



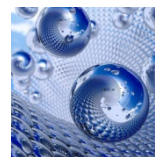
Signaleringsbrief KIR-nano Jaargang 8 nummer 2, juli 2017

REDACTIONEEL.....	2
ALGEMEEN.....	2
Kritische analyse van het OECD-Testprogramma.....	2
Nieuwe software ontwikkeld als hulpmiddel voor inschatting risico's van nanomaterialen.....	4
REGELGEVING.....	5
Specifiek karakteriseren van nanomaterialen onder REACH niet vereist ...	5
ARBO.....	6
Ontwikkelingen op het gebied van grenswaarden voor nanomaterialen: is een update van de NRV nodig?.....	6
Chronische ontstekingsreacties door blootstelling aan nanodeeltjes in copyshops.....	9
Beschermende handschoen biedt niet altijd voldoende bescherming tegen nanodeeltjes.....	11
MEDISCHE TOEPASSINGEN.....	12
IJzeroxidnanodeeltjes mogelijk ook toepasbaar tegen groei tumoren...	12
MILIEU.....	13
Opwekken van energie via ramen: 'Nanodeeltjes van siliconen maken zonneramen efficiënter'.....	13
Nieuwe toepassing van nanomaterialen vermindert gebruik van kunstmest in de landbouw.....	13

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.
Bron: RIVM, Signaleringsbrief KIR-nano, Jaargang 8 nummer 2, juli 2017.

Redactioneel



Als Kennis- en informatiecentrum voor de risico's van nanomaterialen vinden we het belangrijk aandacht te besteden aan veelbelovende innovaties met nanomaterialen. Elke Signaleringsbrief komen er een aantal aan de orde. In deze editie besteden we aandacht aan een therapeutische toepassing van een nanogeneesmiddel voor bloedarmoede tegen groei van tumoren, de inzet van nanodeeltjes van siliconen om de opwekking van energie via ramen te verbeteren en een nieuwe toepassing om het gebruik van kunstmest te verminderen.

Ontwikkelaars beschrijven vaak uitvoerig de baten, maar zijn minder duidelijk over eventuele risico's. Een risico-batenafweging in een zo vroeg mogelijk stadium van productontwikkeling is volgens het RIVM dan ook van strategisch belang voor veilige innovaties. Daarvoor is een risico-bateninstrumentarium, dat bruikbaar is in de hele innovatieketen vanaf de ontwerpfase essentieel. Een veelbelovend hulpmiddel voor dit risico-batenonderzoek is recent ontwikkeld in het EU-project SUN (Sustainable Nanotechnologies) Dit softwaresysteem neemt zowel risico's van producten waarin nanomaterialen zijn verwerkt voor mens en milieu mee als impacts op sociaal en economisch terrein.

Algemeen



KRITISCHE ANALYSE VAN HET OECD-TESTPROGRAMMA

In 2015 publiceerde de [OECD](#) de resultaten van het zevenjarige [Testprogramma voor Nanomaterialen](#). Met dit programma wilde de OECD meer inzicht krijgen in (het gedrag van) nanomaterialen om te kunnen bepalen of er nanospecifieke aanpassingen nodig zijn aan bestaande OECD-testrichtlijnen voor stoffen, of dat er nieuwe testrichtlijnen voor nanomaterialen ontwikkeld dienen te worden.

[OECD-testrichtlijnen](#) volgen de actuele wetenschappelijke inzichten. Wereldwijd implementeren overheden deze richtlijnen in regelgeving voor beoordeling van de veiligheid van chemische stoffen. Testgegevens die volgens OECD-richtlijnen zijn verzameld vallen onder de OECD-afspraken voor '[Mutual Acceptance of Data](#)' (MAD). Dit betekent dat deze data gegarandeerd door alle OECD-landen worden geaccepteerd en ook vaak daarbuiten. Dit draagt bij aan kosteneffectiviteit en een besparing van proefdieren.

De OECD [publiceerde](#) 11 dossiers voor de verschillende nanomaterialen in het Testprogramma (o.a. silica, zilver, meerwandige koolstofnanobuisjes, etc.). Per soort nanomateriaal zijn één of twee typen als voornaamste testmateriaal (principal materials) aangewezen (bv. Graphicstrength C100 en Nanocyl NC7000 voor meerwandige koolstofnanobuisjes). Voor deze materialen zou een volledige set van testen uitgevoerd worden, indien nodig aangevuld met andere (literatuur)data.

Kritiek

Onderzoekers uit Denemarken en de VS hebben recent een [kritische analyse](#) uitgevoerd voor wat betreft de fysisch-chemische en milieueindpunten van de onderliggende dossiers. Ook ngo's¹ presenteren in een recent [rapport](#) hun analyse van het OECD [Testprogramma voor Nanomaterialen](#).

Voornaamste kritiek van de onderzoekers richt zich op de onvolledigheid van de dossiers en het feit dat er geen herhalingen van testen zijn uitgevoerd. De auteurs concluderen dan ook dat het nodig blijft om de toepasbaarheid en interpretatie van toxiciteitstesten van nanomaterialen systematisch te evalueren. Ook zijn er robuuste protocollen nodig voor het evalueren van de potentiële risico's van een steeds diverser pakket aan nanomaterialen: Het testen van de testen (in dit geval de OECD-testen) blijft noodzakelijk.

De ngo's erkennen in hun rapport dat het Testprogramma veel data heeft opgeleverd, maar zien nauwelijks toegevoegde waarde voor de risicobeoordeling van nanomaterialen.

De OECD heeft in een reactie [in Chemical Watch](#) laten weten dat het Testprogramma niet ontworpen was om risico's te evalueren. Bovendien, zegt de OECD, was er destijds geen consensus over de methoden om nanomaterialen te beoordelen. Dat was toen één van de redenen om het Testprogramma te starten. Zonder methoden is het immers lastig om überhaupt een risico vast te stellen.

