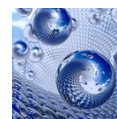




KIR-nano Signaleringsbrief Jaargang 9, Nummer 1 / april 2018

Inhoudsopgave

Redactioneel.....	2
Beleidsconferentie over de toekomstbestendige veiligheidsbeoordeling van nanomaterialen	2
Algemeen	3
Verzekeraars: onzekerheid over veiligheid nanomaterialen is risico voor nanotechnologie	3
Arbo.....	5
Op weg naar gezondheidskundige grenswaarden voor groepen van nanomaterialen?	5
Consument en Voeding.....	8
‘Titaniumdioxide nanodeeltjes in lever en milt van de mens	8
Nanodeeltjes uit tatoeage-inkt aangetoond in lymfeklieren.....	10
Milieu	13
Gebrek aan gegevens een belangrijk knelpunt in voorspellen blootstelling en risico’s nanomaterialen in het milieu.....	13
Productie waterstof duurzaam door nanomaterialen	15
Regelgeving	18
Op weg naar een effectieve governance en regulering van nanomaterialen.....	18
Het meten van fysisch-chemische eigenschappen vormt de basis van de risicobeoordeling van nanomaterialen.....	20
Gezondheid	23
Lange koolstofnanobuisjes en asbestvezels veroorzaken op vergelijkbare wijze longvlieskanker	23



Beleidsconferentie over de toekomstbestendige veiligheidsbeoordeling van nanomaterialen

De effecten en het gedrag van nanomaterialen worden al jarenlang wetenschappelijk onderzocht. We krijgen daardoor steeds meer inzicht in de risico's voor mens en milieu en de mechanismen die daarbij een rol spelen. Tegelijkertijd is het belangrijk om in een sector die zich zo snel ontwikkelt, qua regulering niet achter de feiten aan te lopen. Daar ligt ook een verantwoordelijkheid voor overheden, nationaal en internationaal. Het is dan ook de uitdaging om de wetenschappelijke discussies te vertalen naar beleidsmaatregelen. Door het organiseren van een beleidsconferentie "*A Future proof approach to nanomaterials*" in Nederland levert het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat in samenwerking met het RIVM hieraan een bijdrage. Deze beleidsconferentie heeft de ambitie om belangrijke stappen te zetten op weg naar passende en toekomstbestendige regulering en risicobeoordeling. Onder "[Regelgeving](#)" berichten we hier verder over.



Verzekeraars: onzekerheid over veiligheid nanomaterialen is risico voor nanotechnologie

Onzekerheid over de risico's van nanomaterialen is niet alleen onwenselijk vanuit het oogpunt van gezondheid en milieu, maar ook voor de toekomst van nanotechnologie. Verzekeraars moeten namelijk beslissen of ze 'nano' willen (blijven) verzekeren. Echter, verzekeraars en wetenschappers die onderzoek doen naar risico's van nanomaterialen bevinden zich vaak in gescheiden werelden, met weinig kennis van elkaars vakgebied en te weinig onderlinge samenwerking. Dat schrijven een aantal onderzoekers en verzekeraars in een gezamenlijk [commentaar](#) in het tijdschrift *Nature Nanotechnology*.

Nanotechnologie valt nu nog onder de generieke aansprakelijkheidsverzekering. Daarin wordt nanotechnologie niet uitgesloten, maar ook niet specifiek genoemd als verzekerde component. Omdat verzekeraars momenteel niet goed in staat zijn om te herkennen wanneer 'nano' aan de orde is en/of om mogelijke risico's ervan in te schatten, bestaat het gevaar dat zij bij een incident alle nanotechnologie over één kam moeten scheren. Bedrijven die werken met nanotechnologie zullen dan speciale aanvullende verzekeringen moeten afsluiten. De kosten daarvan kunnen flink oplopen, omdat juist langetermijnrisico's nog onzeker zijn. Door het ontbreken van een eenduidige definitie van nanomaterialen is het bovendien lastig om aan de hand van wettelijke verplichtingen vast te stellen waar nanomaterialen zich bevinden in productie- en gebruiksketens. Onduidelijkheid over wie wanneer aansprakelijk is, kan dan leiden tot hoge premies of onvolledige dekking. Verzekeraars willen daarom ten minste een indeling kunnen maken in verschillende risicoklassen, zodat hoog-risico toepassingen kunnen worden onderscheiden van relatief veilige toepassingen van nanotechnologie. Volgens de auteurs is het mogelijk om "control banding" methoden en 'big data' te gebruiken om in de toekomst tot zo'n indeling in risicoklassen te komen. Daarom pleiten ze voor het publiek beschikbaar stellen van onderzoeksgegevens.

RIVM/KIR overweging: Of verzekeraars alle nanotechnologie over één kam gaan scheren na een incident is moeilijk in te schatten, maar het lijkt niet onrealistisch. Het probleem is ook al langer bekend. In afgelopen jaren was vertegenwoordiging vanuit KIR-nano aanwezig bij verschillende conferenties

van verzekeraar [GenRe](#) over omgaan met onzekere risico's van nanotechnologie en aansprakelijkheid van nieuwe technologieën. Door de verzekeringswereld wordt sinds een aantal jaren al geconcludeerd dat de combinatie van wijdverspreid gebruik en aanhoudende onzekerheid over veiligheid tot de grote bedrijfsrisico's rekent. Daarbij blijkt dat het o.a. voor verzekeraars, net als voor inspecteurs, heel lastig is om nanospecifieke kwesties te herkennen omdat ze relevante kennis missen. Deze bevindingen onderstrepen dat zolang kennis over risico's en beheersmaatregelen onvoldoende specifiek zijn voor het borgen van de veiligheid van nanomaterialen, de rol van verzekeraars inzake de aansprakelijkheid, steeds belangrijker wordt.



Op weg naar gezondheidkundige grenswaarden voor groepen van nanomaterialen?

Voor de meeste nanomaterialen is er geen gezondheidkundige grenswaarde¹. Sinds 2012 wordt blootstelling op de werkplek daarom in Nederland getoetst aan de Tijdelijke Nanoreferentiewaarden (NRVs). Deze NRVs hebben echter geen gezondheidkundige onderbouwing, maar zijn pragmatische en generieke richtwaarden voor klassen van nanomaterialen. Uit de evaluatie van de NRVs ([Signaleringsbrief nr. 2 van 2017](#)) bleek dat de stof-specifieke grenswaarden die voor sommige nanomaterialen zijn afgeleid lager uitvallen dan de NRVs. Daarom is het van belang om na te gaan of het met geavanceerde kennis mogelijk is om gezondheidkundige grenswaarden voor nanomaterialen af te leiden.

Om de risico's van blootstelling aan nanomaterialen op de werkplek in te schatten is een stof-specifieke, gezondheidkundige grenswaarde het beste instrument. Om een gezondheidkundige grenswaarde voor een specifiek nanomateriaal af te kunnen leiden zijn voldoende toxicologische gegevens nodig. Slechts voor een beperkt aantal veelgebruikte nanomaterialen, zoals titaniumdioxide, carbon black en koolstofnanobuisjes en –vezels die niet in NRV-klasse 1 vallen zijn voldoende toxiciteitsgegevens beschikbaar om een stof-specifieke grenswaarde af te leiden. Een overzicht van beschikbare grenswaarden voor nanomaterialen is te vinden in de onlangs verschenen richtlijn "[WHO guidelines on protecting workers from potential risks of manufactured nanomaterials](#)".

