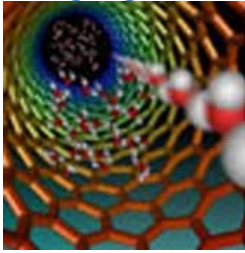


KIR-nano Signaleringsbrief 3

Jaargang 4, Nummer 1 / april 2013



Redactioneel

Kleine deeltjes zijn van alle tijden: vroeger, nu en in de toekomst. Tegenwoordig gaat de aandacht uit naar de door de mens bewust gemaakte nanomaterialen, die vele toepassingen kennen. Wat hier wel en niet onder valt, met alle bijbehorende verplichtingen rond wet- en regelgeving, wordt afgebakend door een definitie voor deze nanomaterialen. De totstandkoming van deze definitie is een lange weg, maar de vorderingen zijn er. Nu 'nano' in een hokje lijkt te passen, wordt ook andere 'materie' aan deze definitie getoetst. Zo'n definitie geeft immers handvatten, bijvoorbeeld op het terrein van de beoordeling van veiligheid en gezondheid. Die beweging gaat zowel terug in de tijd met deeltjes die al sinds mensenheugenis onbedoeld vrijkomen bij natuurlijke en antropogene verbrandingsprocessen, maar ook vooruit, bijvoorbeeld met wat de synthetische biologie gaat voortbrengen. Deze discipline levert biologische nanostructuren. Wellicht vallend onder de nano-definitie, maar daar eindigt ook meteen de gelijkenis met de 'huidige' man-made nanomaterialen. Het hokjesdenken bereikt al snel haar grenzen.

ARBO



Gezondheidsraadadvies over blootstellingsregistratie en gezondheidsbewaking

De Gezondheidsraad bracht eind 2012 advies uit aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid over gezondheidsrisico's van nanomaterialen op de werkplek. De raad adviseert om een blootstellingsregistratie in te voeren in combinatie met een 'early warning' systeem van gezondheidsbewaking.

Het definitieve advies "[Werken met synthetische nanodeeltjes: blootstellingsregistratie en gezondheidsbewaking](#)" van de Gezondheidsraad is op 13 december 2012 aangeboden aan de minister van Sociale Zaken en Werkgelegenheid. Het advies komt in grote lijnen overeen met het openbaar conceptadvies (zie [Signaleringsbrief 3-2, september 2012](#)). Vanwege de zorgen en het gebrek aan kennis over de gezondheidsrisico's van beroepsmatige blootstelling aan synthetische nanodeeltjes vindt de raad het zinvol om een blootstellingsregistratie op te zetten. Gegevens uit deze registratie kunnen helpen om de eventuele risico's voor de gezondheid in kaart te brengen. De blootstellingsregistratie moet gelden voor alle bedrijven en instellingen waar werknemers herhaaldelijk en op gezette tijden kunnen worden blootgesteld aan synthetische nanodeeltjes die niet of slecht in water oplossen.

Vanwege de onzekerheden rond gezondheidsrisico's vindt de Gezondheidsraad het zinvol om een 'early warning'-systeem van gezondheidsbewaking op te zetten. Hiermee kunnen op een snelle manier mogelijke vroegtijdige effecten worden gesignaleerd. In de huidige onzekere situatie stelt de raad

dat dit het beste met bestaande gezondheidsregistraties ('passieve surveillance') kan gebeuren. Voorwaarde is dat deze kunnen worden gekoppeld aan de blootstellingsregistratie. Ondanks de beperkingen van sommige bestaande registratiesystemen, dekken zij een groot scala aan mogelijke gezondheidseffecten. In combinatie met blootstellingsregistratie kan waardevolle informatie worden verkregen op de korte en lange termijn. Het adviesorgaan acht het niet zinvol om een apart medische surveillancesysteem voor 'nanowerkers' ('actieve surveillance') op te zetten.

Met passieve surveillance lukt het niet altijd om op betrouwbare wijze causale verbanden aan te tonen tussen gezondheidseffecten en blootstelling. De Gezondheidsraad ziet daarom ook een belangrijke rol voor epidemiologisch onderzoek. Epidemiologisch onderzoek is complementair aan de surveillance en kan hier in de toekomst focus in aanbrengen. De raad beschouwt daarom epidemiologische onderzoek als een noodzakelijk onderdeel van het 'early warning'-systeem.

RIVM/KIR-overweging: RIVM/KIR onderschrijft de conclusies van de Gezondheidsraad. Voordat er een blootstellingsregistratie wordt opgezet, zullen echter naast de door de raad omschreven wetenschappelijke contouren eerst beleidsafwegingen door stakeholders (beleidsmakers, werkgevers, werknemers) moeten worden gemaakt. De precieze invulling en de praktische uitwerking van de blootstellingsregistratie zal niet eenvoudig zijn.

Harmonisatie risicobeheersing van arbo-blootstelling aan nanomaterialen

De ISO-standaard "Nanotechnologieën - Gezondheid en veiligheid bij het werken met nanotechnologieën" geeft belangrijke basisregels voor het veilig werken met nanomaterialen. Canada en Taiwan hebben onlangs richtlijnen aangenomen die gebaseerd zijn op deze standaard. Dit is een eerste stap richting internationale harmonisatie van de risicobeheersing.

De standaard ISO/TR 12885:2008 van de Internationale Organisatie voor Standaardisatie (ISO) beschrijft veiligheidsaspecten bij het werken met nanotechnologieën. Zowel in Canada als in Taiwan is onlangs een op deze standaard gebaseerde richtlijn aangenomen voor het veilig werken met nanomaterialen. In Canada heeft de Canadian Standards Association de [ISO-standaard aan de Canadese praktijk aangepast](#). In Taiwan is de invoering van de ISO-standaard in de Taiwanese richtlijn tot stand gekomen via een samenwerkingsproject tussen het bedrijfsleven en het Taiwanese Institute of Occupational Health and Safety (IOHS) ([ChemicalWatch, 2013](#)).

RIVM/KIR-overweging: RIVM heeft de precieze aanpassingen van de Canadese standaard en Taiwanese richtlijn ten opzichte van de ISO-standaard niet beoordeeld. Desondanks kunnen beide documenten worden gezien als een goede eerste stap richting harmonisatie van de risicobeheersing van blootstelling aan nanomaterialen op de werkplek. Vergelijkbare kennis over veilig werken met nanomaterialen wordt nu beschikbaar voor gebruikers in verschillende landen.

US OSHA publiceert factsheet veilig werken met nanomaterialen

De US Occupational Safety and Health Administration (OSHA) heeft een factsheet gepubliceerd over veilig werken met nanomaterialen. Deze geeft informatie voor werkgevers en werknemers over de mogelijke gevaren van nanomaterialen.