RIVM/KIR-overweging:

De OECD heeft jarenlang hard gewerkt aan het Testprogramma voor nanomaterialen. Daarbij waren ze afhankelijk van vrijwillige bijdragen van zogenaamde nationale 'sponsors', waardoor coördinatie van het programma geen sinecure was. De onvolledigheid van de dossiers (ook van de principal materials), zoals gesignaleerd door de onderzoekers, is daarvan het gevolg. Bovendien zijn uitgevoerde tests slechts in beperkte mate met hetzelfde materiaal herhaald. De geschiktheid van de OECD-testrichtlijnen voor (specifieke) nanomaterialen kan daardoor niet altijd goed worden beoordeeld.

RIVM erkent dat het OECD-Testprogramma een aantal tekortkomingen kent, vooral in de wijze van rapporteren (identificatie van testmateriaal in het testsysteem ontbreekt vaak en ook is niet altijd duidelijk of en welke aanpassingen zijn gedaan voor het testen van nanomaterialen).

Desondanks heeft het OECD-Testprogramma bijgedragen aan betere inzichten in de eigenschappen, het gedrag en effecten van nanomaterialen. Deze inzichten zijn al gedurende de looptijd van het programma voor andere testprogramma's (bv. in Europese FP7 of H2020 projecten) gebruikt. In het recent afgeronde [NANoREG-project](#) zijn bijvoorbeeld al testen getest. Zo bood het OECD-Testprogramma, tezamen met andere gegevens, voldoende houvast om te starten met ontwikkeling en/of aanpassing van testrichtlijnen en ondersteunende 'Guidance Documents'. Recent heeft dit geresulteerd in de afronding van aanpassing van testrichtlijnen voor inhalatietoxiciteit (TG 412 en TG 413) en een nieuwe testrichtlijn voor dispersiestabiliteit in het milieu². Ook zijn er activiteiten voor aanpassing en ontwikkeling van andere Testrichtlijnen en 'Guidance Documents' voor nanomaterialen ondermeer over deeltjes grootte (verdeling), verwijdering van nanomaterialen uit afvalwater, stapeling van nanomaterialen in mens en milieu, gedrag van nanomaterialen in water en toxiciteit voor waterorganismen (aquatische toxiciteit).

1 European Environmental Citizens' Organisation for Standardisation ([ECOS](#)), the Centre for International Environmental Law ([CIEL](#)) en [Oeko-Institute](#).

2 Momenteel zijn deze (aangepaste) Testrichtlijnen alleen nog in concept [beschikbaar](#), maar de verwachting is dat rond de zomer de definitieve versies worden gepubliceerd.

NIEUWE SOFTWARE ONTWIKKELD ALS HULPMIDDEL VOOR INSCHATTING RISICO'S VAN NANOMATERIALEN

[GUIDEnano](#) en [SUN](#) zijn twee recent afgeronde EU-projecten. Beiden hadden als doelstelling software te ontwikkelen die kan helpen om de gezondheids- en milieurisico's van nanomaterialen en producten vervaardigd met nanomaterialen te kwantificeren. Beide projecten maakten deel uit van het EU-Kp7-onderzoeksprogramma en vullen elkaar aan.

GUIDEnano ontwikkelde een hulpmiddel waarmee (volgens laatste inzichten vanuit de wetenschap) voor een specifiek nanomateriaal of product waarin een nanomateriaal is verwerkt, de beste risicobeoordelingsprocedure en risicomangement strategie voor mens en milieu kan worden uitgevoerd. Er wordt bijvoorbeeld rekening gehouden met de veranderingen die materialen mogelijk ondergaan gedurende hun levenscyclus (productie, gebruik en afvalverwerking). Bovendien zijn beslisregels ontwikkeld voor groeperen en 'read-across'³, waarmee informatie over één type nanomateriaal (NM) gebruikt kan gaan worden voor een ander type NM met net iets andere karakteristieken, zoals een verschil in afmeting of vorm. De onzekerheden in de aannames voor de risicobeoordeling worden inzichtelijk gemaakt en in geval van een risico worden aanbevelingen voor risicobeheersing gegeven, zoals het verlagen van blootstelling, het verkleinen van onzekerheden door het uitvoeren van betere studies of het aanpassen van het materiaal (Safe-by-Design).

Ook de **SUN**-software maakt een risico-inschatting gedurende de gehele levenscyclus van een product, van productie tot afvalverwerking. Daarnaast maakt de software inzichtelijk welke opties er zijn om de schadelijkheid van producten met NMs te verminderen met een bijbehorend kostenplaatje, een zogenaamde kosten-batenanalyse. SUN gaat hierbij uit van een vergelijking met een ander product. Een fabrikant maakt bijvoorbeeld nu een product zonder NM erin verwerkt en wil weten of het een voordeel oplevert op sociaaleconomisch gebied om een NM toe te passen en neemt daarbij mogelijke gezondheids- en milieurisico's mee in de overwegingen.

Op 14 maart 2017 zijn beide softwaresystemen gedemonstreerd waarbij beoogde gebruikers werkzaam bij industrie, inspectie en beleid aanwezig waren. De voor- en nadelen van beide softwarepakketten kwamen aan bod. Twee aandachtspunten die uit de demonstratie naar voren kwamen zijn

- a) hoe zorg je dat GUIDEnano en SUN geaccepteerd gaan worden door regelgevers als hulpmiddel bij het beoordelen van een risico en
- b) hoe borg je de beschikbaarheid van de software in de toekomst.

Het antwoord op beide vragen is bediscussieerd, maar nog niet gegeven.

RIVM/KIR-overweging:

Beide hulpmiddelen zijn nog niet optimaal om door industrie en/of beleid voor risicobeoordeling van (producten met) nanomaterialen gebruikt te worden. De gebruikersvriendelijkheid van GUIDEnano kan nog verbeterd worden en nog niet alle kennis die tijdens het project is opgedaan, is al in de software geïntegreerd. Voor SUN geldt dat nog niet alle onderdelen even goed zijn uitgewerkt en al kunnen worden toegepast. Voor beide hulpmiddelen geldt dat een bredere validatie nodig is.