De afgelopen jaren is ook meer inzicht verkregen in de relatie tussen de fysisch-chemische eigenschappen en gezondheidseffecten van nanomaterialen. Het Duitse BAuA² deelt nanomaterialen op basis van hun fysisch-chemische eigenschappen op in vier categorieën: oplosbare nanomaterialen, onoplosbare vezelvormige nanomaterialen, onoplosbare granulaire nanomaterialen met een stofspecifieke toxiciteit, en onoplosbare granulaire nanomaterialen zonder

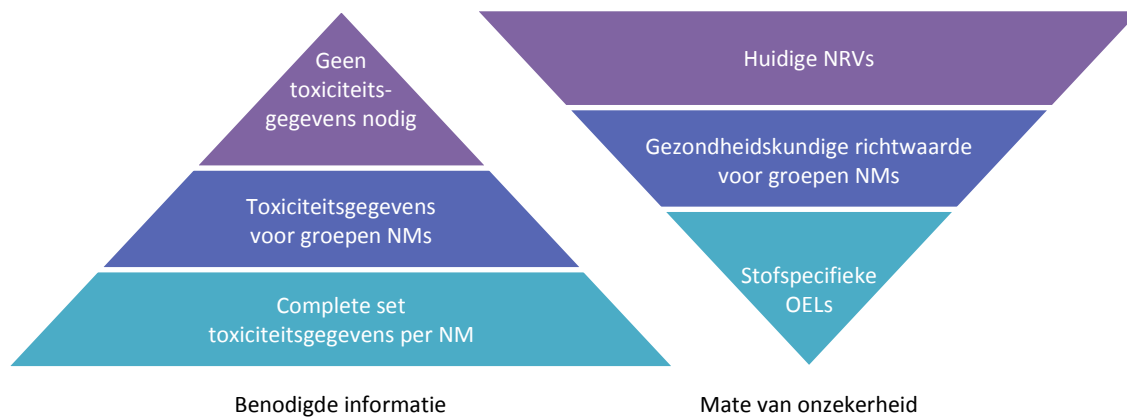
¹ Een gezondheidkundige grenswaarde is afgeleid op basis van informatie over de relatie tussen blootstelling en effecten van een stof. Bij blootstelling onder de grenswaarde worden géén schadelijke effecten op de gezondheid verwacht.

² [BAuA](#): Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Duits instituut voor veiligheid en gezondheid van werknemers).

stofspecifieke toxiciteit ([Bekanntmachung zu Gefahrstoffen nr. 527](#)). Ook in de wetenschappelijke literatuur zijn voorstellen voor het groeperen en categoriseren van nanomaterialen verschenen (bijvoorbeeld door [Arts et al.](#), [Gebel et al.](#) en [Zhang et al.](#)). In een recente publicatie van [Drew et al.](#) hebben onderzoekers van NIOSH³ en de West Virginia University de mogelijkheid voor het afleiden van gezondheidkundige richtwaarden voor groepen nanomaterialen onderzocht. Zij voegden gegevens samen uit diverse wetenschappelijke studies over fysisch-chemische eigenschappen en toxische effecten van nanomaterialen na inhalatie. Vervolgens maakten ze groepen van nanomaterialen die bij een vergelijkbare hoeveelheid blootstelling leiden tot vergelijkbare toxische effecten (ontstekingsreacties in de long). Ze keken welke fysisch-chemische eigenschappen kenmerkend waren voor de nanomaterialen in iedere groep. Door een nieuw materiaal op basis van fysisch-chemische eigenschappen in één van de groepen in te delen, kan vervolgens worden voorspeld bij welke blootstelling er geen ontstekingsreacties in de long worden verwacht. Op basis van de nieuwe inzichten in de relatie tussen fysisch-chemische eigenschappen en gezondheidseffecten en het groeiende bestand van gegevens over de toxiciteit van nanomaterialen kunnen steeds beter onderbouwde gezondheidkundige richtwaarden worden afgeleid voor groepen van nanomaterialen. Daarmee zouden de pragmatische NRVs kunnen worden vervangen door gezondheidkundig onderbouwde richtwaarden.

³ [NIOSH](#): Amerikaanse National Institute for Occupational Safety and Health.

RIVM/KIR overweging: De NRVs vormen een gewaardeerd instrument in de Nederlandse praktijk voor de beoordeling van blootstelling aan nanomaterialen door onder andere arbeidshygiënisten. Ondanks dat er meer informatie beschikbaar is over de relatie tussen fysisch-chemische eigenschappen en de gezondheidseffecten van nanomaterialen, zijn er nog weinig stofs specifieke gezondheidkundige grenswaarden afgeleid. Het is van belang om de onzekerheid van de beoordeling van nanomaterialen te verminderen, waarbij de nieuwste wetenschappelijke kennis en inzichten kunnen worden gebruikt. Door het afleiden van gezondheidkundig onderbouwde nanoreferentiewaarden voor groepen nanomaterialen (Health-based Nano Reference Values; HNRVs) kan een belangrijke verbetering voor beoordeling van de risico's van gebruik van nanomaterialen op de werkplek worden ingezet. Deze HNRVs kunnen in de Nederlandse praktijk de pragmatische NRVs vervangen (Figuur 1).



Figuur 1: Visuele weergave van de benodigde informatie en de mate van onzekerheid voor het afleiden van grenswaarden voor blootstelling aan nanomaterialen op de werkplek.

De door Drew et al. ontwikkelde methode kent een aantal beperkingen, maar vormt desondanks een interessante benadering voor de ontwikkeling van gezondheidkundige richtwaarden. Het voordeel van deze methode is dat de indeling van de groepen op basis van fysisch-chemische eigenschappen in deze publicatie grotendeels overeen komt met de indeling van de huidige NRVs. Of de wetenschappelijke voortgang voldoende is om de volgende stap te maken naar HNRVs moet blijken uit een evaluatie van de geschiktheid van de huidige toxiciteitsgegevens.



Titaniumdioxide nanodeeltjes in lever en milt van de mens

Het is voor het eerst dat onderzoekers in de milt en lever van mensen titaniumdioxide deeltjes hebben gevonden. Voor de gevonden gehalten in de lever is de veiligheidsmarge kleiner dan gewenst volgens bestaande risicobeoordelingsmethoden. Daarom kan niet worden uitgesloten dat het gebruik van titaniumdioxide tot nadelige effecten aan de lever leidt. Voor de milt worden geen gezondheidseffecten verwacht. Vanwege onduidelijkheid over gezondheidseffecten, het veelvuldige gebruik van titaniumdioxide en bezorgdheid bij publiek wordt verder onderzoek aanbevolen.

