig is om TiO<sub>2</sub> en ZnO nanodeeltjes in zonnebrandcrème te gebruiken tot een concentratie van 25% (zie Zonnebrandcrèmes met nanomaterialen: de feiten op een rij in [KIR-nano Signaleringsbrief 2014 nummer 3](#))

Er zijn echter nog wel vragen over de effecten van langdurige blootstelling aan deze nanodeeltjes. Dit is verder [onderzocht](#) door muizen via de huid langdurig bloot te stellen aan commercieel verkrijgbare zonnebrandcrèmes met en zonder nanodeeltjes. Naakte muizen werden iedere week blootgesteld aan zonnebrandcrème voor een totale studieduur van 36 weken. Daarbij werd de helft van de muizen blootgesteld aan UV-straling.

Het belangrijkste resultaat van de studie is dat alle typen zonnebrand voldoende beschermen tegen de schadelijke effecten van UV-straling. De muizen die werden blootgesteld aan UV-straling zonder bescherming ontwikkelden ontstekingen en tumoren. Wanneer zonnebrandcrème werd gebruikt ontstonden deze effecten niet. Daarnaast laat de studie zien dat ZnO nanodeeltjes in de huid achterblijven, er werd geen zink gemeten in andere organen of weefsels van de muizen. Er werden wel lage concentraties titanium in de levers van de muizen gemeten. Dit kan erop wijzen dat TiO<sub>2</sub> nanodeeltjes in geringe mate door de huid dringen of via inslikken na aflikken van hun huid via het maagdarmstelsel de lever bereiken. Aanvullende metingen in de lever op gen niveau wezen erop dat vooral organische stoffen tot milde effecten kunnen leiden. Deze effecten werden niet gevonden als gevolg van ZnO en TiO<sub>2</sub> nanodeeltjes in zonnebrandcrème. Op basis

---

<sup>6</sup> Allergisch contacteczeem is een huidaandoening die wordt uitgelokt door een externe stof die het afweersysteem in de huid activeert. Bij metalen spreekt men vaak van metaalallergie (bv. nikkelallergie).

van deze resultaten concluderen de onderzoekers dat er geen reden is om TiO<sub>2</sub> en ZnO nanodeeltjes niet te gebruiken in zonnebrandcrème.

***KIR/RIVM overweging:***

Verschillende studies laten zien dat het gebruik van TiO<sub>2</sub> en ZnO nanodeeltjes in zonnebrandcrème meer voordelen dan nadelen lijkt te hebben. Tot nu toe zijn er geen schadelijke effecten gerapporteerd door het gebruik van deze nanodeeltjes in zonnebrandcrème wanneer deze via de huid wordt toegepast. De resultaten van bovenstaande studie sluiten hierbij aan. De intacte huid is een goede barrière, waardoor verspreiding van nanodeeltjes in het lichaam verwaarloosbaar is. Echter, bovenstaande studie laat zien dat er mogelijk stapeling van TiO<sub>2</sub> in de lever kan optreden na jarenlange blootstelling aan zeer kleine hoeveelheden van TiO<sub>2</sub> nanodeeltjes via de huid. In een eerdere studie met TiO<sub>2</sub> in voeding is aangetoond dat de stapeling van nano-TiO<sub>2</sub> in de lever na langdurige orale opname niet uit te sluiten is (zie [KIR-nano signaleringsbrief 2016 nummer 3](#)). Het is vooralsnog onduidelijk of deze lage leverconcentraties gezondheidseffecten tot gevolg kunnen hebben.

Daarnaast blijven er ook zorgen over het gebruik van TiO<sub>2</sub> en ZnO nanodeeltjes in zonnebrand in sprayvorm, omdat hierbij inademing van de nanodeeltjes optreedt. De longen zijn kwetsbaarder dan de huid en bestaan uit slechts een dubbele cellaag waar uitwisseling plaatsvindt tussen de lucht en het bloed. Kortdurende studies naar de inademing van TiO<sub>2</sub> nanodeeltjes laten zien dat er ontsteking op kan treden in de longen en dat de longen moeite hebben om de deeltjes op te ruimen. Zonnebrandsprays met nanodeeltjes mogen in Europa niet meer verkocht worden op basis van de conclusie van de Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) dat een risico voor de consument bij gebruik van zonnebrand sprayvorm niet uit te sluiten is. Voordat een zonnebrand spray met nanodeeltjes op de markt kan worden gebracht zullen de effecten van langdurige blootstelling aan zonnebrandsprays met nanodeeltjes nader onderzocht moeten worden.