De US Occupational Safety and Health Administration (OSHA) bracht recent een factsheet uit over veilig werken met nanomaterialen. Deze [factsheet](#), bedoeld voor werkgevers en werknemers, bevat informatie over de mogelijke gevaren van nanomaterialen en de beheersmaatregelen die kunnen worden toegepast om de blootstelling aan nanomaterialen op de werkplek te beperken.

OSHA legt in de factsheet uit wat nanomaterialen zijn, waar op de werkplek nanomaterialen kunnen vóórkomen, wat er bekend is over de blootstelling aan nanomaterialen, welke grenswaarden er voor nanomaterialen zijn, hoe werkgevers de blootstelling aan nanomaterialen kunnen beoordelen en beperken, en wat de rechten van werknemers zijn bij het werken met nanomaterialen. Met uitzondering van door het National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) voorgestelde blootstellingslimieten voor titaniumdioxide en inhaleerbare koolstofnanobuisjes, bestaan er nog geen blootstellingslimieten voor het werken met nanomaterialen. Daarom adviseert OSHA werkgevers om de blootstelling van werknemers zo klein mogelijk te houden door het toepassen van

beheersmaatregelen en ‘best practices’, zoals omschreven in de factsheet en de daarin opgenomen referenties.

RIVM/KIR-overweging: De factsheet geeft een kort en bondig overzicht van de huidige beschikbare kennis over de mogelijke risico's en risicobeheersing van nanomaterialen op de werkplek. Het is heldere communicatie richting werkgevers en werknemers. Nederlandse informatie over veilig werken met nanomaterialen is te vinden op: www.nanocentre.nl en op www.nanowijzer.nl

Geneesmiddelen en Medische Technologie



Stand van zaken nanomedische producten

Amerikaanse onderzoekers publiceerden onlangs een overzicht van nanomedische producten die op de markt zijn, of in diverse stadia van klinisch onderzoek. De meeste nanogeneesmiddelen richten zich op de behandeling van kanker, de meeste nanomedische hulpmiddelen op diagnostiek, coatings en botvervangers. Verder is er behoefte aan duidelijkheid over definities en identificatie.

Onderzoekers ([Etheridge en collega's](#)) van de Universiteit van Minnesota in de VS hebben een inventarisatie uitgevoerd van nanomedische producten. Een afmeting van maximaal 300 nanometer in minstens één dimensie werd gehanteerd als operationele definitie. Alleen producten in klinische studies en commerciële producten werden geanalyseerd. De producten/toepassingen werden geclassificeerd op waarschijnlijkheid dat het om een nanomedisch product ging en alleen de meest waarschijnlijke werden gebruikt voor verdere analyse. Het totale aantal geïdentificeerde producten/toepassingen bedraagt 247, waarvan 147 in klinische studies en 100 commerciële producten.

Het aantal toegelaten geneesmiddelen is de laatste 10 jaar vrij constant, terwijl dit aantal voor medische hulpmiddelen toeneemt. Van de 247 producten/toepassingen zijn de belangrijkste categorieën: geneesmiddelen (123), hulpmiddelen (59) en biologische geneesmiddelen (33). Ongeveer twee derde van de bedrijven en instituten ontwikkelt slechts één product/toepassing. De grootste groep nanogeneesmiddelen vormen die voor de behandeling van kanker; van de hulpmiddelen zijn de grootste groepen: *in vitro* diagnostische testen, *in vivo* beeldvorming (o.a. met behulp van scans), coatings van hulpmiddelen en botvervangers. Veruit de meeste (73%) producten/toepassingen zijn bestemd voor intraveneuze toediening; ongeveer 9% is voor topicale (via huid) toediening. Slechts één van de 18 commerciële producten is bedoeld voor intraveneuze toediening en maakt gebruik van nanodeeltjes met extra functionaliteit om specifieke kankercellen te kunnen herkennen; voor producten in de fase van klinische trials is dit 17 van de 69.

Nanomedische producten beloven een ware revolutie. Zover is het nog niet, hoewel ze inmiddels een duidelijke plaats op de markt hebben veroverd. De auteurs geven aan dat het moeilijk is basale informatie over nanomedische producten te vinden. Dit wordt onder meer veroorzaakt door de afwezigheid van een heldere definitie en moeilijkheden bij identificatie van nanomedische producten. Daarnaast vermijden bedrijven misschien bewust het etiket “nano” om extra regelgeving of negatieve perceptie te voorkomen. Er wordt gewerkt aan een gestandaardiseerde manier van karakterisering van nanodeeltjes en aan informatieverzameling over nanomedische producten, onder andere door het National Cancer Institute (NCI) en de Food and Drugs Administration (FDA) in de VS. Veel nanogeneesmiddelen richten zich, zoals gezegd, op de behandeling van kanker, wellicht ook omdat de kortetermijnvoordelen daar belangrijker zijn dan de langetermijngezondheidsrisico's. Deze geneesmiddelen zijn gericht op verbetering van de effectiviteit en vermindering van de bijwerkingen. De ontwikkeling naar nanomedische producten op het gebied van ‘personalized medicine’ en ‘point-of-care diagnostics’ is afhankelijk van de juiste ‘biomarkers’. De auteurs onderscheiden harde

(ijzeroxide, goud, zilver, etc.) en zachte (liposomen, micellen, emulsies, etc.) nanodeeltjes; *in vivo* worden veel meer zachte (157) dan harde (30) producten/toepassingen gebruikt. Afbreekbare nanodeeltjes hebben de voorkeur boven persistente deeltjes. Metallische of halfgeleider nanodeeltjes hebben juist unieke eigenschappen voor gebruik in beeldvorming en therapieën gebaseerd op elektromagnetisme.

RIVM/KIR-overweging: Deze gestructureerde inventarisatie brengt het huidige veld van nanomedische producten in kaart en vult daarmee een leemte. Andere bestaande overzichten zijn ouder, of beslaan slechts een deel van de nanomedische producten. Wel stoelt de inventarisatie voornamelijk op Amerikaanse bronnen. Ook bij de categorisatie van de diverse typen producten zijn Amerikaanse indelingen en een eigen werkdefinitie gebruikt en is alleen gekeken naar welke producten in de VS op de markt zijn. De resultaten zijn dus niet zonder meer te vertalen naar de Europese situatie. Deze inventarisatie is toch waardevol om recente en toekomstige ontwikkelingen op het gebied van nanomedische producten te volgen. De overwegingen in deze studie om tot een definitie te komen zijn interessant om mee te nemen in de lopende discussies in Europa.

EU-Japans reflectiedocument over een speciale categorie nanogeneesmiddelen

Nanogeneesmiddelen gebaseerd op zogenaamde ‘block co-polymere micellen’ transporteren de werkzame stof doelgericht naar de gewenste plek in het lichaam. Het Europese Geneesmiddelen Agentschap (EMA) en het Japanse Ministerie van Gezondheid, Arbeid en Welzijn geven gezamenlijk richting aan de beoordeling van deze bijzondere geneesmiddelen.