Onderzoekers van het RIVM en RIKILT hebben voor het eerst titaniumdioxide deeltjes aangetoond in de lever en milt van mensen. De [resultaten](#) van het onderzoek, in opdracht van de NVWA, zijn onlangs gepubliceerd in het wetenschappelijke tijdschrift 'Particle and Fibre Toxicology'. Titaniumdioxide is een veelgebruikte, witte kleurstof die wordt toegepast in bijvoorbeeld tandpasta, crèmes en voedingsmiddelen. Het voedingsadditief E171 bestaat uit titaniumdioxide deeltjes, waarvan een deel kleiner is dan 100 nm. De titaniumdioxidedeeltjes zijn aangetroffen in de lever en milt afkomstig van personen die hun lichaam ter beschikking van de wetenschap hebben gesteld. De organen zijn verstrekt door het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). Meer dan 24% van de deeltjes was kleiner dan 100 nm.

De concentratie van titaniumdioxide deeltjes in lever en milt is eerder met behulp van een [wiskundig model uitgerekend](#) op basis van de geschatte blootstelling via voeding, supplementen en tandpasta (zie Signaleringsbrief KIR-nano 2016 nummer 3). De nu gemeten concentraties zijn vergelijkbaar (milt) of iets hoger (lever) dan die modelschatting. De concentratie van titaniumdioxidedeeltjes zoals gevonden in de lever van de mens leidde bij proefdieren nog niet tot gezondheidseffecten. De concentratie is echter wel hoger dan wat voor de mens veilig wordt geacht door het RIVM. Hierbij is rekening gehouden met mogelijke verschillen in gevoeligheid tussen mens en dier en tussen mensen onderling. Deze unieke metingen in menselijke levers bevestigen de eerdere conclusie dat niet uitgesloten kan worden dat het gebruik van titaniumdioxide tot nadelige effecten in de lever kan leiden. Daardoor is het niet zeker of het huidige gebruik veilig genoeg is. Voor de milt worden geen gezondheidseffecten verwacht.

KIR/RIVM overweging: Er is de laatste jaren veel wetenschappelijk onderzoek gedaan naar de mogelijke, nadelige gezondheidseffecten van titaniumdioxide. Als voedingsadditief wordt titaniumdioxide echter al lange tijd toegepast en, min of meer om die reden, als veilig beschouwd door de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA). Ook geeft EFSA in de recente [her-evaluatie](#) van titaniumdioxide als voedingsadditief (E171) in 2016 aan dat zij op basis van de beschikbare informatie geen reden tot zorg zien. Desondanks kan volgens EFSA geen acceptabele dagelijkse inname (ADI) afgeleid worden. Dit komt omdat er geen dierstudie is waarin het effect van (goed gekarakteriseerd en voor voedsel relevant) titaniumdioxide op de voortplanting is onderzocht.

Eerder is al [aangetoond](#) dat titaniumdioxide nanodeeltjes slecht verwijderd worden uit het lichaam, en daardoor kunnen stapelen in organen als de lever en de milt. Juist daarom is onderzoek naar langdurige blootstelling belangrijk om gezondheidseffecten te kunnen vaststellen. Voor een risicobeoordeling ziet het RIVM graag een dierstudie waarin een blootstelling van 90 dagen wordt uitgevoerd met goed gekarakteriseerd en voor voedsel relevant titaniumdioxide en waarbij titaniumniveaus in relevante organen worden geanalyseerd. De langstdurende studie als basis voor risicobeoordeling is nu 30 dagen.

Naast de zorg over mogelijke effecten op de lever bij langdurige inname, die voortkomt uit het onderzoek van het RIVM, zijn er ondertussen ook zorgen ontstaan over mogelijke effecten op de darm. Een [onderzoek](#) van het Franse Nationaal Instituut voor Landbouwonderzoek (INRA) veroorzaakte vorig jaar onrust omdat het een mogelijke relatie legde tussen de orale blootstelling aan het voedingsadditief titanium dioxide (E171) en het ontstaan van dikkedarmkanker. Hoewel aan die studie geen conclusies konden worden verbonden, vestigde zij wel aandacht op mogelijke gezondheidsrisico's door orale inname van titaniumdioxide. Als gevolg riep een aantal samenwerkende ngo's in juli 2017 in een [open brief](#) de Franse regering op om de toepassing van titaniumdioxide nanodeeltjes in E171 in voeding uit voorzorg te verbieden. Ook verschillende Franse consumentenorganisaties, zoals '[60 millions de consommateurs](#)' (september 2017), lijkt een verbod op titanium dioxide in voeding uit voorzorgsprincipe verstandig.

De vondst van titaniumdioxidedeeltjes in organen van de mens brengt de risicobeoordeling een stap verder. Er is nu analytisch bevestigd wat eerder met een model is geschat. Over die schatting was eerst nog veel onzekerheid. Uit de studie blijkt niet hoe de blootstelling aan titaniumdioxide heeft plaatsgevonden, maar het is aannemelijk dat blootstelling via inslikken (voeding, tandpasta, voedingssupplementen) hier nagenoeg de enige bijdrage aan heeft geleverd. De

studie roept de vraag op of een dergelijke ophoping van deeltjes schade kan veroorzaken.

De onduidelijkheid over eventuele gezondheidseffecten van titaniumdioxide en de mogelijke mechanismen die hierbij een rol spelen, maar ook het veelvuldige gebruik van titaniumdioxide in voeding en de bezorgdheid hierover bij het publiek, laten zien dat verder onderzoek relevant is. Vooral de genoemde dierstudie met langdurige blootstelling verdient aanbeveling. Hierbij zou met name aandacht geschonken moeten worden aan de mogelijke effecten op de darm, de lever en de voortplanting.

Nanodeeltjes uit tatoeage-inkt aangetoond in lymfeklieren

Tatoeagekleurstoffen kunnen via de huid in de lymfeklieren terecht komen. Volgens de wetgeving mag gebruik van deze stoffen niet leiden tot gezondheidseffecten. Onderzoekers hebben recent in de lymfeklieren van overleden mensen (nano)deeltjes uit tatoeage-inkt aangetroffen. Met name de aanwezigheid van titaniumdioxide in de lymfeklieren is, gezien de recente kennisontwikkeling over titaniumdioxide reden voor oplettendheid.

Tatoeages bestaan uit kleurstoffen (onoplosbare pigmenten die net onder de bovenste huidlaag worden ingebracht. Het is al langer [bekend](#) dat tatoeagekleurstoffen in de lymfeklieren terecht kunnen komen. Dit is een natuurlijke reactie op het inbrengen van een lichaamsvreemde stof zoals inkt. Er is echter nog weinig bekend over de vorm en de hoeveelheden waarin kleurstofdeeltjes uit tatoeage-inkt zich kunnen verspreiden binnen het lichaam. Een groep onderzoekers heeft door het combineren van een aantal geavanceerde analysetechnieken [meer inzicht](#) gekregen in welke deeltjes uit de inkt in de lymfeklieren terechtkomen en wat de effecten van die deeltjes zijn op het huidweefsel.