## INZICHTEN IN MILIEURISICOBEOORDELING VAN NANOMATERIALEN

De risico's van chemische stoffen hangen af van de mate van blootstelling en het niveau waarbij schadelijke effecten optreden. Rekenmodellen kunnen deze risico's in zekere mate voorspellen. Voor het schatten van de mate van blootstelling aan nanodeeltjes zijn verschillende rekenmodellen beschikbaar, zoals [SimpleBox4nano](#) en [nanoDUFLOW](#).

Met het SimpleBox4nano-model is tegemoet gekomen aan de [behoefte](#) om de huidige SimpleBox-methode zoals gebruikt in REACH, geschikt te maken voor nanomaterialen. In recent [onderzoek](#), geleid door de Radboud Universiteit en het RIVM, is [dit model](#) getest op de mate van onzekerheid van de uitkomst. Dit is gedaan aan de hand van drie metaaloxide-nanodeeltjes: titaniumdioxide, zinkoxide en ceriumdioxide.

De grootste onzekerheid in uitkomsten van het model werd veroorzaakt door onduidelijkheid over de hoeveelheid nanomaterialen die daadwerkelijk in het milieu terecht komen. Dat nanodeeltjes in het milieu samenklonteren met de vele aanwezige natuurlijke deeltjes (klei, sediment, organisch stof) was al bekend, en de modelresultaten bevestigen dit. De door het model geschatte concentratie van niet-samengeklonterde, vrije nanodeeltjes was heel laag in vergelijking met de concentratie van samengeklonterde nanodeeltjes.

In een [tweede onderzoek](#), onder leiding van de Wageningen Universiteit, is een [statistische methode](#) ontwikkeld, waarmee risico's beter geschat kunnen worden als er weinig data beschikbaar zijn. Het modelleren van de blootstelling wordt gecombineerd met het schatten van de concentratie waarbij schadelijke effecten kunnen voorkomen. Dit is voornamelijk nuttig omdat effectstudies met nanodeeltjes vaak beperkt beschikbaar zijn. De onderzoekers hebben daarnaast ook een methode ontwikkeld om vast te stellen waar de onzekerheid in de risicoschatting vandaan komt, zodat deze onzekerheid mogelijk door vervolgstudies verkleind kan worden. Deze methode is getest op [humane-](#) en [milieurisicobeoordeling](#) en blijkt te werken. De methode is nuttig gebleken voor de milieurisicobeoordeling van nanodeeltjes van titaniumdioxide in water.

Uit de resultaten blijkt verder dat er een lager risico is wanneer alleen vrije, niet-samengeklonterde nanodeeltjes als relevante blootstelling gebruikt worden. Wanneer ook de samengeklonterde deeltjes als relevante blootstelling meegenomen worden, neemt het risico toe. In het testen van de schadelijke effecten gebruikt men alleen maar vrije nanodeeltjes en effectconcentraties worden dus alleen hierop gebaseerd. Meer onderzoek is nodig naar nanodeeltjes die zijn samengeklonterd met natuurlijke deeltjes om meer inzicht in de blootstelling en opname in organismen te verkrijgen.

### **RIVM/KIR overweging:**

Voor het screenen van nanomaterialen op milieurisico's zijn inmiddels bruikbare methoden beschikbaar. De eerste versie van SimpleBox4nano is toegankelijk voor iedereen op [www.rivm.nl/simplebox](http://www.rivm.nl/simplebox) als spreadsheet in Microsoft Excel en wordt momenteel verbeterd als onderdeel van het Europese project [NanoFASE](#). De methode voor het combineren en schatten (inclusief onzekerheid) van de risico's van nanomaterialen (combinatie blootstelling en effecten) is momenteel alleen wetenschappelijk toepasbaar. Voor bredere toegankelijkheid zou de methode moeten worden verwerkt in een gebruikersvriendelijke tool. De basismethoden

voor een eerste verkenning van de milieurisico's van nanomaterialen zijn inmiddels wel beschikbaar, maar gebruiksvriendelijke tools voor gebruik hiervan nog niet. Een goed voorbeeld is de ontwikkeling van een tool hiervoor in het Europese project [GUIDEnano](#), welke dit jaar beschikbaar moet komen.