De EMA (European Medicines Agency) en het Japanse Ministerie van Gezondheid, Arbeid en Welzijn hebben een gezamenlijk [reflectiedocument](#) gepubliceerd over algemene principes voor de beoordeling van nanogeneesmiddelen op basis van block co-polymere micellen. Momenteel loopt er tot 1 juli 2013 een publieke consultatie. Block co-polymere micellen zijn nanostructuren waarbij combinaties van verschillende polymeren kunnen worden gebruikt die zelf structuren vormen met daarin opgeslagen een actieve stof. Block co-polymere micellen worden vooral gebruikt om slecht oplosbare of onstabiele actieve stoffen naar een vanuit medisch perspectief gewenste plek in het lichaam te brengen. Diverse eigenschappen van deze structuren zijn anders dan bij de traditioneel toegepaste micellen voor geneesmiddeltoediening. Verschillende geneesmiddelen met block co-polymere micellen zijn in een preklinische of klinische ontwikkelfase.

Het reflectiedocument geeft richting aan de beoordeling van nanogeneesmiddelen met block co-polymere micellen. Het document is niet bedoeld als een voorschrift voor de specifieke aspecten die fabrikanten moeten onderzoeken om kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid aan te tonen. Met het in een vroeg stadium vrijgeven van de EU-Japanse visie wordt nagestreefd om de innovatie op het groeiende terrein van de nanogeneesmiddelen op een goede manier te bevorderen. Farmaceutische bedrijven wordt aanbevolen om in een vroeg stadium wetenschappelijk advies aan te vragen. Daarmee start een open discussie met toelatende instanties over de vereiste registratiegegevens. Dit is belangrijk, omdat het complexe producten betreft, waarmee nog slechts beperkte ervaring is. Het document beschrijft onder andere dat kleine veranderingen in bijvoorbeeld samenstelling, grootte, morfologie en productieproces van block co-polymere micellen grote effecten kunnen hebben op kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Dit kan vervolgens invloed hebben op de risico's en medische baten van de geneesmiddelen.

RIVM/KIR-overweging: Na het oorspronkelijke [algemene reflectiedocument over nanomedicine in 2006](#) en documenten over geneesmiddelen op basis van [liposomen](#) en [ijzeroxide](#) in 2011, publiceert de EMA hiermee het derde reflectiedocument over een specifieke groep nanogeneesmiddelen. Dit geeft aan dat nanogeneesmiddelen een opkomend fenomeen zijn, met nieuwe uitdagingen voor de beoordeling van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. De aanbevelingen in het reflectiedocument zijn relevant en concreet, en het is goed dat EMA en het Japanse Ministerie hiermee al in dit vroege stadium de dialoog starten. Anders dan ‘traditionele’ micellen lijken deze block co-polymere micellen stabiel – ze vallen in het menselijk lichaam niet zo snel uit elkaar – en kunnen daardoor in analogie met ‘harde’ nanomaterialen deeltjesachtige eigenschappen vertonen.

Consument en Voeding



Opname van nanodeeltjes door huid lijkt gering

Steeds meer consumentenproducten bevatten nanodeeltjes. Een bekend voorbeeld is zonnebrandcrème met titaniumdioxide. Opname van nanodeeltjes via de huid zou dan een belangrijke blootstellingsroute zijn. Uit twee recentelijke publicaties blijkt dat deze opname waarschijnlijk gering is.

Door de recente toename van het gebruik van nanodeeltjes in consumentenproducten ([Wijnhoven en collega's, 2010](#)), zoals cosmetica, is er bezorgdheid over de opname van nanodeeltjes via de huid (dermaal). Voorbeelden van vragen die spelen zijn: wat is er op dit moment bekend over huidopname van nanodeeltjes? Kunnen kleine deeltjes een interactie aangaan met de huidbarrière? Wat is het eventuele mechanisme van huidopname en welke factoren hebben invloed hierop? Zijn er verschillen in dit mechanisme en de bijbehorende factoren tussen nanomaterialen en niet-nanomaterialen van dezelfde stof? Wat is het effect als het nanodeeltje voorzien is van een coating?

Een recent RIVM-rapport van Wijnhoven en collega's, 2012, (dit rapport verschijnt binnenkort op de rivm website) probeert antwoord te geven op bovenstaande vragen. De auteurs geven een overzicht van de recente informatie op het gebied van huidopname van nanodeeltjes. Er blijkt nog steeds discussie te bestaan of nanodeeltjes inderdaad door de huid worden opgenomen. Ongeveer de helft van de gepubliceerde studies duidt op opname van nanodeeltjes door de huid, de andere helft beweert het tegenovergestelde. De grootte van het deeltje, wat vaak wordt gezien als de bepalende factor, lijkt geen grote rol te spelen wanneer alle studies samen worden geanalyseerd. Deeltjes van 4 nanometer tot 1500 nanometer worden soms wel door de huid opgenomen en soms niet. Deeltjes groter dan 1500 nanometer worden niet door de huid opgenomen. Verder zijn geen harde conclusies mogelijk over de huidopname van specifieke nanomaterialen of stoffen in nanovorm. Dit wordt veroorzaakt doordat er waarschijnlijk meerdere bepalende factoren bestaan die de huidopname beïnvloeden. Dit zijn algemene (niet-nanospecifieke) factoren, zoals huidfactoren (huidmodel of huidbehandeling) en experimentele factoren (concentratie van dispersie van testvloeistof in het experiment en blootstellingstijd). Er is een grote variëteit in de manier waarop de testen zijn uitgevoerd. Aan de andere kant spelen deeltjeseigenschappen, zoals grootte, vorm, en oppervlaktespanning een rol bij het doordringen in/door de huid (huidpenetratie). Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt doordat er te grote verschillen in experimentele opzet van de studies zijn. Verder is de detectie van de nanodeeltjes in de huid erg lastig.

Zonlicht is één van de factoren die huidpenetratie van nanodeeltjes kan beïnvloeden. In een recente studie van [Bennett en collega's \(2012\)](#) wordt het gedrag van nanodeeltjes van titaniumdioxide (TiO_2) onderzocht. De deeltjes zijn aangebracht op de (varkens)huid en vervolgens is de invloed van zonlicht op de opname onderzocht. De TiO_2 -deeltjes van 27 nm blijken in een waterige oplossing samen te klonteren tot een hydrodynamische diameter van 280 nm. Blootstelling aan zonlicht verlaagt deze diameter weer tot 230 nm (gedeeltelijke disaggregatie). Wanneer de onderzoekers de TiO_2 -deeltjes op geïsoleerde varkenshuid aanbrengen was na 5 uur blootstelling in het donker 130 mg/kg opgenomen door de huid en in zonlicht 370 mg/kg. Na 90 minuten in zonlicht was 0,1% van de totale hoeveelheid op de huid aangebrachte nanodeeltjes de hele huid gepasseerd.