Op dit moment is SUN als [bètaversie](#) beschikbaar waarvoor toegang kan worden aangevraagd. Ook GUIDEnano komt na de nodige verbeteringen in gebruikersvriendelijkheid waarschijnlijk binnenkort beschikbaar.

3 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.

Hulpmiddelen die voor het grootste gedeelte met publiek geld zijn ontwikkeld, moeten voor iedereen toegankelijk worden gemaakt. Voor het beheer, ondersteuning en eventuele aanpassingen is door de EU echter geen budget verstrekt. Dit aspect bemoeilijkt de blijvende beschikbaarheid en duurzame inzet van de hulpmiddelen. Er is (nog) geen eigenaar die na afronding van de projecten voor een update van de systemen gaat zorgen. De hoop is vooralsnog gericht op het EU project [calIBRAte](#) waar een overkoepelend systeem wordt ontwikkeld. Het RIVM participeert in dit project en zal dit idee zeker steunen. Begin 2018 wordt vanuit dit project een evaluatie gedaan van meerdere beschikbare hulpmiddelen. Industriële partners hebben al aangegeven dat een officiële erkenning van de hulpmiddelen het gebruik ervan zal stimuleren. Wat betreft borging van de databases die ten grondslag liggen aan deze hulpmiddelen: hiervoor wordt in september 2017 een nieuwe call vanuit de EU verwacht die aandacht gaat geven aan beschikbaarheid en behoud van gegevens.

Regelgeving



SPECIFIEK KARAKTERISEREN VAN NANOMATERIALEN ONDER REACH NIET VEREIST

Een gedetailleerde karakterisering van verschillende nanovormen is onder de stofidentificatie van REACH niet vereist. Deze uitspraak (2 maart 2017) deed ECHA's Board of Appeal (BoA) inzake de karakterisering van titaniumdioxide.

Frankrijk plaatste titaniumdioxide op de lijst voor stofevaluatie in 2014 ([CoRAP](#)). ECHA heeft ter voorbereiding een dossierevaluatie⁴ gedaan, hetgeen resulteerde in een verzoek om additionele informatie voor stofidentificatie gericht op verschillen in (nano)vormen van titaniumdioxide in het dossier. ECHA's besluit vraagt gedetailleerde informatie van de registranten over kristalfase, vorm, en oppervlaktebehandeling van nanovormen die onder de registratie vallen.

In september 2014 werd dit besluit gezamenlijk aangevochten door negen registranten. De BoA [verwerpt](#) het ECHA-besluit, omdat de REACH-Verordening ([EC 2006/1907](#)) toestaat dat een registrant een brede definitie van een stof kan hanteren, waarbij de registrant bijvoorbeeld zowel bulk (niet-nanomaterialen) als nanovormen in één registratie van een stof kan opnemen. In een dergelijk geval dienen echter de gevaren van alle mogelijke vormen adequaat geadresseerd te zijn in de toxicologische en ecotoxicologische informatie in het dossier.

ECHA heeft in zijn besluit echter alleen de stofidentificatie overwogen en daarbij informatie voor effecten op mens en milieu niet meegenomen. Hiermee voegt ECHA additionele informatievereisten voor stofidentificatie aan de REACH-vereisten toe, waar alleen de Commissie het recht heeft dat te doen. Als er twijfel is over de geschiktheid van de toxicologische en ecotoxicologische informatie voor alle vormen, kan wel extra informatie gevraagd worden, bijvoorbeeld via een stofevaluatie.

De BoA neemt kennis van de positie van ECHA (en Frankrijk) dat het wenselijk is dat registranten meer gedetailleerde informatie verstrekken over de identiteit

⁴ In een [dossierevaluatie](#) beoordeelt ECHA of de informatie in een dossier voldoet aan de eisen.

van de nanovormen van geregistreerde stoffen. Zelfs als dit als vereiste gezien wordt voor een goede stoffevaluatie, is het echter aan de Commissie om dergelijke vereisten in de Bijlagen van REACH op te nemen.

Mede op grond van deze zaak is door het Lidstatencomité ([MSC](#)) besloten dat Frankrijk de stoffevaluatie niet eerder dan in 2018 zal starten in plaats van al in 2017, omdat de verwachting is dat er dan meer duidelijk zal zijn over geplande aanpassing van de REACH-Bijlagen.

RIVM/KIR-overweging:

Deze uitspraak van de BoA toont aan dat de huidige REACH-verordening tekort schiet voor nanomaterialen. Onder de huidige REACH-verordening mag ECHA niet specifiek vragen wat de eigenschappen van de nanovorm van een stof zijn, maar mag wel beoordelen of de toxicologische en ecotoxicologische informatie afdoende is om ook de nanovorm af te dekken (via 'compliance check' en/of stoffevaluatie). Een dergelijke beoordeling is echter lastig (zo niet onmogelijk) zolang niet goed duidelijk is hoe die nanovorm eruit ziet (m.b.t. deeltjesgrootte, oppervlaktebehandeling, etc.). Om hier duidelijkheid over te krijgen lijkt aanpassing van de Bijlagen van REACH noodzakelijk. Dit wordt impliciet ook aangegeven door de BoA.

Na inhoudelijke discussies over aanpassing van REACH in CASG-nano⁵ zijn de discussies inmiddels verplaatst naar het REACH-Comité⁶, hetgeen daadwerkelijke aanpassing van REACH-Bijlagen een klein stapje dichterbij brengt. Een 'non-paper'⁷ werd geagendeerd tijdens de maart-bijeenkomst van het REACH-Comité, maar een eerste gedegen discussie zal waarschijnlijk pas in juni plaatsvinden. Een definitief besluit kan pas genomen worden als de Commissie een officieel voorstel aan de lidstaten voorlegt in het REACH-Comité.