De grootste lacune in data en kennis ligt momenteel nog op het gebied van de koppeling van effecten aan blootstelling. Dit komt mede doordat nanomaterialen vaak samenklonteren met van nature voorkomende deeltjes, zoals klei, sediment of organische stof (zwevend stof) in water. Het is momenteel niet of zeer slecht bekend welke (al dan niet samengeklonterde vormen van) nanodeeltjes precies worden opgenomen in organismen.

Dit zorgt voor onzekerheid in het schatten van de milieurisico's, omdat er geen rekening wordt gehouden met de milieurelevante samenstelling van het nanodeeltje, zoals het niet of wel samengeklonterd zijn met natuurlijke deeltjes. Verschillende blootstellingsmodellen zoals SimpleBox4nano houden hier wel rekening mee, maar in de testmethoden voor het schatten van de effectconcentraties wordt niet of nauwelijks naar samenstelling van nanodeeltjes gekeken. De oplossing hiervoor ligt voor een deel in de statistische methoden die nu beschikbaar zijn. Deze kunnen worden ingezet om rekenkundig het verschil tussen de gebruikte samenstelling in (huidige) standaard testmethoden en de voorspelde samenstelling in het milieu te koppelen. De mogelijkheid hiervoor werd al door [anderen](#) voorgesteld, door middel van het afleiden van een factor waarbij de oorspronkelijke effectmetingen worden gecorrigeerd voor (verminderde) beschikbaarheid doordat nanodeeltjes in een klont zitten in plaats van vrij beschikbaar zijn. De verwachting is namelijk dat samenklonteren zal leiden tot een lagere beschikbaarheid van de nanodeeltjes in deze klonten, waardoor de risico's lager zullen zijn. Het omgekeerde kan echter ook gebeuren, waarbij de beschikbaarheid groter wordt juist omdat nanomaterialen in deeltjes voorkomen die als voedsel dienen en dus actief worden opgenomen door organismen. Echter kunnen de benodigde data voor het afleiden van deze factor vooralsnog alleen door metingen verkregen worden. Hierdoor blijft dit een obstakel voor een vlotte risicobeoordeling van nieuwe nanomaterialen. Er moet dus meer aandacht worden gegeven aan het ontwikkelen van rekenmodellen die de opname en kinetiek van nanomaterialen in organismen voorspellen. Verder onderzoek gebeurt onder andere in verschillende lopende EU projecten zoals [NanoFASE](#) en [FutureNanoNeeds](#).

## ECHA GEEFT POSITIEF ADVIES OVER PYROGEEN SAS ALS BIOCIDEN

In Europa geldt dat biociden eerst moeten worden toegelaten, voordat ze in de handel mogen worden gebracht. De werkzame stoffen in het biocide moeten vooraf zijn goedgekeurd op Europees niveau<sup>7</sup>. Een ingediend voorstel voor goedkeuring van een werkzame stof wordt eerst [geëvalueerd](#) door een lidstaat. Op basis van deze evaluatie geeft het [Comité voor biociden](#) (Cvb) van ECHA vervolgens een advies, waarna de Europese Commissie een definitief besluit neemt over toelating van de stof. Onlangs heeft het Cvb [een positief advies](#) gegeven voor het gebruik van een nanomateriaal als biocide<sup>8</sup>. Dit is de eerste keer dat het Cvb onder de [Biocidenverordening](#) gevraagd is advies te geven over een nanomateriaal. Het gaat om pyrogeen synthetisch amorf siliciumdioxide, in de nanovorm en met een oppervlaktebehandeling<sup>9</sup>. Deze werkzame stof wordt gebruikt in producten voor de bestrijding van geleedpotigen (bv. insecten, spinachtigen en schaaldieren) met andere middelen dan afweren of aantrekken (productsoort 18). Het biocideproduct met siliciumdioxide is bedoeld voor gebruik door professionals in binnenruimtes. Het wordt in pluimveebedrijven gespoten om gevogelte te beschermen tegen rode bloedmijt. De werkzame stof is niet geclassificeerd onder CLP<sup>10</sup>, maar de evaluerende lidstaat (Frankrijk) stelt de classificatie "Kan schade aan organen (longen) veroorzaken bij langdurige of herhaalde blootstelling" (H373) en "Herhaalde blootstelling kan een droge of een gebarsten huid veroorzaken" (EUH066) voor. Dit voorstel is gebaseerd op lokale effecten in de luchtwegen; men heeft geen systemische effecten<sup>11</sup> geïdentificeerd. Voor de professionele gebruiker van het product wordt aanbevolen om als bescherming handschoenen en halfgelaatsmaskers met P3-filter te gebruiken.