RIVM/KIR-overweging: Uit bovenstaande studies blijkt dat nanodeeltjes, zoals TiO_2 , in bepaalde omstandigheden door de huid penetreren. Er zijn echter vele kritische factoren die invloed hebben op deze penetratie, zowel algemene factoren als nanospecifieke factoren. De huidpenetratiestudies die gepubliceerd zijn, laten daarom nogal wisselende resultaten zien. Over het algemeen lijkt de opname van nanodeeltjes door de huid gering te zijn. Toch is verder onderzoek en ontwikkeling van meetmethoden van nanodeeltjes in de huid nodig, zeker om beter vast te kunnen stellen wanneer en

hoeveel nanodeeltjes de huid kunnen penetreren. Er is hierbij vooral behoefte aan een protocol en meetmethode waar iedereen zich in kan vinden.

Een geringe opname hoeft niet per se een gering risico te betekenen. Er zijn aanwijzingen dat nanodeeltjes zoals die van TiO₂ in het lichaam stapelen. Daardoor kan een frequent gebruik van een zonnebrandmiddel met TiO₂ leiden tot enige opname. Als daarnaast de nanodeeltjes slecht uit het lichaam worden verwijderd, kan het toch tot substantiële hoeveelheden TiO₂ in de weefsels leiden. Het blijkt dat zonlicht een belangrijke factor is bij het bestuderen van penetratie van TiO₂-nanodeeltjes door de huid. In de aanwezigheid van zonlicht, dat voor de hand ligt bij het gebruik van TiO₂ in bijvoorbeeld zonnebrandcrèmes, is de opname via de huid hoger. Het is belangrijk om nanodeeltjes te testen onder condities waarin ze zich zullen bevinden tijdens gebruik om het daadwerkelijke risico te bepalen. De mate van doordringen door de huid van TiO₂-nanodeeltjes wordt vooralsnog als zeer gering geschat en hetzelfde geldt voor de risico's door mogelijke stapeling. Dit weegt in ieder geval niet op tegen de gunstige effecten van het gebruik van zonnebrandcrèmes: UV-beschermingsfactoren van meer dan 30 zijn alleen te bereiken met nano-toepassingen. Deze conclusie sluit aan bij de uitkomsten van recente beoordelingen van zonnebrandcrèmes met nanodeeltjes (nanodeeltjes van zinkoxide en ETH50) door het Wetenschappelijk Comité van Consumenten Veiligheid van de Europese Commissie (SCCS) ([sccs_o_103.pdf](#) en [sccs_o_070.pdf](#)).

Nanomaterialen in gewasbeschermingsmiddelen en kunstmest

Nanomaterialen vinden ook hun weg in diverse landbouwtoepassingen. Eind 2012 verscheen een overzicht van de huidige en toekomstige mogelijkheden in gewasbeschermingsmiddelen en kunstmest. Houdt de bijbehorende wet- en regelgeving rond veiligheid gelijke tred met deze ontwikkelingen?

Nanomaterialen vinden hun weg in diverse landbouwtoepassingen. Eind 2012 verscheen een overzicht van de huidige en toekomstige mogelijkheden in gewasbeschermingsmiddelen en kunstmest. De auteurs beschrijven in the [Journal of Agricultural and Food Chemistry](#) de recente ontwikkelingen op basis van informatie uit beschikbare literatuur en andere vrij toegankelijke bronnen. Tevens hebben zij gezocht in patentdatabases. Deze informatie is gebruikt om voor de meest vóórkomende nanomaterialen, het voorziene gebruik en de geografische verspreiding van onderzoeksactiviteiten in kaart te brengen. De status van onderzoek naar veiligheid en van wettelijke regelingen komt ook kort aan de orde.

Op basis van deze informatie concluderen de onderzoekers dat de volgende stoffen (gaan) worden gebruikt in gewasbeschermingsmiddelen en kunstmest: koolstof (zoals koolstof nanobuisjes, liposomen, en polymeren), metalen en metaaloxides (zoals zilver, zinkoxide, titaniumdioxide), silica en zwavel. Deze stoffen worden gerangschikt op basis van het aantal genoemde toepassingen en dat leidt tot de volgende rangorde: lipiden/polymeren/emulsies > titaniumdioxide > zilver > silica. Indien alleen patentinformatie wordt meegewogen verandert deze volgorde enigszins: lipiden/polymeren/emulsies > titaniumdioxide > zinkoxide en koperoxide.

De onderzoeksinspanningen zijn vooral sterk in China en Korea, voor zover het wetenschappelijke publicaties betreft. In de VS en Duitsland, bijvoorbeeld, worden meer patenten ingediend.

De onderzochte publicaties en patenten zijn niet consistent in het hanteren van een heldere definitie van nanomaterialen: een deeltjesgrootte onder de 100 nanometer werd slechts gevonden in 37% van de patenten en 54% van de publicaties.

De meerderheid van de publicaties gaat over het gebruik in gewasbeschermingsmiddelen (74%), opgesplitst in 35% fungiciden (schimmelwerende stoffen), 33% insecticiden en overige gebruiken. In 41% van de publicaties over gewasbeschermingsmiddelen vormden de nanomaterialen de actieve stof, in andere gevallen dienden nanomaterialen als hulpstof. Silica is een voorbeeld van een hulpstof die op diverse manieren is toe te passen. Het belangrijkste werkingsmechanisme binnen de agrarische toepassingen is ontleend aan farmaceutische toepassingen. Daarin worden silica-nanomaterialen gebruikt voor een gecontroleerde en gefaseerde afgifte van de actieve stof. De unieke eigenschappen van silica-nanomaterialen, zoals het grote oppervlakte (> 900 m²/g), het grote porievolume (>0.9 cm³/g), de mogelijkheid om poriegrootte te bepalen bij productie en de goede chemische en

thermische stabiliteit, maken deze deeltjes uitermate geschikt voor dit doel. Dus ook bij gewasbeschermingsmiddelen, zo blijkt.

De huidige discussie over de veiligheid van nanomaterialen betreft vooral de vastestofdeeltjes, zo stellen de auteurs. Het gaat dan om deeltjes die niet of slecht oplosbaar zijn. In de land- en tuinbouw echter bestaan veel potentiële toepassingen uit nanomaterialen die wel oplosbaar zijn, zoals, bijvoorbeeld, structuren om actieve stoffen in te kapselen. De onderzoekers concluderen tevens dat de risicobeoordeling en de wetgeving achter lopen op de huidige ontwikkelingen. Er wordt een voorbeeld aangehaald van hoe hier mee om te gaan: de zogenaamde 'voorzorgmatrix' die Zwitserland gebruikt. In deze benadering reikt de overheid de industrie een aantal aangrijpingspunten aan om de mogelijke effecten van nanodeeltjes op mens en milieu in kaart te brengen. Na het invoeren van diverse karaktereigenschappen van de stof en verschillende potentiële effecten en blootstellingswaarden in zo'n matrix, volgt een automatische evaluatie. Deze uitkomst is nadrukkelijk geen volledige risicobeoordeling, maar geeft een indicatie voor mogelijk risico's voor mens en milieu. De uitkomst weegt mee in de verdere productontwikkeling.