Op basis van deze uitspraak van BoA heeft ECHA moeten besluiten om het document dat was ontwikkeld als appendix bij de Guidance on Registration en waarin een nanovorm gekarakteriseerd wordt op basis van deeltjesgrootte, deeltjesvorm en oppervlaktechemie uit te brengen als "[How to prepare registration dossiers that cover nanoforms: best practices](#)" en niet als Guidance. Zonder wettelijke basis kan dit slechts een advies zijn om nanovormen op deze wijze te karakteriseren.

Arbo



ONTWIKKELINGEN OP HET GEBIED VAN GRENSWAARDEN VOOR NANOMATERIALEN: IS EEN UPDATE VAN DE NRV NODIG?

Voor bijna alle nanomaterialen is het lastig om een betrouwbare gezondheidskundige grenswaarde⁸ voor de werkplek vast te stellen. Dat komt

5 CASG-nano is de REACH Competent Authorities Sub-Group on nanomaterials, een subgroep onder [CARACAL](#) die zich bezighoudt met beleidsontwikkeling op het gebied van nanomaterialen, met name in REACH en CLP.

6 Het REACH-Comité bestaat uit vertegenwoordigers van alle EU-lidstaten en ondersteunt de Commissie in het implementeren van REACH en het nemen van beslissingen in REACH-processen.

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

8 Een gezondheidskundige grenswaarde is afgeleid op basis van informatie over de relatie tussen blootstelling en effecten van een stof. Bij blootstelling onder de grenswaarde worden géén schadelijke effecten op de gezondheid verwacht.

doordat bruikbare gegevens over toxiciteit en blootstelling van de mens vaak ontbreken. Nederland heeft in 2011 daarom de Tijdelijke Nanoreferentiewaarden (NRV) afgeleid (Tabel 1) als pragmatische richtwaarden voor blootstelling op de werkplek.

Tabel 1: Tijdelijke Nanoreferentiewaarden (NRV)

NRV-Klasse	Beschrijving	Dichtheid (kg/m³)	NRV (8-uur tijdgewogen gemiddelde)	Voorbeeld
1	Rigide, biopersistente nanovezels waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten	-	0,01 vezels/cm ³ (= 10.000 vezels/m ³)	Enkel- of dubbelwandige koolstofnanobuisjes of vezelvormige metaaloxiden waarvoor asbestachtige effecten niet zijn uitgesloten door de fabrikant.
2a	Biopersistente, granulaire nanomaterialen in de range van 1 tot 100 nm	> 6000	20.000 deeltjes/cm ³	Ag, Au, CeO ₂ , CoO, Fe, Fe _x O _y , La, Pb, Sb ₂ O ₅ , SnO ₂
2b	Biopersistente, granulaire en vezelvormige nanomaterialen in de range van 1 tot 100 nm	< 6000	40.000 deeltjes/cm ³	Al ₂ O ₃ , SiO ₂ , TiN, TiO ₂ , ZnO, nanoklei, Carbon Black, C60, dendrimeren, polystyreen, nanovezels waarvoor asbestachtige effecten expliciet zijn uitgesloten.
3	Niet-biopersistente granulaire nanomaterialen in de range van 1 tot 100 nm	-	Gangbare grenswaarde	Vetten, keukenzout (=NaCl)

De afgelopen jaren zijn er diverse voorstellen gepubliceerd voor specifieke grenswaarden voor (groepen van) nanomaterialen. Een team van wetenschappers heeft deze advieswaarden onlangs in een uitgebreid [overzichtsartikel](#) op een rijtje gezet. Daarnaast is recent de Nederlandse grenswaarde voor asbest, waarop de NRV-klasse 1 is gebaseerd, verlaagd van 10.000 naar 2.000 vezels/m³.

Het is de vraag of de NRV's op basis van bovenstaande ontwikkelingen moeten worden aangepast. KIR-nano heeft daarom, in opdracht van het ministerie SZW, een evaluatie van de NRV in gang gezet⁹, waarbij de nieuw gepubliceerde grenswaarden zijn vergeleken met de waarde van de corresponderende NRV-klassen.

Tabel 2 laat zien dat voor dezelfde materialen de grenswaarden sterk varieerden. De onderzoekers konden in hun evaluatie geen verklaring vinden voor deze grote verschillen, door het (deels) ontbreken van de achterliggende informatie waarop de waarden waren gebaseerd. Ook was niet altijd duidelijk voor welke specifieke nanovorm de grenswaarde was voorgesteld.

De belangrijkste conclusies van de evaluatie zijn:

- Klasse 1 (vezels): De verlaagde grenswaarde voor asbest is gebaseerd op een toxicologisch mechanisme dat niet toepasbaar is op koolstofnanobuisjes.

⁹ De uitvoering van de evaluatie is uitbesteed aan TNO en Pieter van Broekhuizen (consultant verbonden aan Bureau KLB).

Er is daarom vanuit wetenschappelijk oogpunt onvoldoende aanleiding om de NRV Klasse 1 aan te passen.

- Klasse 2a en 2b (granulaire¹⁰ biopersistente¹¹ nanodeeltjes): Sommige advieswaarden in deze klasse waren lager dan de NRV. De hoogte van deze NRV-klassen zou dus mogelijk niet in alle gevallen voldoende bescherming bieden. Door onzekerheden wat betreft de onderbouwing van de grenswaarden en de omrekening van massa naar deeltjesaantallen (dit was nodig om de in massa uitgedrukte grenswaarden te kunnen vergelijken met de NRV, die zijn uitgedrukt in deeltjesaantallen), is het echter niet mogelijk om een eenduidige conclusie te trekken.
- Klasse 3 (oplosbare nanodeeltjes): Er is voor deze klasse geen nieuwe informatie gevonden. Er is dus geen aanleiding om de NRV Klasse 3 aan te passen.