Daarvoor gebruikten de onderzoekers lichaamsmateriaal van vier overleden mensen met tatoeages in de kleuren oranje, rood, groen en zwart. Zowel in de huid als in de nabije lymfeklieren werden de tatoeagekleurstoffen gevonden. Daarnaast werden in de lymfeklieren diverse chemische elementen gevonden waarvan bekend is dat ze als toevoeging of vervuiling in tatoeage-inkt zitten waaronder nikkel, chroom, aluminium, koper, cadmium, mangaan, zink en titanium.

Het waren vooral nanodeeltjes (kleiner dan 100 nanometer), die in de lymfeklieren terecht kwamen. Grotere deeltjes bleven in de huid achter. Een uitzondering hierop was titaniumdioxide waarvan ook grotere deeltjes (gemiddelde 180 nanometer) in de lymfeklieren terecht kwamen. De auteurs geven geen nadere verklaring voor deze bevinding. Na koolstof (voor de kleur zwart) is titaniumdioxide het meest gebruikte ingrediënt in tatoeage-inkt, als wit pigment en in mengsels met andere pigmenten om verschillende tinten van een bepaalde kleur te verkrijgen.

Zowel in de huid als in de lymfeklieren vonden de onderzoekers effecten op de structuur van de eiwitten en vetachtige stoffen in het weefsel op de plekken waar (nano)deeltjes waren aangetoond. Dit geeft aan dat het weefsel reageert op de aanwezigheid van de tatoeage-inkt, maar er werden in deze vier personen geen klinische symptomen (zoals bijvoorbeeld ontstekingen) gevonden die duiden op gezondheidseffecten.

De auteurs gaan nu onderzoeken of (nano)deeltjes uit tatoeage-inkt zich naar andere delen van het lichaam verspreiden. Daarnaast willen ze onderzoek gaan doen in mensen die gezondheidsklachten (zoals ontstekingen) hebben in relatie tot hun tatoeage. Dat blijkt uit de [veelgestelde vragen](#) die door het Duitse BfR (waar de hoofdauteur werkt) die naar aanleiding van de publicatie zijn opgesteld.

RIVM/KIR overweging: Dit is een van de eerste wetenschappelijke studies waarbij is aangetoond dat de afzonderlijke deeltjes uit de kleurstof, waaronder titaniumdioxide, zich verspreiden door het lichaam en terecht komen in de lymfeklieren. Ook de hoeveelheid (nano)deeltjes kan met behulp van de nieuwe analysetechnieken worden bepaald. Omdat er een biologische reactie op de aanwezigheid van de (nano)deeltjes wordt gezien die in theorie kan leiden tot gezondheidseffecten, is aandacht hiervoor nodig. De nieuwe analysetechniek gaat helpen om zicht te krijgen op mogelijke gezondheidseffecten. Tatoeage inkt bestaat uit een mengsel van stoffen en eerder was het niet mogelijk om het aandeel (nano)deeltjes in het lichaam te onderscheiden van de andere bestanddelen. Hiermee wordt het mogelijk om te onderzoeken of er een direct verband is tussen de aanwezigheid van (nano)deeltjes uit tatoeage-inkt en mogelijke gezondheidseffecten. De auteurs hebben hiervoor een vervolgonderzoek aangekondigd.

In Nederland valt tatoeage-inkt onder het [Warenwetbesluit Tatoeagekleurstoffen](#). Daarin staat dat tatoeagekleurstoffen "bij een gelet op hun bestemming redelijkerwijs te verwachten gebruik, geen gevaar voor de

gezondheid of veiligheid van de mens opleveren". CMR-stoffen⁴ zijn daarom uitgesloten van toepassing in tatoeage-inkt, net als bepaalde stoffen die worden vermeld in bijlagen I en II van het Warenwetbesluit, en stoffen die niet zijn toegestaan volgens de [Cosmeticaverordening](#). De naleving van dit Warenwetbesluit wordt gecontroleerd door de [NVWA](#). In tatoeages gebruikte kleurstoffen moeten in principe dus geen gezondheidsproblemen opleveren, ook niet als zij in de lymfeklieren terecht komen.

Kleurstoffen kunnen vervuilingen of toevoegingen bevatten in de vorm van metalen. Het is bekend dat een aantal van de metalen (zoals nikkel, chroom, koper en cadmium) die in bovenstaande studie in de huid en lymfeklieren werden gevonden, schadelijke gezondheidseffecten kunnen veroorzaken. Het RIVM concludeerde in 2004 op basis van een oriënterende evaluatie echter dat er geen langetermijneffecten op inwendige organen van deze metalen te verwachten zijn ([Janssen en Baars 2004](#)). Echter, de aanwezigheid van titaniumdioxide in de lymfeklieren is een signaal dat nadere aandacht verdient.

Binnen de stoffenwetgeving REACH is eind vorig jaar een restrictievoorstel ingediend voor stoffen in tatoeage-inkten. Binnen dit voorstel zijn twee opties voorgesteld om tatoeage-inkten te verbieden of te beperken. Dit kan op grond van een CMR(S)⁵ classificatie binnen de regels in de cosmetica wetgeving of op grond van de concentratie limieten binnen de CLP wetgeving. Het voorstel staat nu op de ECHA website voor [publieke consultatie](#). Nadat het restrictievoorstel is goedgekeurd door het Comité voor Risicobeoordeling (RAC) en het Comité voor socio-economische analyse (SEAC), kunnen de lidstaten stemmen in het REACH comité. Het voorstel wordt op dan op zijn vroegst begin volgend jaar van kracht.

⁴ Stoffen kunnen ingedeeld zijn als Carcinogeen (kankerverwekkend) en/of Mutageen (veranderingen in erfelijke eigenschappen inducerend) en/of Reproductie toxisch (schadelijk voor de voortplanting of het nageslacht). Stoffen die 1 of meerdere van deze eigenschappen hebben worden CMR stoffen genoemd.

⁵ De toevoeging S staat voor sensibilisatie. Dit wordt toegekend aan stoffen waarvoor een allergie ontwikkeld zou kunnen.



Gebrek aan gegevens een belangrijk knelpunt in voorspellen blootstelling en risico's nanomaterialen in het milieu

Om tot een efficiënte manier van risicobeoordeling voor nanomaterialen in het milieu te komen, zijn computermodellen ontwikkeld die op grond van materiaaleigenschappen blootstelling van en effecten op het milieu kunnen voorspellen. Deze modellen bieden perspectief, maar voor een goede validatie zijn nanospecifieke data van een goede kwaliteit nodig, die op een gestructureerde manier worden gegenereerd en verzameld.

Voor het bepalen van de risico's van nanomaterialen wordt een inschatting gemaakt van de blootstelling van organismen aan nanomaterialen. Deze blootstellingsconcentratie wordt vervolgens vergeleken met een maximale concentratie, waarbij geen (grote) nadelige effecten verwacht worden. Blootstellingsconcentraties worden vaak geschat met behulp van een model. Binnen de REACH-wetgeving wordt hiervoor onder andere de EUSES⁶-software gebruikt. Hierin wordt het door het RIVM ontwikkelde model SimpleBox gebruikt voor het schatten van de blootstelling aan stoffen in het milieu. Omdat [analyse](#) van EUSES uitwees dat aannames in ECHA⁷'s richtsnoeren voor REACH nog niet geschikt waren voor rekenen aan nanodeeltjes, werd SimpleBox aangepast om blootstellingsconcentraties van nanomaterialen beter te kunnen schatten. Dit resulteerde in [SimpleBox4nano](#).