RIVM/KIR-overweging: Naast directe toepassingen van nanodeeltjes in de voeding of in verpakkingsmaterialen vormen toepassingen in landbouwchemicaliën een potentiële bron van nanodeeltjes in de voedselketen en in het ecosysteem.

Deze toepassingen brengen een aantal duidelijke voordelen met zich mee, zoals vermindering van de hoeveelheid gewasbeschermingsmiddelen, verminderd verlies van voedingsstoffen voor de plant en verbeterde opbrengst. Voor Nederland zijn nog geen werkelijk gebruikte toepassingen van producten met nanomaterialen bekend. De besproken publicatie biedt een waardevolle vooruitblik naar de toepassingen van de nabije toekomst. Dit maakt een kwalitatieve inschatting van mogelijke milieu- en gezondheidsrisico's mogelijk. Het biedt ook de kans om na te gaan op welke veiligheidsonderdelen van de wet- en regelgeving, inclusief onderliggende technische handleidingen, aanpassing nodig is voor nanomaterialen in gewasbeschermingsmiddelen.

De pragmatische benadering van Zwitserland om op basis van beschikbare informatie een inschatting te laten maken door de industrie is vergelijkbaar met de benadering die in de VS onlangs is voorgesteld door de Food and Drug Administration (FDA) voor de voedingsmiddelen- en cosmetica-industrie. Omdat er meestal nog diverse kennislacunes zijn voor een risicobeoordeling, is dit te zien als een mogelijkheid om toch een eerste indicatie te krijgen van mogelijke risico's voor mens en milieu. Dit gebeurt op vrijwillige basis. Meer inzicht in de aannames die zijn verwerkt in deze matrix is nodig voordat een beter waardeoordeel mogelijk is over deze benadering. In de Europese gewasbeschermingsmiddelenverordening (EC/1107/2009) zijn geen specifieke bepalingen opgenomen voor nanomaterialen en er bestaat dus geen vereiste om gegevens aan te leveren voor de beoordeling van de veiligheid van nanomaterialen in het toelatingsproces. Het RIVM gaat de benodigde methodologische aanvullingen op deze regelgeving in kaart brengen, daarbij voortbouwend op de ontwikkelingen binnen de REACH-wetgeving (zie ook: 'Regelgeving').

Milieu



Nanomaterialen zuiveren het milieu

Nanomaterialen zuiveren tegenwoordig ons afvalwater, ons drinkwater en de lucht die we ademen. De grens tussen milieuwinst en -schade bij deze toepassingen is nog niet scherp.

Recent stelden [Khin en collega's](#) een overzicht op van de zuiverende werking van nanomaterialen in het milieu. De onderzoekers laten zien dat metallische nanomaterialen, zoals zilver, ijzer, goud, titaniumoxide en ijzeroxide veelvuldig gebruikt worden voor het verwijderen van contaminanten uit het milieu en voor het zuiveren van (afval)water. Zo is nanozilver een antibioticum om te gebruiken

voor het verwijderen van bacteriën, virussen en schimmels uit afvalwater. Nanogoud is geschikt om gechlorideerde organische contaminanten, bestrijdingsmiddelen, en organische kwikverbindingen uit water te verwijderen. Bovendien is nanogoud tezamen met nanotitaniumdioxide in staat om zwaveldioxide in lucht af te breken. Nanotitaniumdioxide wordt daarnaast in water gebruikt om water te desinfecteren en maakt afvalwater en drinkwater vrij van gehalogeneerde verbindingen, kleurstoffen en toxinen. Verder kunnen clusters van koolstofnanodeeltjes zware metalen, zoals cadmium, binden en ze kunnen benzeen en dichloorbenzeen uit water verwijderen.

Bovenstaande voorbeelden tonen de mogelijkheden van nanomaterialen om water en lucht te zuiveren. Daarnaast zijn er toepassingen waarbij nanomaterialen als gevoelige sensor worden gebruikt om de aanwezigheid van specifieke contaminanten in water aan te tonen.

Voor al deze toepassingen geldt, dat het nodig is om de gebruikte nanodeeltjes te immobiliseren om er voor te zorgen dat de deeltjes zelf niet in het milieu terecht komen en vervolgens leiden tot ongewenste effecten voor mens en milieu. Momenteel zijn verschillende materialen voor dit doel in ontwikkeling, waarbij de nadruk ligt op polymere materialen zoals poreuze harsen, milieuvriendelijk cellulose, en het van nature voorkomende silica.

De auteurs geven een vooruitblik op de potentiële gevaren die aan de genoemde toepassingen van nanodeeltjes zijn verbonden. Zij concluderen dat enerzijds meer werk nodig is om de effectiviteit van de gebruikte nanomaterialen te vergroten, terwijl anderzijds ook meer kennis nodig is over hun milieugedrag en risico's voor het ecosysteem. Deze risico's ontstaan na het vrijkomen van de deeltjes uit de matrix waarin ze toegepast worden. Dit kan gebeuren door mechanische vertering van de matrix, maar ook door langzaam oplossen van de deeltjes. In het laatste geval komen er dan vrije nanodeeltjes of opgeloste metaalionen vrij. Beide vormen kunnen effecten in het milieu veroorzaken.

RIVM/KIR-overweging: Khin en collega's geven een helder overzicht van de specifieke toepassing van nanomaterialen voor de zuivering en sanering van water. Beknopt bespreken zij de verschillende nanomaterialen en staan ze stil bij mogelijke risico's wanneer deze materialen op grote schaal in gebruik komen. Deze risico's zijn afhankelijk van de hoeveelheid vrijgekomen deeltjes, de aard daarvan en vervolgens de opname door organismen met bijbehorende effecten op mens en milieu. De eerste stap, het vrijkomen, is echter sterk afhankelijk van de toepassing. Dit maakt een (generieke) risicobeoordeling en risicobeheersing lastig.

Langetermijneffecten van nanodeeltjes in water

Standaardtesten geven informatie over de giftigheid van nanodeeltjes voor waterorganismen. De voorspellende waarde van deze testen lijkt minder groot voor effecten bij langdurige blootstelling.

Het uitvoeren van toxiciteitstesten met nanodeeltjes heeft aangetoond dat de acute schadelijkheid van nanodeeltjes voor waterorganismen in het algemeen beperkt is. Dit geldt onder andere voor nanodeeltjes van titaniumdioxide: afhankelijk van, bijvoorbeeld, de kristalstructuur en de samenstelling van de aangebrachte coating zijn er weliswaar verschillen in de acute toxiciteit van nanodeeltjes van titaniumdioxide, maar in geen van de gevallen is sprake van hoge toxiciteit. Het ontbreekt echter aan chronische toxiciteitstoetsen van nanodeeltjes. Langdurige blootstelling is juist relevant voor een goede schatting van het milieurisico van nanodeeltjes. Emissies van nanodeeltjes zijn immers vaak continue emissies en sommige nanodeeltjes komen van nature voor. Ook zijn er nanodeeltjes die niet of nauwelijks afbreken en dus lang als zodanig in het milieu blijven.