Tabel 2: Advieswaarden vanuit overheidsinstanties en wetenschappelijke literatuur

Herkomst	Nanomateriaal	Advieswaarde
België	Koolstofvezels	2 vezels / cm ³ (publieke grenswaarde)
USA	Koolstofnanobuisjes	/ < 1 µg / m ³
	Koolstofnanovezels	300 µg / m ³
Duitsland	Titaniumdioxide nanodeeltjes	
	Nanovezels	0,01 vezels / cm ³
UK	Granulaire Biopersistente nanodeeltjes	100 – 500 µg / m ³
	Nanovezels	0,01 vezels / cm ³
Australië	Granulaire Biopersistente nanodeeltjes	Grenswaarde voor de niet-nanovorm * factor 0,066 – 0,01
	Oplosbare nanodeeltjes	Grenswaarde voor de niet-nanovorm * factor 0,5
Wetenschappelijke literatuur	Diverse groepen nanodeeltjes	Grenswaarde voor de niet-nanovorm * factor 0,066 – 0,01
Wetenschappelijke literatuur	Koolstofnanobuisjes	0,67 – 2,5 µg / m ³
	Nanozilver	0,098 – 0,33 µg / m ³
	Nanodeeltjes van titaniumdioxide	17 – 610 µg / m ³
	Nanodeeltjes van silica	300 µg / m ³

De huidige NRV zijn alleen van toepassing op bewust geproduceerde nanodeeltjes. In de evaluatie is ook onderzocht of de NRV's van toepassing kunnen zijn op blootstelling aan proces-gegenereerde nanodeeltjes (PGNPs) en de fractie nanodeeltjes in conventionele producten (FCNPs) op de werkplek¹².

¹⁰ Granulair: korrelig.

¹¹ Biopersistent wil zeggen dat de stof moeilijk afbreekt in het milieu en/of niet of nauwelijks omgezet of uitgescheiden wordt door het lichaam.

¹² PGNPs komen vrij bij bepaalde processen zoals zagen, slijpen of verhitting (tijdens lassen of in motoren). FCNPs komen bijvoorbeeld vrij bij het storten van een poeder, waarbij een deel van het vrijgekomen stof kleiner is dan 100 nm.

In de evaluatie zijn de typen PGNPs en FCNPs die vanuit diverse bronnen kunnen vrijkomen op de werkplek op een rijtje gezet. Blootstelling aan PGNPs kan vele malen hoger kan zijn dan aan bewust geproduceerde nanodeeltjes, blijkt uit het overzicht. Grenswaarden zouden dus wenselijk zijn. Doordat er o.a. blootstelling aan verschillende materialen plaatsvindt, is het afleiden van gezondheidkundige grenswaarden voor PGNPs lastig. Een pragmatische richtwaarde zoals de NRV, zou echter in principe goed kunnen worden toegepast op PGNPs en FCNPs. De praktische uitwerking en haalbaarheid van een eventuele NRV voor PGNPs en FCNPs zal nog onderzocht moeten worden.

RIVM/KIR-overweging:

Een pragmatisch instrument zoals de NRV blijft van groot belang voor het veilig werken met nanomaterialen in de praktijk. Daarbij is het wel wenselijk dat deze richtwaarden voldoende bescherming bieden tegen gezondheidseffecten.

Voor slecht oplosbare synthetisch nanomaterialen (NRV-klassen 2a en 2b) zijn er aanwijzingen dat de NRV klassen niet in alle gevallen (voldoende) bescherming bieden. Deze conclusie bevat echter een hoge mate van onzekerheid, die voortkomt uit beperkt beschikbare gegevens in verschillende dosismaten.

Vanuit wetenschappelijk oogpunt is er nu geen aanleiding om de NRV voor vezels (NRV-klasse 1) bij te stellen. Het is aan SZW om hierover een beslissing te nemen, waarbij ook rekening zal worden gehouden met de implicaties voor de praktijk. Ook de overweging om een eventuele pragmatische richtwaarde voor blootstelling aan PGNPs en FCNPs op de werkplek af te leiden, is de verantwoordelijkheid van SZW. De hier beschreven evaluatie van de NRV kan daarbij als uitgangspunt dienen.

CHRONISCHE ONTSTEKINGSREACTIES DOOR BLOOTSTELLING AAN NANODEELTJES IN COPYSHOPS

Werknemers in copyshops worden blootgesteld aan nanodeeltjes. Dit komt doordat nanodeeltjes door printers en kopieermachines worden uitgestoten en doordat de nanodeeltjes die zijn toegevoegd aan toners en printpapier in de lucht terechtkomen. Ook kunnen er nano-aerosolen¹³ gevormd worden door het samenklonteren van vluchtige stoffen in de lucht tijdens het kopiëren en printen. Recent onderzochten Amerikaans [onderzoekers](#) het verband tussen chronische blootstelling aan nanodeeltjes in copyshops en effecten op de luchtwegen.

Aan de studie deden zes werknemers mee van drie verschillende Amerikaanse copyshops, en een controlegroep van elf gezonde vrijwilligers die niet met kopieermachines of printers werkten. Per persoon werden in één week drie neusspoelingen en drie urinemonsters afgenomen. Dit gebeurde op maandagmorgen (vóór aanvang van de werkzaamheden), maandagmiddag aan het einde van de werkdag, en vrijdagmiddag aan het einde van de werkweek. Dit werd drie keer herhaald in willekeurig gekozen weken over een periode van twee jaar, om ook de variatie van de metingen in de tijd in kaart te brengen. Daarnaast werd de concentratie van nanodeeltjes in de lucht tijdens de werkzaamheden gemeten. De concentratie varieerde sterk van dag tot dag, met piekconcentraties tot 143.000 deeltjes/cm³. De gemiddelde blootstelling over een week lag tussen de 11.000 - 14.000 deeltjes/cm³ in de drie copyshops, vergeleken met 1200 - 7600 deeltjes/cm³ in de kantoren van de

13 Aerosolen zijn kleine deeltjes stof of vloeistofdruppeltjes die in de lucht zweven

controlegroep. De deeltjesgrootte-verdeling verschilde per copyshop, maar de gemiddelde deeltjesgrootte lag in alle copyshops onder de 100 nm, waarmee de deeltjes onder de EU-definitie van een nanomateriaal vallen¹⁴.