### **RIVM/KIR overweging:**

Doordat pyrogeen synthetisch amorf silica in kippenstallen wordt gespoten, is blootstelling via inhalatie in principe mogelijk is. Daarmee roept het vragen op over de blootstelling van de mens bij toepassing van pyrogeen synthetisch amorf siliciumdioxide, en de mogelijke nadelige effecten ervan op de gezondheid. De evaluerende lidstaat (Frankrijk) concludeert dat er nadelige effecten kunnen optreden en stelt voor om de werkzame stof te classificeren als "Kan schade aan organen (longen) veroorzaken bij langdurige of herhaalde blootstelling" (H373), maar geeft daarnaast aan dat er geen onacceptabel risico is van toepassing van producten met pyrogeen synthetisch amorf siliciumdioxide bij gebruik van de juiste beschermingsmiddelen.

In 2012 is het RIVM, als vertegenwoordiger voor Nederland als evaluerend lidstaat, onder REACH een stoffevaluatie gestart met betrekking tot synthetisch amorf siliciumdioxide (SAS). Dit heeft in december 2014 geleid tot een door de

<sup>7</sup> Toelating van producten waarin de werkzame stof wordt toegepast vindt op nationaal niveau plaats.

<sup>8</sup> Het advies van het Cvb is nog geen definitieve goedkeuring van de werkzame stof als biocide, maar Cvb-adviezen worden in de meeste gevallen wel gevolgd door de Europese Commissie en als zodanig in de wetstekst opgenomen.

<sup>9</sup> Het representatieve product is een dispersie in water, die na drogen een dikke film vormt op de behandelde oppervlakken en geen vrij stof genereert.

<sup>10</sup> CLP verwijst naar de verordening Classification, Labelling and Packaging ([indeling, etikettering en verpakking](#)).

<sup>11</sup> Systemische effecten zijn effecten die over het hele lichaam verspreid kunnen plaatsvinden onafhankelijk van de plaats van (eerste) blootstelling. Lokale effecten zijn beperkt tot de plaats van (eerste) blootstelling.



lidstaten ondersteund besluit<sup>12</sup> van ECHA waarin verdere informatie wordt geëist over onder andere de toxiciteit van (verschillende vormen van) de stof. Zorgen over de nadelige effecten van pyrogeen SAS op de longen na inhalatie vormden mede de basis voor dit besluit. De evaluatie wees verder op verschillen in toxiciteit tussen de verschillende typen van SAS.

Er zijn aanwijzingen dat de toxiciteit van pyrogeen silica hoger is dan die van geprecipiteerd silica en silicagel. Ook kan oppervlaktebehandeling invloed hebben op de toxiciteit, waarbij zowel versterking als vermindering van toxiciteit mogelijk is, afhankelijk van de specifieke oppervlaktebehandeling.

Het beoordelingsrapport met de onderliggende toxiciteitsgegevens is niet volledig beschikbaar. Hierdoor kan RIVM niet nagaan hoe de beoordeling tot stand is gekomen. Duitsland heeft een [minderheidsstandpunt](#) geschreven m.b.t. de goedkeuring. De gebruikte read-across<sup>13</sup> wordt in twijfel getrokken op grond van de kwaliteit van de studie (waarin slechts 1 dosis is getest), en op grond van de toxicologische vergelijkbaarheid (verschillen in oppervlaktebehandeling tussen de geteste stof en de werkzame stof). Het is onbekend of er voldoende rekening is gehouden met mogelijke verschillen in toxiciteit tussen typen en vormen van silica. Het Cvb-advies over synthetisch amorf silica laat zien dat de beoordeling van SAS lastig blijkt te zijn vanwege de verschillen tussen typen en vormen. Ook zijn er verschillende inzichten tussen landen en tussen wettelijke kaders. Goede communicatie, uitwisseling van informatie en afstemming tussen verschillende kaders kan deze mogelijke verschillen verkleinen.