Recent meldden [Bundschuh en collega's](#) dat nanodeeltjes van titaniumdioxide na chronische blootstelling effecten hebben op de nakomelingen van watervlooien die zijn blootgesteld aan relatief lage (niet-acuut toxische) blootstellingconcentraties. De nakomelingen bleken veel gevoeliger te zijn voor nanotitaniumdioxide dan de ouderdieren. De tweede generatie ging bij lagere concentraties van nanotitaniumdioxide dood in vergelijking met de eerste generatie.

Dit is een opmerkelijke bevinding die verdere verificatie vereist. Anderzijds kunnen de gevolgen groot zijn voor de toekomstige risicobeoordeling van nanodeeltjes. Het zou betekenen dat resultaten van acute toxiciteitstoetsen met nanodeeltjes geen enkele aanwijzing geven voor de chronische toxiciteit van de deeltjes.

RIVM/KIR-overweging: Deze studie toont aan dat meer aandacht nodig is voor het optreden van chronische effecten van nanodeeltjes. Opmerkelijk is dat er een verhoogde gevoeligheid van nakomelingen van waterorganismen is voor nanotitaniumdioxide, terwijl dit een van nature in water voorkomende stof is. Zoals de onderzoekers al concluderen, is verder onderzoek nodig naar de redenen waarom nakomelingen meer gevoelig zijn dan de ouderdieren. Dergelijk onderzoek wordt niet standaard uitgevoerd voor niet-nanomaterialen. Aandacht voor chronische effecten is overigens niet alleen nodig voor waterorganismen zoals watervlooien, maar ook voor bacteriën. Dit vanwege de mogelijke opbouw van resistentie. Zo'n scenario kan zich bijvoorbeeld voordoen bij patiënten die langdurig worden behandeld met medicinaal verband dat nanozilver bevat. Het nanozilver is bedoeld om bacteriegroei tegen te gaan. Het RIVM gaf in een [review](#) al eerder aan dat langdurige blootstelling aan nanozilver kan leiden tot resistentieopbouw bij micro-organismen.

Milieueffecten van metallische nanodeeltjes: de som der delen

Veel nanodeeltjes die in het milieu terecht komen, zijn opgebouwd rond een kern van metalen. Deze metalen kunnen vrijkomen uit het nanodeeltje en vervolgens tot effecten leiden die groter zijn dan die van de nanodeeltjes zelf. De som van beide bepaalt het overall effect.

Er komen steeds meer toepassingen van nanodeeltjes die bestaan uit metalen. Een deel van deze metallische nanodeeltjes is niet stabiel zijn en lost langzaam op. Voorbeelden van zulke niet-stabiele metallische nanodeeltjes zijn nanozilver en nanozink. Nanogoud en nanoceriumoxide zijn voorbeelden van metallische nanodeeltjes die maar heel langzaam, of niet oplossen. De snelheid van oplossen hangt van de samenstelling van het medium af, waarbij vooral de zuurgraad (pH) een rol speelt: hoe zuurder het water, des te sneller de deeltjes oplossen.

De metaalionen die vrijkomen bij het oplossen van de nanodeeltjes, zijn zelf toxisch. De totale toxiciteit van instabiele nanodeeltjes voor waterorganismen, bestaat dus uit de som van de toxiciteit van het oorspronkelijke nanodeeltje én de vrijkomende metaalionen. Vooral zilverionen zijn erg giftig. Dit houdt voor nanozilver in dat de toxiciteit van het water geleidelijk aan (sterk) toeneemt. Voor een goede 'overall' inschatting van de toxiciteit, is het dan ook nodig om gegevens te hebben over de oplosbaarheid van nanodeeltjes, de toxiciteit van de deeltjes, en de toxiciteit van de ionen.

Onlangs zijn – ter illustratie – twee studies verschenen die aandacht besteden aan de toxiciteit van niet-stabiele nanodeeltjes:

Algen staan aan de basis van de voedselketen. Ecotoxicologische effecten van nanodeeltjes op algen kunnen dus grote gevolgen hebben voor de voedselketen in het water. Door Manzo en collega-onderzoekers is een [studie uitgevoerd naar de effecten van nanodeeltjes van zinkoxide op in zout water levende groenalgen](#). Deze studie toont aan dat de totale toxiciteit de som is van de toxiciteit van de nanodeeltjes en van het zinkion. In dit geval blijkt dat de bijdrage aan de toxiciteit van de gebruikte nanodeeltjes zinkoxide groter is dan die van de zinkionen. Bovendien laten de wetenschappers zien dat nanodeeltjes meer toxisch zijn dan deeltjes die niet binnen de definitie van nanomaterialen vallen.

[Onderzoekers van de Clemson Universiteit](#) rapporteerden onlangs dat gecoate en niet-gecoate nanodeeltjes van zilver essentiële bodemprocessen kunnen aantasten. Het ging hierbij om de omzetting van nitraat in stikstof door micro-organismen in de bodem (denitrificatie). Gevonden werd dat binding van de deeltjes aan de bodem deze aantasting in belangrijke mate verminderde. Vooral de toxiciteit van de vrijkomende zilverionen werd door sorptie duidelijk minder. De kleinste deeltjes (35 nanometer) bleken zich veel sterker aan de bodem te binden dan iets grotere deeltjes (50 nm). Het netto-effect was dat de grotere deeltjes meer toxisch waren dan de beter gebonden kleine deeltjes. De bijdrage van zilverionen aan de toxiciteit was veel kleiner dan verwacht. Dit laatste werd veroorzaakt door de sterkte sorptie van de ionen aan de bodem.

RIVM/KIR-overweging: De toxiciteit van nanodeeltjes is in het geval van niet-stabiele nanodeeltjes, zoals zinkoxide en zilver, gelijk aan de som van de toxiciteit van de deeltjes én de vrijkomende metaalionen. In de risicobeoordeling van niet-stabiele metallische nanodeeltjes is expliciet aandacht nodig voor de snelheid van vrijkomen van metaalionen, de toxiciteit van deze ionen, en voor de factoren die de toxiciteit van de metaalionen beïnvloeden (zoals sorptie aan de bodem). Deze informatie is aanvullend op vergelijkbare informatie voor de niet-stabiele nanodeeltjes zelf. Het is

ontoereikend om uit te gaan van het scenario dat de risico's van niet-stabiele nanodeeltjes alleen worden veroorzaakt door de vrijkomende metaalionen.