In de neusmonsters werd het aantal witte bloedcellen gemeten. Dat is een maat voor de activiteit van het immuunsysteem. Dit aantal was significant hoger bij de werknemers van de copyshops dan bij de controlegroep. Ook werden in de neusmonsters verhoogde concentraties gevonden van een aantal cytokinen¹⁵, die wijzen op ontstekingsreacties. In de urinemonsters van de werknemers werd ook een verhoogde concentratie van een signaalstof voor oxidatieve stress¹⁶ gemeten. De concentraties aan cytokinen en de signaalstof voor oxidatieve stress bleven stabiel tijdens de verschillende meetweken, wat duidt op een chronisch effect. Vijf van de zes deelnemende werknemers rapporteerden ook gezondheidsklachten, variërend van waterige en geïrriteerde ogen tot hoofdpijn, astma en allergieën.

RIVM/KIR-overweging:

De resultaten van deze studie laten zien dat chronische blootstelling aan nanodeeltjes afkomstig van kopieermachines en printers kan leiden tot ontstekingsreacties in de neus. Hoewel de onderzochte groep klein is (6 werknemers en 11 'controles'), werden er significante effecten gevonden, zowel voor de ontstekingsindicatoren in de neusspoelingen, als voor de signaalstof voor oxidatieve stress in de urine. Dit laatste kan wijzen op een reactie van het hele lichaam op de ontsteking. Oxidatieve stress is echter geen specifieke indicator voor blootstelling aan nanodeeltjes, omdat dit ook door andere factoren kan worden veroorzaakt. Het is in dit type onderzoek niet mogelijk alle andere oorzaken uit te sluiten. In eerdere studies met acute blootstellingen van proefdieren en celmodellen aan door draaiende printers uitgestoten nanodeeltjes zijn vergelijkbare resultaten gevonden (zie ook [Signaleringsbrief Jaargang 7, nummer 1](#)). Ook blijkt uit een recent uitgekomen [overzichtsartikel](#) dat bij studies onder werknemers van copyshops herhaaldelijk dezelfde gezondheidseffecten worden gevonden, namelijk ontstekingsreacties in de luchtwegen en verergering van astmatische klachten. Volgens de auteurs is vervolgonderzoek op grotere schaal nodig om de gevonden chronische effecten te bevestigen. Het is niet bekend in hoeverre de concentraties aan nanodeeltjes in de Amerikaanse copyshops vergelijkbaar zijn met de situatie in Nederlandse copyshops. Voor zover bij het RIVM bekend, zijn blootstellingsconcentraties in Nederlandse copyshops niet gemeten. De gemiddelde concentraties in deze studie (11.000 – 14.000 deeltjes/cm³) liggen echter onder de tijdelijke Nanoreferentiewaarden (20.000 of 40.000 deeltjes/cm³, afhankelijk van de dichtheid van de deeltjes). Omdat in deze studie bij langdurige blootstelling aan nanodeeltjes in concentraties onder de Nanoreferentiewaarden al wel gezondheidseffecten worden gevonden, is nader onderzoek wenselijk.

14 In oktober 2011 publiceerde de Europese Commissie een Aanbeveling voor de definitie van een nanomateriaal (2011/696/EU), waarin „Nanomateriaal” wordt gedefinieerd als: “een natuurlijk, incidenteel of bewust geproduceerd materiaal dat uit deeltjes bestaat, hetzij in ongebonden toestand of als een aggregaat of agglomeraat en waarvan minstens 50 % van de deeltjes in de gekwantificeerde deeltjesgrootteverdeling een of meer externe dimensies bezitten binnen het bereik van 1 nm tot 100 nm” (nanometer).

15 Cytokinen zijn signaalstoffen die afweerreacties (waaronder ontstekingsreacties) in het lichaam aansturen en die vrij komen bij een ontsteking.

16 Oxidatieve stress is een toestand waarbij sprake is van een verstoring van de balans tussen reactief-zuurstof-bevattende moleculen (ROS) in een cel en de capaciteit om deze te ontgiften. Wanneer dit evenwicht wordt verstoord ontstaat schade aan de cel.

BESCHERMENDE HANDSCHOEN BIEDT NIET ALTIJD VOLDOENDE BESCHERMING TEGEN NANODEELTJES

Nitrilhandschoenen behoren tot de meest gebruikte typen beschermende handschoenen (PBM) in laboratoria en ziekenhuizen. Nitrilhandschoenen met een dikte van 67 en 73 micrometer bieden onvoldoende bescherming voor goud- en zilvernanodeeltjes in oplossing blijkt uit Canadees onderzoek. Dikkere nitrilhandschoenen of handschoenen van latex en neopreen bieden wel voldoende bescherming.

Kunnen nanodeeltjes door beschermende handschoenen heen? Het Canadese onderzoeksinstituut [IRSSST](#) heeft dit [onderzocht](#) met een opstelling waarbij het gebruik van de handschoenen in een werksituatie zo realistisch mogelijk werd getest. De handschoenen werden in verschillende richtingen opgerekt en het openen en sluiten van de hand werd nagebootst. Ook werd er kunstmatig zweet aan de binnenkant van de handschoenen aangebracht, terwijl de buitenkant in contact werd gebracht met een oplossing van nanodeeltjes van zilver en goud (5 of 50 nm) in water. Vijf typen handschoenen werden getest: drie van nitril (met een gemiddelde dikte van 67, 73, of 117 micrometer), één van latex (gemiddelde dikte 123 micrometer) en één van neopreen (gemiddelde dikte 397 micrometer).