Op dit moment zijn verschillende methoden beschikbaar die concentraties van nanodeeltjes in verschillende milieucompartimenten kunnen voorspellen, elk met hun eigen toepassingsgebied en detailniveau.

In een recente [review](#) van deze modellen wordt duidelijk dat informatie over de stabiliteit van een nanomateriaal essentieel is voor het gebruik van modellen. Het is van belang te weten hoe snel nanodeeltjes oplossen en uit elkaar vallen, maar ook hoe snel ze aan andere deeltjes plakken. Deze eigenschappen moeten bekend zijn, alvorens gebruik gemaakt kan worden van de modellen. Op dit moment betekent dit dat de eigenschappen in laboratoriumexperimenten vastgesteld moeten worden

⁶ EUSES: European Union System for the Evaluation of Substances.

⁷ [ECHA](#): Europees Agentschap voor Chemische Stoffen (European Chemicals Agency)

Naast een blootstellingsschatting op grond van genoemde modellen is inzicht nodig in de toxiciteit van de nanodeeltjes, voor organismen in bodem en water. Een waarde voor de toxiciteit is veelal gebaseerd op een set van toxiciteitstesten met verschillende bodem- en waterorganismen om inzicht te krijgen in verschillen tussen soorten⁸.

Voor zowel blootstelling als toxiciteit is voor veel nanomaterialen echter een tekort aan deze experimentele data. Dit komt voornamelijk door de hoge kosten van experimenteel onderzoek en ethische kwesties in het uitvoeren van (dier)experimenten. Om de risicobeoordeling toch te versnellen, wordt onderzocht of computermodellen een alternatief kunnen zijn voor experimentele data. Deze computermodellen richten zich op zogenaamde kwantitatieve structuuractiviteitsrelaties (QSARs), relaties tussen de (chemische) structuur van een materiaal en een bepaalde activiteit die leidt tot (verhoogde) blootstelling of effect.

Met QSARs kunnen eigenschappen van nanodeeltjes worden voorspeld op basis van de structuur van de deeltjes. Onlangs hebben Leidse onderzoekers mogelijkheden voor het gebruik van nanospecifieke QSARs [geinventariseerd](#). Daarnaast hebben Nederlandse (RIVM en Nijmegen) samen met Finse onderzoekers een [analyse](#) van werk op dit gebied gepubliceerd. De onderzoekers concluderen dat de ontwikkeling van QSARs voor nanodeeltjes zeker zal bijdragen aan een efficiënte risicobeoordeling van nanodeeltjes. Niettemin is verdere ontwikkeling van QSARs voor nanomaterialen nodig, omdat deze ontwikkeling nog (grotendeels) in de kinderschoenen staat.

RIVM/KIR-overweging: Uit de verschillende recente overzichtsstudies blijkt dat de beschikbare modellen geschikt zijn voor het schatten van de blootstelling aan nanodeeltjes in het milieu. Deze modellen kunnen ook voor wetgeving worden toegepast (bv. REACH). Het RIVM-rekenmodel SimpleBox4nano sluit hier, zeker voor REACH, goed bij aan. Het grootste probleem van inpassen van deze modellen in beleid is het ontbreken van data als invoer voor het gebruik van de modellen.

SimpleBox4nano gebruikt bijvoorbeeld stofeigenschappen en emissieschattingen. Deze worden doorgaans afgeleid binnen eerdere schakels van REACH die nog niet geschikt zijn gemaakt voor nanomaterialen. Zo zou bijvoorbeeld voor het schatten van de emissie uit afvalwaterzuiveringen, het [SimpleTreat](#) model ook geschikt gemaakt moeten worden voor nanomaterialen. Verder moeten gestandaardiseerde en betrouwbare meetmethoden beschikbaar

⁸ Deze methode is gebaseerd op een verdeling van effectconcentraties, zie bijvoorbeeld de publicatie van [Gottschalk en collega's](#).

komen, niet alleen voor invoerparameters voor de modellen, maar ook voor het meten van de toxiciteitsdata.

Voor ontwikkeling en standaardisatie van deze methoden is samenwerking met standaardisatieorganisaties zoals OESO en ISO⁹ nodig en hierin zijn al stappen gezet. Binnen OESO wordt momenteel gewerkt aan methoden om oplossnelheden te bepalen en recent is al een methode voor dispersiestabiliteit gepubliceerd ([Testrichtlijn 318](#)), die informatie op kan leveren over het plakken van nanodeeltjes. Uiteindelijk moeten hiermee betrouwbare en robuuste datasets opgebouwd worden van invoerparameters voor de modellen en toxiciteitsdata voor verschillende organismen. Deze zijn essentieel in het verder ontwikkelen van computermodellen (QSARs) als alternatief voor metingen. Voor brede toepassing van deze modellen is het bovendien nodig dat aanlevering van invoergegevens wordt vereist in regelgeving om zo de versnelling van risicobeoordeling te faciliteren. De voorziene aanpassingen van de REACH-Bijlagen zal hierin grotendeels voorzien, maar mogelijk is ook aanpassing van andere regelgeving nodig.

Productie waterstof duurzaam door nanomaterialen

De duurzame productie van waterstof is een stap dichterbij gekomen nu Amerikaanse onderzoekers een hybride nanomateriaal hebben ontwikkeld van titaniumdioxide en molybdeensulfide. Dit nanomateriaal kan water met behulp van zonlicht efficiënt omzetten in waterstof, en is goedkoop te produceren. Het gebruik van complexe nanomaterialen maakt het echter steeds ingewikkelder om de potentiële risico's voor mens en milieu bij productie en gebruik vast te stellen. Ondanks de lonkende perspectieven vanuit duurzame energiewinning is aandacht voor de veiligheid van complexe nanomaterialen zeker nodig.

Wereldwijd zijn deskundigen het er over eens dat waterstof een sleutelrol gaat spelen bij de transitie naar een duurzame samenleving, zonder fossiele brandstoffen. Er zijn bij die transitie twee problemen die om een oplossing vragen: 1) veilige en efficiënte productie van waterstof en 2) veilige opslag van waterstof.

⁹ [OESO](#): Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling; [ISO](#): Internationale Organisatie voor Standaardisatie.

Voor de duurzame productie van waterstof is de elektrolyse van water een voor de hand liggende optie. Bij dit proces komen namelijk zuurstof en waterstof vrij. Dit proces kost echter energie. Een duurzame oplossing is om de zon in te zetten als efficiënte en eindeloze energiebron.

Tot op heden worden zonnecellen gebruikt voor de grootschalige productie van waterstof. Zonnecellen hebben echter als nadeel dat de energie eerst in batterijen moet worden opgeslagen. Dit is een proces met een over het geheel genomen laag rendement, waarbij het ook nog de vraag is in hoeverre de benodigde zonnecellen op grote schaal geëxploiteerd kunnen worden. Een alternatief is om water direct in waterstof om te zetten met behulp van zonlicht, waarbij een katalysator gebruikt wordt om het proces te versnellen. Er zijn echter tot op heden nog geen katalysatoren ontwikkeld die dit proces met voldoende efficiëntie uit kunnen voeren.