Regelgeving



Regulering van nanomaterialen in stroomversnelling

De discussie rond de regulering van nanomaterialen raakt in een stroomversnelling. Beleidsmakers spreken niet alleen over aanscherping van definities. Ook worden voorstellen voor noodzakelijke aanpassingen van de wetgeving voor nanomaterialen steeds concreter.

De discussie rond de regulering van nanomaterialen raakt in een stroomversnelling. Drie recente publicaties zijn hierbij van invloed: de [Commissieaanbeveling voor een definitie \(2011/696/EU\)](#), de [Tweede evaluatie van de regelgeving inzake nanomaterialen](#) en de op 5 februari 2013 gepubliceerde [REACH-Review](#).

De publicatie van de Commissieaanbeveling heeft tot nieuwe discussies geleid over de definities zoals opgenomen in de verordeningen voor cosmetica ([1223/2009](#)) en voeding ([1169/2011](#)). In de Tweede Evaluatie geeft de Europese Commissie aan dat zij blijft vinden dat REACH het beste beleidskader is voor risicobeheersing van nanomaterialen als ze voorkomen als stoffen of mengsels ([zie ook Signaleringsbrief 3-3, december 2012](#)). Desondanks bevat de REACH-review geen voorstellen tot ingrijpende wijzigingen van REACH voor nanomaterialen om dit te faciliteren. Wel houdt Brussel de mogelijkheid open voor de invoering van de definitie van nanomaterialen onder Artikel 3 ("Definities") van de [REACH wettekst](#) in lijn met de Commissieaanbeveling. Tevens acht de Commissie denkbaar dat REACH-bijlagen¹ worden gewijzigd om meer duidelijkheid te geven over de manier waarop veilig gebruik van nanomaterialen moet worden aangetoond in de registratiedossiers. De eventuele wijziging van de REACH-bijlagen zal eerst moeten worden onderworpen aan een effectanalyse (impact assessment). Op basis hiervan presenteert de Commissie, indien nodig, in december 2013 een voorstel voor aanpassing van de REACH-bijlagen.

Vlak voordat de Commissie haar REACH-review publiceerde, maakte Duitsland haar positie bekend over de aanpassing van de informatievereisten voor nanomaterialen binnen REACH: '[Nanomaterials and REACH - Background Paper on the Position of German Competent Authorities](#)'. Hierin verklaart Duitsland dat REACH moet worden "aangepast en uitgebreid" met nanospecifieke informatievereisten omwille van de duidelijkheid, gelijke behandeling van de registranten en om goede invulling te geven aan het voorzorgsprincipe. Het Duitse document stelt een aparte REACH-bijlage voor met daarin nanospecifieke informatievereisten. Daarnaast geeft Duitsland aan nog een interne discussie te voeren over de wenselijkheid van verlaging van de drempelwaarden voor de registratie, de ontwikkeling van een nanospecifiek testprogramma en de behandeling van nanomaterialen die een oppervlaktebehandeling hebben ondergaan.

Naast Duitsland heeft ook Zweden een voorstel gemaakt om nanomaterialen te reguleren. Het Zweedse voorstel is niet publiek gemaakt, maar wel met de lidstaten en de Commissie gedeeld tijdens de CASGNano² van 23 november 2012. Zweden is voorstander van een afzonderlijke regelgeving voor nanomaterialen die wel verbonden is aan REACH. Zo'n aparte regelgeving zou dan voor nanomaterialen specifieke tonnagegrenzen en informatievereisten bevatten.

Nederland heeft eerder al positie genomen over de hoofdzaken rond nanomaterialen: het vaststellen van een breed toepasbare definitie van nanomaterialen, het garanderen van de traceerbaarheid van

¹ In de REACH-bijlagen worden o.a. de informatievereisten (inclusief fysisch-chemische parameters en toxiciteitsgegevens) gegeven waaraan in een registratiedossier moet worden voldaan.

² CASGNano: Subgroup on Nanomaterials within CARACAL (the Competent Authorities for REACH and CLP).

nanomaterialen, en een systeem van risicobeoordeling en risicobeheersing. Naar aanleiding van een internationale beleidsconferentie (“Choices for safety”) in maart 2012 ([zie ook Signaleringsbrief 3-1, april 2012](#)) is de Commissie via een brief (ondertekend door 9 lidstaten en aspirant-lidstaat Kroatië) verzocht hierop actie te ondernemen ([brief aan Potočnik, 6 juli 2012](#)). Nu uit de recente publicaties van de Commissie blijkt dat zij hierop slechts ten dele actie onderneemt, is het zaak om de eigen Nederlandse standpunten verder uit te werken. Het Ministerie van Infrastructuur en Milieu heeft een zestal bouwstenen voor regelgeving van nanomaterialen gedefinieerd: nadere invulling van de definitie van nanomaterialen, informatievereisten voor nanomaterialen, tonnagesgrenzen in REACH, een register van producten met nanomaterialen, etiketteren van producten met nanomaterialen en beheersing van blootstelling en risico’s voor werknemers. Tijdens een tweede beleidsconferentie (“Building Blocks for Completing EU Regulation of Nanomaterials”, wederom georganiseerd door het Ministerie van Infrastructuur en Milieu) op 11 en 12 april 2013 zullen deze verder worden besproken. *RIVM/KIR-overweging*: De eerste internationale beleidsconferentie liet zien dat het bijeenbrengen van vertegenwoordigers van beleid, bedrijfsleven, maatschappelijke belangenorganisaties en wetenschap cruciaal is om verder te komen in de discussie over verbeterde regulering van nanomaterialen. Met alle huidige dynamiek is de tijd nu meer dan rijp om dit nu verder te concretiseren. De aanstaande, tweede beleidsconferentie zal hopelijk een belangrijk ijkpunt daarvoor zijn.

Schadelijkheid van stoffen voor de mens



Gevaarsbeoordeling op basis van korte inhalatiestudies

Het inademen van nanomaterialen kan leiden tot gezondheidsschade bij de mens. Inhalatie-onderzoek vindt nu nog plaats met langdurige blootstellingsstudies in de rat. Wetenschappers werken aan snellere en goedkopere methoden met dezelfde informatie-output.

Europese wetenschappers vanuit zowel de industrie als onderzoeksinstituten werken gezamenlijk aan de ontwikkeling van een nieuwe teststrategie voor nanomaterialen. Het zogenaamde STIS-protocol (Short-Term Inhalation Study) combineert gegevens over de intrinsieke schadelijkheid met informatie over hoeveel er daadwerkelijk in het lichaam terecht komt. Het idee is om met een kortere blootsteldingsduur, 5 in plaats van 28 of 90 dagen, effecten op te pikken, zoals ontstekingen in de long. Na 8 en 28 dagen wordt de aanwezigheid van het nanomateriaal in de long en andere organen bepaald. Door informatie over effecten en vóórkomen te combineren, is een voorspelling mogelijk of de effecten blijvend zijn of niet. Onderzoekers kunnen vervolgens met dit protocol een rangschikking maken van verschillende materialen. Het voordeel is dat op deze manier meer nanomaterialen voor hetzelfde geld kunnen worden getest.