Onder de microscoop vertoonden alle handschoenen enige mate van slijtage aan het oppervlak, waardoor de nanodeeltjes op den duur kunnen doordringen. De nitrilhandschoenen met een dikte van 67 en 73 micrometer bleken nanodeeltjes door te laten na een test van 3 uur. De aanwezigheid van kunstmatig zweet aan de binnenkant van de handschoenen en het nagebootste openen en sluiten van de hand versterkten dit effect.

Volgens IRSSST is er meer onderzoek nodig naar de interactie van verschillende nanomaterialen met het materiaal van de handschoenen, en de invloed van eigenschappen van de nanodeeltjes zoals grootte, vorm en oppervlaktekenmerken daarbij. Ook zou, in samenwerking met fabrikanten van handschoenen, gezocht moeten worden naar optimale materialen voor handschoenen die goed beschermen tegen blootstelling aan nanodeeltjes.

RIVM/KIR-overweging:

Nitrilhandschoenen behoren tot de meest gebruikte typen handschoenen in laboratoria en ziekenhuizen. Het is dus een belangrijk resultaat dat twee van de drie geteste nitrilhandschoenen onvoldoende bescherming bleken te bieden tegen het doordringen van goud- en zilvernanodeeltjes. Neopreenhandschoenen zijn dikker en daarom mogelijk minder geschikt voor werkzaamheden waarbij fijngevoelige handelingen moeten worden verricht. Latexhandschoenen brengen een risico op latexallergie met zich mee. Gezien de resultaten van deze studie is het aan te bevelen om, in afwachting van vervolgonderzoek, bij gebruik van nitrilhandschoenen (bijvoorbeeld bij het werken met nanomaterialen in laboratoria) alleen de dikkere typen (rond 117 micrometer of dikker) te gebruiken.

Deze studie geeft naast deze waardevolle resultaten, vooral aanwijzingen voor nader onderzoek. Er werden in deze studie, naast goud- en zilver- ook nanodeeltjes van silica en cellulose getest, maar op basis van die resultaten konden geen conclusies getrokken worden over de mate van bescherming tegen deze deeltjes. Ook waren de nanodeeltjes opgelost in water, wat in de praktijksituatie lang niet altijd het geval zal zijn. Het is zeer waarschijnlijk dat het type oplosmiddel van invloed is op de kans op doordringen van de nanodeeltjes door de handschoenen. Vervolgtesten met een uitgebreider spectrum aan nanodeeltjes in verschillende soorten oplosmiddelen zijn dus aan te bevelen.



IJZEROXIDENANODEELTJES MOGELIJK OOK TOEPASBAAR TEGEN GROEI TUMOREN

Het immuunsysteem bevat cellen (macrofagen) die lichaamsvreemde stoffen, bv ijzeroxide nanodeeltjes als een soort stofzuiger in zich opnemen. Deze macrofagen komen ook voor in de omgeving van een tumor. Er zijn verschillende typen macrofagen en ze kunnen overgaan (differentiëren) van het ene type in het andere. Macrofagen in de buurt van een tumor zijn van het type M2. Type M2 werkt ontstekingsremmend, dat wil zeggen dat de macrofaag in de buurt van de tumor het immuunsysteem onderdrukt waardoor de tumor doorgaat met groeien. Door opname van de ijzeroxide nanodeeltjes veranderen de macrofagen van type M2 (ontstekingsremmend) naar type M1 (ontstekingsbevorderend) Op deze manier stimuleren deze nanodeeltjes de eigen afweer, bijvoorbeeld tegen tumorcellen.

Uit in-vitrostudies¹⁷ bleek dat gewone cellen niet doodgaan aan nanodeeltjes van ferumoxytol bij hoeveelheden die ook in de patiënt voorkomen. Daarnaast bleek in een in-vitromodel dat tumoren door de aanwezigheid van ferumoxytol meer macrofagen aantrekken en dat dat tot activatie van de macrofagen leidde, met de dood van tumorcellen tot gevolg. Het middel is vervolgens getest in twee diermodellen. In een muismodel voor borstkanker werd de tumorgroei geremd in muizen die ferumoxytol kregen. Ook zagen de onderzoekers dat in de buurt van de tumoren het aantal M1-macrofagen tijdelijk was verhoogd. In het andere diermodel, een muismodel voor longuitzaaiingen, zorgde behandeling met ferumoxytol voor een afname in de grootte van de tumoren in zowel lever als long. In de long ging dit gepaard met een toename van M1-macrofagen. Tenslotte bleek dat wanneer de muizen ferumoxytol kregen voordat de tumorcellen werden toegediend het aantal leveruitzaaiingen was verlaagd.

RIVM/KIR-overweging:

Nanodeeltjes van ferumoxytol zouden ingezet kunnen worden als nieuw onderdeel van een kankertherapie. Het aanzetten van macrofagen tot het opruimen van tumoren werkt naar verwachting op vergelijkbare wijze bij mensen.

Het gevonden remmende effect door nanodeeltjes van ijzeroxide op tumorgroei heeft mogelijk al een (gunstig) effect gehad bij kankerpatiënten wanneer ze deze deeltjes toegediend hebben gekregen als behandeling voor bloedarmoede. Daarnaast zouden kankerpatiënten mogelijk baat hebben gehad bij het gebruik van ijzeroxide nanodeeltjes als contrastmiddel tijdens MRI¹⁸.

In de Verenigde Staten ([FDA](#)) is ferumoxytol toegelaten voor de behandeling van bloedarmoede bij nierpatiënten. Omdat er al klinische ervaring is met het middel, zou mogelijk vervolgonderzoek naar werkzaamheid in mensen (klinische fase II en III) snel kunnen starten. In Europa is ferumoxytol [teruggetrokken](#). Er is geen formele reden aangegeven voor terugtrekking, maar mogelijk is de indicatie te beperkt. Een ijzeroxide nanodeeltje voor de behandeling van bloedarmoede dat wél in Europa is toegelaten is bijvoorbeeld Venofer. Of dit middel een vergelijkbare werking heeft tegen tumorcellen zal eerst moeten worden aangetoond.