[Amerikaanse onderzoekers](#) hebben onlangs nanodeeltjes gesynthetiseerd die de energie van het zonlicht twee keer zo efficiënt kunnen inzetten voor de elektrolyse van waterstof uit water, in vergelijking met materialen die tot op heden voor dit doel ontwikkeld zijn. Hiermee komt de grootschalige productie van waterstof een stuk dichterbij. De nano-katalysator bestaat uit een ultradunne laag van titaniumdioxide. Daarin zijn kleine gaatjes geëtst die worden opgevuld met nanovlokken van molybdeensulfide. Het zo gevormde hybride materiaal is in staat om zonlicht op een uiterst efficiënte wijze in te vangen en te gebruiken voor de elektrolyse van water. En, niet onbelangrijk, het materiaal is goedkoop te fabriceren.

RIVM/KIR-overweging: Transitie naar andere energiebronnen wordt in onze maatschappij een steeds belangrijker thema. Innovatieve toepassingen kunnen hieraan bijdragen, waarbij productie van waterstof uit water een zeer aantrekkelijke optie is voor duurzame energiewinning. De nieuw ontwikkelde katalysator maakt het mogelijk om zonlicht als oneindige, schone, energiebron voor dit proces te gebruiken.

Uit dit voorbeeld blijkt overduidelijk dat de toepassingsmogelijkheden van nanomaterialen blijven toenemen. Hiermee neemt ook de diversiteit aan nanomaterialen toe. Bovendien worden nieuw ontwikkelde nanomaterialen steeds complexer van samenstelling; in dit voorbeeld de ultradunne laag van titaniumdioxide, gevuld met nanovlokken van molybdeensulfide.

Een veelvoud aan chemische elementen binnen één materiaal zorgt ervoor dat het steeds ingewikkelder wordt om de potentiële risico's voor mens en milieu die gepaard gaan met de productie en het gebruik van dergelijk complexe materialen vast te stellen. De momenteel beschikbare gegevens voor

enkelvoudige nanomaterialen (in dit geval titaniumdioxide en molybdeensulfide) kunnen sowieso niet rechtstreeks vertaald worden naar potentiële risico's van dergelijke complexe systemen. Daarnaast is het nodig om van geval tot geval de emissies gedurende de gehele levenscyclus van het product te beoordelen, alsmede de effecten van de combinatie van stoffen die daarbij vrijkomen. Kortom, naast de lonkende perspectieven vanuit duurzame energiewinning is aandacht voor de veiligheid van complexe nanomaterialen zeker nodig. Het is dan ook nodig voor innovators om in een vroegtijdig stadium informatie over de emissies en effecten van de combinatie van nanomaterialen in specifieke toepassingen te genereren, in lijn met het Safe-by-Design-concept¹⁰. Deze informatie dient verder te gaan dan kennis over de individuele bestanddelen van de materialen en dient zich in het bijzonder te richten op de interacties tussen de individuele bestanddelen die potentieel kunnen leiden tot een verhoogd risico. Dit vraagt echter om een andere manier van testen die zich richt op risicobeoordeling van mengsels.

¹⁰ Het "Safe-by-Design-concept" is erop gericht om zo vroeg mogelijk in het traject van ontwikkeling van nieuwe materialen en/of producten naast verbetering van werking/prestaties ook veiligheidsaspecten mee te laten wegen in de (verdere) ontwikkeling van het materiaal of product.



Op weg naar een effectieve governance en regulering van nanomaterialen

Uit de wetenschappelijke Europese projecten NANoREG en ProSafe zijn aanbevelingen voortgekomen die het uitgangspunt vormen voor de internationale beleidsconferentie *A Future proof approach to nanomaterials* die het Ministerie van IenW in april organiseert. Het is de uitdaging om de wetenschappelijke discussies te vertalen naar beleidsmaatregelen waarvoor breed draagvlak is in Europa.

Er is [aanhoudende onzekerheid](#) over de mogelijke gezondheidseffecten van blootstelling aan nanomaterialen voor mens en milieu, de validiteit van bestaande testmethoden en de ontwikkeling van een efficiënte risicobeoordeling. Daardoor wordt het innovatiepotentieel van nanomaterialen op dit moment mogelijk niet volledig benut. In twee belangrijke Europese onderzoeksprojecten die door Nederland werden gecoördineerd ([NANoREG](#) en [ProSafe](#)) zijn testmethoden geëvalueerd en is onderzocht hoe de REACH-regelgeving kan worden aangepast voor nanomaterialen (zie [Signaleringsbrief KIR-nano 2017 nummer 3](#)). Ook zijn er nieuwe methoden ontwikkeld waar dat noodzakelijk was. Deze projecten hebben geleid tot een [White paper](#) waarin ook aanbevelingen voor (Europese) beleidsmakers en regelgevers zijn opgenomen.

Op 17 en 18 april 2018 organiseert het Ministerie van Infrastructuur en Waterstaat een [internationale beleidsconferentie](#) om de aanbevelingen uit te werken in concrete gezamenlijke acties. Deze conferentie zal bijdragen aan verdere samenwerking en coördinatie binnen Europa om tot een efficiënte en effectieve regulering van nanomaterialen te komen.

De beleidsconferentie heeft de ambitie om belangrijke stappen te zetten op weg naar passende en toekomstbestendige regulering en risicobeoordeling aan de hand van de aanbevelingen van ProSafe en NANoREG. Het doel is om vanuit beleid in Europa draagvlak te krijgen voor de aanbevelingen en om waar mogelijk te zorgen dat de actiepunten ook door andere landen of partijen worden opgepakt of uitgewerkt.

Een belangrijk eerste actiepunt is het op orde brengen van de Europese regelgeving. Daarin lopen we achter de feiten aan. Er is wel een definitie van nanomaterialen maar deze staat nog niet in de chemicaliënwetgeving REACH. Mede hierdoor schieten de veiligheidsdossiers te kort in nanospecifieke

informatie. Bovendien worden in andere regulerende kaders (Biociden, Cosmetica, Voeding) afwijkende definities gehanteerd. De lidstaten zijn het erover eens dat op korte termijn reparaties in regelgeving moeten zorgen voor meer zekerheid en veiligheid. Ook de Europese Commissie heeft dit in 2012 al geconstateerd maar pas recent heeft dit geleid tot een voorstel tot aanpassing van de relevante bijlagen van REACH. Dit voorstel wordt na discussie met lidstaten (en waar nodig aangepast) dit voorjaar ter stemming voorgelegd. Een tweede belangrijk punt is het beheer en gebruik van data. Veel onderzoek dat al eerder is gedaan wordt nodeloos herhaald, omdat onderzoeksgegevens niet (voldoende) beschikbaar zijn. In het delen en hergebruik van onderzoeksgegevens kan veel winst worden behaald. Het is daarom belangrijk om internationaal afspraken te maken over de manier van aanbesteden van onderzoek en de presentatie en beschikbaarheid van resultaten.