---

<sup>12</sup> Een groep van 35 EU-gevestigde bedrijven (Evonik Degussa GmbH en anderen) hebben ECHA's Kamer van Beroep gevraagd om dit besluit van ECHA te verwerpen. Een uitspraak wordt begin 2017 verwacht.

<sup>13</sup> Read-across is het gebruik van beschikbare informatie over een 'bronmateriaal' voor het vullen van een hiaat in de informatie voor een 'doelmateriaal'. Hierbij dienen 'bronmateriaal' en 'doelmateriaal' voldoende op elkaar te lijken, niet alleen in uiterlijk, maar ook in gedrag.



## IARC CLASSIFICATIE KOOLSTOFNANOBUISJES (CNTs) VERDER ONDERSTEUND

De kankerverwekkendheid van koolstofnanobuisjes (CNTs) bij inademing is eind 2014 ingeschat door een expertgroep van het IARC (International Agency for Research on Cancer). Hun aanbeveling was om op basis van de huidige beschikbare data uit *in vivo* studies het specifieke type MWCNT-7 te classificeren in klasse 2B ("zou kankerverwekkend voor de mens kunnen zijn") en de overige vezelachtige CNTs als klasse 3 ("kankerverwekkendheid onbekend") (zie ook [KIR-nano Signaleringsbrief 2015 nummer 1](#)).

Tijdens deze evaluatie is ook gekeken naar ondersteunend bewijs voor deze classificatie vanuit mechanistische studies<sup>14</sup> uitgevoerd *in vitro*<sup>15</sup>. De classificatie is op basis van het bewijs in deze studies niet gewijzigd. De conclusie van het mechanistische onderzoek is onlangs gepubliceerd in [Critical Reviews of Toxicology](#).

Deze publicatie zet de nieuwe informatie over kankerverwekkendheid van koolstofnanobuisjes (CNTs) én koolstofnanovezels<sup>16</sup> (CNFs) op een rij. Hierbij wordt ook een ander type koolstofnanobuisje (MWCNT-N) besproken. CNTs en CNFs hebben een aantal eigenschappen gemeen met slecht oplosbare deeltjes, waarvan is aangetoond dat deze bij knaagdieren na inademing aanleiding geven tot aanhoudende longontstekingen en longkanker. Enkele typen CNTs en CNFs hebben ook vezelachtige karakteristieken vergelijkbaar met asbest. Van asbest is bekend dat blootstelling kan leiden tot een verhoogde kans op longkanker en longvlieskanker in mens en dier.

De expertgroep heeft vastgesteld dat de meer recente studies geen aanleiding geven om de IARC- classificatie aan te passen, namelijk dat er voldoende bewijs is om op dit moment vast te stellen dat één type CNTs (MWCNT-7) mogelijk kankerverwekkend bij de mens is en dat van alle andere CNTs dat niet gesteld kan worden. Het mechanistische bewijs voor kankerverwekkendheid van overige typen koolstofnanobuisjes (zoals MWCNT-N) en koolstofnanovezels is ontoereikend. De experts doen ook aanbevelingen welke wetenschappelijke studies uitgevoerd zouden moeten worden om tot een betere ondersteuning van de bewijslast te komen. Deze omvatten: onderzoek naar de voorspellende waarde van in-vitro- en kortdurend in-vivo-onderzoek<sup>17</sup> voor long(vlies)kanker, systematische analysis van welke dosis in het lichaam leidt tot welk effect voor elk van bovengenoemde materialen, evaluatie van de invloed van fysisch-chemische eigenschappen van het nanomateriaal en de omstandigheden tijdens het uitvoeren van een test op de uitkomst of een stof kankerverwekkend kan zijn of niet.