¹⁷ In-vitrostudies zijn studies uitgevoerd met cellen afkomstig van mens of dier.

¹⁸ MRI, Magnetic Resonance Imaging, een beeldvormende techniek om de groei van een tumor te volgen.



OPWEKKEN VAN ENERGIE VIA RAMEN: 'NANODEELTJES VAN SILICONEN MAKEN ZONNERAMEN EFFICIËNTER'

Sinds enige tijd is er een flexibel glas op de markt dat duurzame elektriciteit kan opwekken. Het flexibele glas heeft een dikte van 0,1 millimeter en is voorzien van een coating met zonnecellen. Daardoor kan het niet alleen in gebouwen, maar ook op auto's, vliegtuigen en andere niet-vlakke oppervlakken zonnestroom opwekken. Door deze bredere toepassing kan het flexibele zonnepaneel in vergelijking met conventionele zonnepanelen vijftig keer meer duurzame energie opwekken.

Zonnepanelen zijn niet nieuw en worden ook al enige tijd toegepast. Een nadeel van de bestaande zonnepanelen is echter dat ze potentieel schadelijke materialen zoals cadmium of lood bevatten. [Amerikaanse en Italiaanse wetenschappers](#) hebben onlangs een manier gevonden om zonnepanelen nog efficiënter te maken in het opwekken van duurzame stroom door gebruik te maken van nanodeeltjes van siliconen. Deze deeltjes worden verwerkt in zogenaamde "[Luminescent Solar Concentrators](#)" (LSC's). LSC's bevatten dus siliconen in plaats van cadmium en lood. Volgens de onderzoekers zijn siliconen minder schaars en goedkoper te produceren, als gevolg van de lage prijs van siliconen. LSC's bieden volgens de onderzoekers alles tezamen mooie kansen voor met name grote steden om, gelet op het potentieel aan beschikbaar oppervlak aan de buitenkant van gebouwen, het energieverbruik van gebouwen te verlagen en de energievoorziening te verduurzamen. In een vervolgonderzoek willen de wetenschappers de technologie verder ontwikkelen en gereed maken voor grootschalige industriële productie.

RIVM/KIR-overweging:

Bij innovatieve toepassingen zoals in dit voorbeeld is het van belang om vroegtijdig rekening te houden met de mogelijkheid van het vrijkomen van milieugevaarlijke stoffen zoals cadmium en lood. Het vervangen van deze metalen door minder milieubelastende polymeren (op basis van nanomaterialen) is een mooi voorbeeld van 'safer-by-design', terwijl ze in dit voorbeeld ook nog efficiënter zijn dan de materialen die worden vervangen.

Deze zonnepanelen kunnen een belangrijke stap vooruit zijn in de ontwikkeling van alternatieve energiebronnen. Vooral de beschikbaarheid van enorme glasvlaktes, en dan met name in grote gebouwen, is hierbij een aspect dat een grote rol kan spelen.

NIEUWE TOEPASSING VAN NANOMATERIALEN VERMINDERT GEBRUIK VAN KUNSTMEST IN DE LANDBOUW

In de farmacologie wordt al geruime tijd gebruik gemaakt van nanodeeltjes die heel gericht geneesmiddelen naar specifieke organen transporteren. Hierdoor kunnen geneesmiddelen effectiever, in lagere doses en met minder bijwerkingen worden toegepast.

In de landbouw zijn vergelijkbare ontwikkelingen aan de orde, waarbij bestrijdingsmiddelen en kunstmest in hun nanovorm een hogere opbrengst combineren met verminderd gebruik. Een recente [studie](#) beschrijft de ontwikkeling van nanodeeltjes die in de kern bestaan uit hydroxyapatiet en vervolgens gecoat zijn met ureum. Hydroxyapatiet is een natuurlijk materiaal

(botten en tanden) dat rijk is aan fosfor. Bij het verwerken van hydroxyapatiet komt de meststof fosfor langzaam vrij. Ureum is een belangrijke stikstofbron voor planten, die goed oplost in water.

Door deze oplosbaarheid in water spoelt ureum echter gemakkelijk uit de bodem weg. Dat maakt het in losse vorm niet geschikt voor toepassing in de landbouw. De onderzoekers hebben dit probleem ondervangen door het coaten van ureum op nanodeeltjes van hydroxyapatiet. Het resultaat zijn nanodeeltjes die heel langzaam ureum afgeven op de plaatsen waar dit nodig is, namelijk dichtbij de plant. Een validatiestudie naar de toepasbaarheid van de nanodeeltjes toonde aan dat door het gebruik van nanodeeltjes van hydroxyapatiet gecoat met ureum, de opbrengst van rijst met 7% toenam terwijl volstaan kon worden met 50% minder ureum.

RIVM/KIR-overweging:

Nanodeeltjes hebben de potentie om op allerlei manieren bij te dragen aan een duurzaam milieu. In navolging op de ontwikkelingen in de geneeskunde komt er meer aandacht voor de toepassing van nanodeeltjes in de landbouw. Dit met het oog op het verhogen van de gewasopbrengst in combinatie met een verminderd gebruik van meststoffen en/of bestrijdingsmiddelen.

Uit deze studie blijkt dat een combinatie van een natuurlijk nanodeeltje en een veel gebruikte meststof kan leiden tot halvering van de dosis van de kunstmest en verhoging van de opbrengst. Dit is een veelbelovende ontwikkeling in het kader van duurzaamheid (gebruik van afbreekbare natuurlijke materialen) en effectief gebruik van natuurlijke grondstoffen. Voordat het product kan worden toegelaten zullen de risico's in kaart gebracht moeten worden.