Met het op orde brengen van de huidige situatie zijn we er nog niet. We moeten ook voorbereid zijn op de snelle ontwikkelingen in de nanotechnologie. Nanomaterialen worden zelf ook steeds complexer en zijn vaak samengesteld uit verschillende materialen (zie bijvoorbeeld de toepassing in waterstofproductie in deze Signaleringsbrief). Eén chemisch identiek nanomateriaal kan wel 1000 verschillende verschijningsvormen hebben, o.a. door verschillen in vorm en deeltjesgrootte (zie ook het artikel over het meten van fysisch-chemische eigenschappen in deze Signaleringsbrief). De huidige testmethoden zijn niet altijd geschikt om daar adequaat mee om te gaan. Daarom gaat de conferentie ook over het kijken of en, zo ja, hoe een betere en snellere manier van risicobeoordeling mogelijk is. Hierbij kan gedacht worden aan (verbeteren van) het gebruik van QSARs en modellen. Daarnaast zal worden verkend hoe het 'Safe-by-design'-concept¹¹ kan bijdragen aan een toekomstbestendige aanpak om de snelle ontwikkelingen in de nanotechnologie bij te benen.

¹¹ Het "Safe-by-Design-concept" is erop gericht om zo vroeg mogelijk in het traject van ontwikkeling van nieuwe materialen en/of producten naast verbetering van werking/prestaties ook veiligheidsaspecten mee te laten wegen in de (verdere) ontwikkeling van het materiaal of product.

Het meten van fysisch-chemische eigenschappen vormt de basis van de risicobeoordeling van nanomaterialen

Mede door de afwijkende fysisch-chemische eigenschappen van de nanovorm ten opzichte van andere vormen van dezelfde stof zijn niet alle beschikbare testmethoden geschikt voor nanomaterialen. Het RIVM heeft meegewerkt aan een overzicht van beschikbare testmethoden en werkt samen met de OESO aan verbetering en ontwikkeling van testmethoden voor nanomaterialen. Door de vergelijkbaarheid van testgegevens te verbeteren kan de (mogelijke) toxiciteit van nanodeeltjes beter worden voorspeld en kan het aantal toxiciteitstesten worden geminimaliseerd.

Goede risicobeoordeling van nanomaterialen kan niet zonder kennis van de fysisch-chemische eigenschappen ervan. Ten eerste is voor de karakterisering van nanomaterialen méér nodig dan alleen de chemische samenstelling. Fysische eigenschappen zoals de grootte, vorm en oppervlaktekenmerken zijn essentieel. Vervolgens beïnvloeden de fysisch-chemische eigenschappen van een nanomateriaal in sterke mate waar een deeltje in het milieu ("fate") of het menselijk lichaam (kinetiek) terecht kan komen en welke effecten het daar kan veroorzaken.

Een nanodeeltje kan zich hierbij aanmerkelijk anders gedragen dan een groter deeltje met dezelfde chemische samenstelling. Het meten van fysisch-chemische eigenschappen voor nanomaterialen is echter niet eenvoudig, omdat analytische methoden voor conventionele stoffen, niet altijd geschikt zijn voor nanodeeltjes. Nanodeeltjes kunnen bijvoorbeeld tijdens een test gaan samenklonteren waardoor de resultaten vertekend worden. Ook is het mogelijk dat een bepaalde testmethode voor het ene materiaal goed werkt, maar voor een ander materiaal onbruikbare resultaten geeft. Zo zijn sommige technieken voor het meten van deeltjesgrootte bijvoorbeeld wel bruikbaar voor bolvormige deeltjes maar niet voor staaf- of plaatvormige deeltjes.

Het RIVM heeft in samenwerking met het JRC¹² en de US-EPA¹³ een [overzicht](#) gepubliceerd van de beschikbare analytische methoden voor het meten van fysisch-chemische eigenschappen van nanomaterialen. Deze publicatie bouwt voort op een [evaluatie](#) van de analytische methoden die binnen het [Testing Programme for Manufactured Nanomaterials](#) van de OESO¹⁴ zijn gebruikt.

¹² [JRC](#): EU Joint Research Center, Europees onderzoekslaboratorium.

¹³ [US-EPA](#): Environmental Protection Agency, het Milieuagentschap van de Verenigde Staten.

¹⁴ [OESO](#): Organisatie voor Economische Samenwerking en Ontwikkeling.

Een team van internationale experts beoordeelde de in het testprogramma beschreven methoden op hun toepasbaarheid voor nanomaterialen. Hierbij beantwoordden zij o.a. de volgende vragen:

- Kan de testmethode de specifieke fysisch-chemische eigenschap van het nanomateriaal meten?
- Is de methode toepasbaar op nanomaterialen in het algemeen, of alleen voor bepaalde (groepen van) nanomaterialen of onder bepaalde condities?
- Wat zijn de eventuele beperkingen van het gebruik van deze methode voor het meten van de fysisch-chemische eigenschap van een nanomateriaal?

In het overzichtsartikel worden de geëvalueerde methoden besproken en waar mogelijk aangevuld met methoden die uit de literatuur bekend zijn.

Uit het overzicht blijkt dat er voor veel fysisch-chemische eigenschappen methoden beschikbaar zijn. Vaak zijn de beschikbare methoden echter alleen bruikbaar voor een beperkte groep nanomaterialen (bijvoorbeeld, alleen voor metalen) of onder bepaalde testcondities (bijvoorbeeld, met gebruik van een bepaald oplosmiddel). Ook zijn de meeste methoden niet (of niet voldoende) gestandaardiseerd. Standaardisatie van testmethoden bevordert een vergelijkbare uitvoering en rapportage van analytische testen, en daarmee ook de acceptatie van testresultaten door regulerende instanties. Voor veel analytische methoden zijn gestandaardiseerde testrichtlijnen beschikbaar via bijvoorbeeld OESO, CEN¹⁵ of ISO¹⁶, maar deze bleken niet altijd toepasbaar te zijn op nanomaterialen. In het bovengenoemde overzichtsartikel staat ook beschreven voor welke fysisch-chemische testen er behoefte is aan aangepaste of zelfs nieuwe testrichtlijnen voor nanomaterialen.

RIVM/KIR overweging: De OESO werkt momenteel aan het [aanpassen van bestaande testrichtlijnen](#) om ze beter geschikt te maken voor het testen van nanomaterialen. Ook zal er een aantal nieuwe OESO-testrichtlijnen ontwikkeld worden, speciaal voor nanomaterialen. Het RIVM zal nauw betrokken zijn bij de aanpassing en ontwikkeling van enkele van deze testrichtlijnen. Daarnaast werken het RIVM, de US-EPA en BIAC binnen de OESO aan een "Physico-Chemical Decision Framework to Inform Decisions for Risk Assessment.". Met behulp van gerichte beslisbomen zal een gebruiker hiermee kunnen bepalen welke fysisch-chemische eigenschappen voor een specifiek nanomateriaal nodig zijn, en op welk moment deze relevant zijn voor de risicobeoordeling. Hierbij zal de gebruiker ook naar de geschikte meetmethoden voor deze eigenschappen geleid worden. Het uiteindelijke doel hiervan is de risicobeoordeling te stroomlijnen, door de vergelijkbaarheid van testgegevens over fysisch-

¹⁵ [CEN](#): European Committee for Standardisation (Europees samenwerkingsverband van nationale standaardisatie-instituten).