<sup>14</sup> Een chemische stof kan kanker veroorzaken na een aantal opeenvolgende veranderingen in een cel. Als alle stappen van dit mechanisme zijn aangetoond, sterkt dat de bewijslast voor kankerverwekkendheid van een stof. Een mechanisme wordt veelal onderzocht in in-vitro celltesten.

<sup>15</sup> In-vitrostudies zijn studies uitgevoerd in cellen afkomstig uit mens of dier.

<sup>16</sup> Koolstofnanobuisjes (CNTs) zijn holle buisjes gemaakt van perfect opgerolde grafeenplaatjes. Koolstofnanovezels (CNFs) zijn cilindrische nanostructuren gemaakt van op elkaar gestapeld grafeen in de vorm van platte plaatjes, kegels of bekertjes. Een CNF is onregelmatiger van structuur en heeft meestal geen holle ruimte.

<sup>17</sup> In-vivostudies zijn studies uitgevoerd in een volledig organisme (meestal (knaag)dieren).

### **RIVM/KIR-overweging:**

De toegevoegde waarde van bovenstaande publicatie is dat een zeer omvangrijke hoeveelheid data uit in-vitrostudies naast in-vivodata is gelegd. Deze laatste zijn de basis geweest voor de IARC-classificatie van koolstofnanobuisjes. In bovenstaande studie zijn ook data over het mechanisme waarmee CNFs kanker zouden kunnen veroorzaken toegevoegd. Er is nog geen kankeronderzoek met CNFs in mens of (knaag)dier gedaan. IARC gebruikt met name dit type onderzoek als bewijslast voor classificatie. De CNFs zijn tot nu toe buiten beschouwing gebleven.

De ontwikkelingen op gebied van onderzoek naar mogelijke kankerverwekkendheid van CNTs gaan snel. In bovenstaande publicatie zijn ook resultaten van dierstudies meegenomen die ten tijde van IARC-evaluatie nog niet bekend waren. Zo is een [studie](#) uitgevoerd die de kankerverwekkendheid van een ander type MWCNTs (MWCNT-N) aantoont in een rat. Mogelijk kan deze studie als bewijslast gebruikt worden bij classificatie. Het is niet bekend of het IARC opnieuw een procedure voor dit specifieke type gaat starten. In deze KIR-nano Signaleringsbrief (zie Gezondheid) is een nieuwe 2-jaar durende inhalatiestudie beschreven met MWCNT-7 die niet in bovenstaand review is meegenomen. Hieruit bleek dat deze koolstofnanobuisjes weliswaar na inademen kan leiden tot longtumoren maar niet tot longvlieskanker zoals dat voor asbest wordt beschreven. Het ligt niet voor de hand dat de IARC-classificatie hierdoor zal veranderen.

### **JAPANESE STUDIE TOONT AAN DAT INADEMING VAN MEERWANDIGE KOOLSTOFNANOBUISJES LEIDT TOT LONGTUMOREN MAAR NIET TOT LONGVLIESKANKER**

Meerwandige koolstofnanobuisjes (MWCNTs<sup>18</sup>) zijn één van de meest veelbelovende nanomaterialen met een industriële toepassing. Het toenemende gebruik maakt kennis over de schadelijkheid en mogelijke kankerverwekkende effecten van MWCNTs nodig.

Om de schadelijkheid van één bepaald type MWCNTs (MWCNT-7) na inademing te bepalen hebben Japanse [onderzoekers](#) volgens [OECD](#)-richtlijnen een studie uitgevoerd met knaagdieren. Van dit nanomateriaal (MWCNT-7 van producent Mitsui) is uit eerdere studies bekend dat het zich in de buikholte op eenzelfde manier gedraagt als asbestvezels, en buikvlieskanker veroorzaakt. Het IARC (International Agency for Research on Cancer) heeft dit specifieke type MWCNTs geclassificeerd als mogelijk kankerverwekkend voor de mens, klasse 2B (zie ook [KIR-nano Signaleringsbrief 2015 nummer 1](#) en deze KIR-nano Signaleringsbrief: IARC classificatie koolstofnanobuisjes (CNTs) verder ondersteund door mechanistische data). Mannelijke en vrouwelijke ratten zijn gedurende twee jaar langdurig blootgesteld aan vezelachtige stugge MWCNTs bij concentraties van 0 tot 2 mg/m<sup>3</sup>.

Nadat de blootstelling was gestopt, werden voornamelijk tumoren gevonden op de overgang van bronchiën naar longblaasje. De mannetjesdieren bleken iets gevoeliger te zijn dan de vrouwtjes. Bij slechts enkele mannetjesdieren (niet significant) werd een vorm van longvlieskanker (mesothelioma) aan de binnenkant van de borstholte en aan de buitenkant van de long waargenomen. Daarnaast werden schadelijke effecten in de long, de longvliezen en het middenrif waargenomen, zoals een toename van het aantal cellen als gevolg van een abnormaal hoge celdeling (resultierend in onder andere een toename van longweefsel) en bindweefselvorming (fibrose). Ook waren er effecten in andere

<sup>18</sup> MWCNTs staat voor multi-walled carbon nanotubes

organen te zien. De auteurs concluderen dat dit specifieke MWCNT kankerverwekkend is in de longen van ratten zonder dat de stof direct het DNA verandert. De hoogste concentratie waarbij geen effect waarneembaar (No-Observed-Adverse-Effect level<sup>19</sup>) is 0.02 mg/m<sup>3</sup>. Om longtumoren te veroorzaken in de rat, is een behoorlijke hoeveelheid vezels (meer dan 1 × 10<sup>9</sup> vezels per long) nodig.

De auteurs hebben vervolgens berekend welke blootstelling in de mens leidt tot een vergelijkbare hoeveelheid MWCNTs in de long, waarbij in de rat tumoren worden gezien. Hiervoor moet een werknemer 8 uur per dag, 5 dagen per week, 52 weken per jaar gedurende 45 jaar blootgesteld worden aan een concentratie van 8.5 µg/m<sup>3</sup> (7.7 × 10<sup>7</sup> vezels/m<sup>3</sup>). Een dergelijke concentratie ligt binnen de bandbreedte die eerder is [gerapporteerd](#) voor werknemers (8 to 286 µg/m<sup>3</sup> in de ademhalingszone) wanneer er geen maatregelen worden gehanteerd om de blootstelling terug te dringen zoals het toepassen van mechanische ventilatie of persoonlijke beschermingsmaatregelen.

### ***RIVM/KIR-overweging:***

Dit is een kwalitatief goed uitgevoerde studie waarbij gewerkt is volgens de technische richtlijnen van OECD. Er zijn slechts incidenteel asbestspecifieke longtumoren waargenomen, terwijl een eerdere studie waarbij dit type werd toegediend aan de buikholte liet zien dat het zich gedroeg als een asbestvezel. Mondeling overleg met de auteurs leert dat ze dit toeschrijven aan de wijze waarop de MWCNTs in de lucht zijn gebracht (aerosol). De hoge concentraties en de methode van genereren van aerosolen hebben er toe geleid dat er weinig losse vezels en vooral clusters van deze MWCNTs in de lucht aanwezig waren. Hierdoor dringen slechts weinig (individuele) vezels diep door in de longen, met als gevolg dat nog veel minder vezels de longvliezen bereiken. Dit is bij asbest wel het belangrijkste mechanisme van de vorming van tumoren. De MWCNTs komen met name op de overgang van de bronchiën met de longblaasjes terecht en daar veroorzaken ze een ander type longtumor in de rat.

De studie laat zien dat de manier van genereren van aerosolen van MWCNTs waarschijnlijk zeer bepalend is voor het effect dat wordt gezien. Het lijkt er dan ook op dat specifieke richtlijnen nodig zijn voor het genereren van aerosolen om te zorgen voor een zo representatief mogelijke blootstelling. De hier gebruikte methode zorgt overigens wel voor een realistische blootstelling voor een productieomgeving (als blootstellingsreductie maatregelen niet worden ingezet).

---

<sup>19</sup> No-observed-adverse-effect level (NOAEL) is de hoogste concentratie van een (toxische) stof waarbij geen effect waarneembaar is. Deze informatie wordt door risicobeoordelaars gebruikt bij het afleiden van een veilige blootstellingslimiet.