¹⁶ [ISO](#): Internationale Organisatie voor Standaardisatie.

chemische eigenschappen te verbeteren. Hiermee kan de (mogelijke) toxiciteit van nanodeeltjes beter worden voorspeld aan de hand van hun fysisch-chemische eigenschappen, en kan het aantal toxiciteitstesten worden geminimaliseerd.



Lange koolstofnanobuisjes en asbestvezels veroorzaken op vergelijkbare wijze longvlieskanker

Uit recent onderzoek bij muizen blijkt dat lange koolstofnanobuisjes op vergelijkbare wijze longvlieskanker kunnen veroorzaken als lange asbestvezels. De onderzoekers suggereren tevens dat hetzelfde mechanisme op zou kunnen gaan voor andere inhaleerbare rigide vezels of buisjes met een bepaalde lengte. RIVM/KIR-nano beveelt aan de Tijdelijke Nanoreferentiewaarde voor lange rigide koolstofnanobuisjes uit voorzorg te verlagen tot de grenswaarde voor asbest (2000 vezels/m³).

Longvlieskanker is een kwaadaardige tumor in het long- of borstvlies. Inademing van bepaalde typen lange asbestvezels kan longvlieskanker veroorzaken. Ongeveer 15% van de mensen die aan asbest zijn blootgesteld ontwikkelen longvlieskanker. Het is niet bekend welke biologische stappen ten grondslag liggen aan de ontwikkeling van deze ongeneeslijke ziekte. Sommige typen koolstofnanobuisjes (CNTs) hebben een vergelijkbare structuur als asbestvezels en zijn ook persistent. Persistente materialen worden slecht verwijderd uit het lichaam, waardoor ze tot langetermijneffecten kunnen leiden. [Eerder onderzoek](#) bij muizen heeft aangetoond dat injectie van koolstofnanobuisjes bij het buikvlies tot buikvlieskanker kan leiden en dat bij [injectie in de ruimte tussen het long- en borstvlies](#) chronische ontsteking en fibrose¹⁷ ontstaat.

Onderzoekers uit Edinburgh hebben nu in een zeer uitgebreid [onderzoek](#) aangetoond dat zowel lange asbestvezels (amosiet, bruin asbest) als lange rigide CNTs (maximale lengte 56 micrometer) via hetzelfde moleculair mechanisme longvlieskanker veroorzaken.

In het onderzoek zijn verschillende doseringen van korte en lange asbestvezels en koolstofnanobuisjes direct in ruimte tussen het long- en borstvlies van een muis geïnjecteerd. Toediening van korte koolstofnanobuisjes (tussen 0,5 en 2 micrometer) en korte asbestvezels gaven tot 12 weken na injectie geen ontstekingen in de borstholte, terwijl eenzelfde hoeveelheid lange koolstofnanobuisjes en lange asbestvezels dat wel deden. Vervolgens zijn

¹⁷ Fibrose is de vorming van bindweefsel waardoor de gaswisseling in de longen bemoeilijkt wordt

groepen muizen onderzocht tot 6, 12 of 20 maanden na toediening van verschillende eenmalige lage doseringen lange CNTs en lange asbestvezels. Na verloop van tijd ontwikkelden zich chronische ontstekingen waarbij fibrose optreedt. Hierbij werden door de cellen in de borstwand kanker-stimulerende signalen afgegeven. Verder werd er een toename in celdeling gezien en was er schade aan het DNA door reactieve (zuurstof) moleculen. Dit alles leidde vervolgens tot epigenetische¹⁸ veranderingen, waarbij het afschrijven van een bepaald stuk DNA werd stilgelegd en twee eiwitten die tumorvorming onderdrukken niet meer werden aangemaakt. In drie onafhankelijke experimenten werd uiteindelijk bij 10-25% van de muizen longvlieskanker gevonden. Dit is vergelijkbaar met de incidentie van longvlieskanker door asbest in de mens. De onderzoekers laten ook nog zien dat in weefsels afkomstig van patiënten met een asbest-geïnduceerde longvlieskanker hetzelfde stuk DNA is stilgelegd.

De auteurs hebben aangetoond dat de ontwikkeling van longvlieskanker in de mens op moleculair niveau overeenkomsten heeft met de ontwikkeling ervan in de muis. Ze suggereren bovendien dat bovenstaand mechanisme weleens op zou kunnen gaan voor andere inhaleerbare rigide lange vezels of buisjes met een bepaalde lengte.

RIVM/KIR-overweging: De gebruikte methode in de muis, waarbij de verschillende materialen direct in de ruimte tussen het long- en borstvlies worden geïnjecteerd op de plek waar longvlieskanker optreedt, is zeer nuttig voor risico-inschatting. Met deze methode kan nauwkeurig de dosis worden vastgesteld waarbij een schadelijk effect in de muis optreedt. Ook de filtering van de lucht bij inademing door de neus, dat in knaagdieren veel meer plaatsvindt dan in de mens, wordt zo omzeild.

De bovenstaande studie levert meerdere belangrijke nieuwe inzichten:

- De gebruikte methode in de muis kan van verschillende typen (nano)materialen de kankerverwekkendheid voorspellen. Korte rigide CNTs (0,5 tot 2 micrometer lang) lijken geen longvlieskanker te veroorzaken, terwijl lange rigide CNTs (77% van de vezels hebben een lengte tussen 20 en 56 micrometer) dit wel lijken te doen.
- Op basis van deze studie kan bij blootstelling aan CNTs in mensen gericht gekeken worden naar epigenetische¹⁸ veranderingen als vroege waarschuwingssignalen. In [eerder onderzoek](#) werd gerapporteerd over genexpressieonderzoek in bloedcellen van werknemers van een Russische

¹⁸ Epigenetische veranderingen zijn veranderingen in de functie van een gen zonder dat het DNA daarbij zelf verandert. Onder druk van omgevingsfactoren kunnen genen "aan" of "uit" gezet worden.

CNT-fabriek (zie ook [Signaleringsbrief KIR-nano 2016, nummer 3](#)), maar in dat onderzoek is niet gekeken naar epigenetische veranderingen.

- Uit de resultaten van deze studie blijkt dat het moleculair mechanisme dat longvlieskanker veroorzaakt hetzelfde is voor lange rigide CNTs en lange asbestvezels. Uit eerdere studies weten we al dat CNTs na inademing terecht kunnen komen in het borstvlies ([Ryman-Rasmussen et al 2009](#), [Donaldson & Poland 2009](#)). Dit pleit ervoor de Tijdelijke Nanoreferentiewaarde voor lange rigide CNTs uit voorzorg te verlagen tot de grenswaarde voor asbest (deze is voor amfibool asbest, bestaande uit naaldvormige vezels, onlangs verlaagd van 10.000 naar 2000 vezels/m³).