In een recent artikel van [Klein en collega's](#) zijn zeven ‘bekende’ nanomaterialen getest met het STIS-protocol. Voor deze materialen is ook informatie aanwezig uit langdurige inhalatiestudies, zodat een vergelijking van de twee methoden mogelijk is. De rangschikking op gevaar bleek voor bariumsulfaat, twee verschillende types silica, koolstof (carbon black), titaniumdioxide, zirconiumdioxide en één type koolstofnanobuisjes op basis van beide protocollen gelijk. Zo gaven koolstofnanobuisjes de meest ernstige ontstekingsreactie in combinatie met afwijkingen aan het weefsel. Deze afwijkingen worden gezien als het beginstadium voor fibrose (bindweefselvorming in de long). Dit effect in combinatie met langdurige aanwezigheid van de buisjes nadat de blootstelling is gestopt, geeft aan dat er sprake is van een voortschrijdend karakter. In een 90-dagen studie met dezelfde buisjes werd hetzelfde voortschrijdende karakter van de ontsteking gezien.

RIVM/KIR-overweging: De ontwikkeling van een verkort protocol voor inhalatiestudies is een goede ontwikkeling binnen de risicobeoordeling van nanomaterialen. Er zijn zo veel verschillende

nanomaterialen in ontwikkeling, dat alles testen met langdurige studies niet mogelijk is. Een goedkoper, korter en meer geïntegreerd protocol biedt kansen om van meer stoffen een indicatie van het gevaar te krijgen. Vervolgens kunnen de resultaten in een zogenaamde Integrated Testing Strategy (ITS) worden meegenomen. Door de STIS-informatie te combineren met een reële schatting van de blootstelling is een beter onderbouwde keuze mogelijk voor het wel of niet opleggen van vervolgstudies vanuit regelgeving.

Niet bekend is of er ook materialen zijn waarvoor de STIS-rangschikking niet overeenkomt met die van langdurige inhalatiestudies. Het kan zijn dat tot nu toe alleen positieve resultaten zijn gerapporteerd. Ook is de informatie over detectiemethoden en hun bepalingsgrens zeer summier beschreven. Het STIS-protocol is daarom voorlopig niet geschikt als complete vervanging van een 28- of 90-dagen inhalatiestudie. De aanbeveling is om nader uit te werken in welke gevallen de STIS voldoende informatie levert en wanneer een langdurige inhalatiestudie gewenst is.

Testen van DNA-schade door nanomaterialen

Kunnen nanomaterialen het erfelijk materiaal beïnvloeden waardoor kanker kan ontstaan? Het ontbreekt voorsnog aan een betrouwbare genotoxiciteitstest voor deze materialen. Europese onderzoeksinstituten werken gezamenlijk aan de ontwikkeling ervan. Onderzoeker Wim de Jong geeft aan hoe ver we zijn.

Het ontbreekt voorsnog aan een betrouwbare test om vast te stellen of nanomaterialen DNA-schade veroorzaken waardoor kanker kan ontstaan. Elf Europese landen bundelden hun krachten en lieten hun nationale onderzoeksinstituten samenwerken aan de ontwikkeling van deze belangrijke genotoxiciteitstest. Het RIVM was één van de deelnemende instituten. Wim de Jong is senior onderzoeker bij het RIVM en werkpakketleider van één van de deelonderzoeken. Hij was aanwezig bij de eindpresentatie die 22 februari jl. in Parijs plaatsvond. We vroegen De Jong naar de resultaten van het project.

Wat is genotoxiciteit en hoe stel je die vast?

“Een genotoxische stof is een stof die schade toebrengt aan het DNA van cellen en organismen. Dergelijke schade kan een eerste signaal zijn dat deze stof mogelijk kankerverwekkend is. Een genotoxiciteitstest is dan ook een belangrijk onderdeel van onderzoek naar de veiligheid van een stof. Nanomaterialen brengen mogelijk speciale risico’s met zich mee, omdat het veelal vaste deeltjes betreft die zo klein zijn dat ze de cel kunnen binnendringen en theoretisch een interactie met het DNA kunnen aangaan. In tegenstelling tot ‘gewone’ stoffen lossen veel nanomaterialen niet op in vloeistof. Dit kan betekenen dat ze ook niet worden afgebroken in het menselijk lichaam en zich daar gaan stapelen. Op langere termijn kunnen ze dan mogelijk schade toebrengen aan de gezondheid.”

Wat hebben jullie precies onderzocht?

“In bestaande veiligheidstesten wordt doorgaans gewerkt met oplosbare stoffen. De vaste vorm van nanodeeltjes maakt het dan ook lastig om met deze testen de mogelijke genotoxiciteit ervan aan te tonen. In het project werd voor twee bestaande genotoxiciteitstesten, de micronucleustest en de comet assay, onderzocht in hoeverre deze testen geschikt zijn om de mogelijke genotoxische activiteit van nanodeeltjes te onderzoeken.”

Hoe zijn jullie te werk gegaan?

“Het project³ bestond uit vier deelonderzoeken. Allereerst zijn de nanodeeltjes waarmee we gingen werken gekarakteriseerd, dat wil zeggen dat de grootte en de eigenschappen ervan in kaart zijn gebracht. Dit is gedaan voor drie typen nanodeeltjes die in de praktijk al veel worden gebruikt. Vervolgens is *in vitro*, dus buiten het lichaam, onderzocht of er schade aan cellen optreedt wanneer deze in contact komen met de nanodeeltjes. Hierbij werden cellen gebruikt uit verschillende organen. Wanneer dit inderdaad het geval was, is onderzocht of deze schade ook in proefdieren (*in vivo*) optreedt. Hiervoor zijn verschillende typen en varianten van nanodeeltjes toegediend via de mond

³Het project ‘[Towards a method for detecting the potential genotoxicity of nanomaterials](http://www.nanogenotox.eu/)’ werd uitgevoerd binnen het Health Programma van de Europese Unie. Doel van dit programma is het bevorderen van de gezondheid van de Europese bevolking. Meer informatie over het onderzoek, inclusief de verschillende onderzoeksrapporten: <http://www.nanogenotox.eu/>

(oraal), direct in de aderen (intraveneus) en via de longen. Bij het onderzoek in proefdieren is bovendien in kaart gebracht in welke organen de toegediende nanodeeltjes terecht komen.”

Wat zijn de belangrijkste conclusies?

“Het belangrijkste dat we hebben geleerd, is dat het behoorlijk moeilijk is om de testen goed uit te voeren met nanodeeltjes. De testen lijken bruikbaar, maar moeten zeker nog verder worden ontwikkeld en gestandaardiseerd om tot uniforme en betrouwbare onderzoeksresultaten te komen. Vooral de reproduceerbaarheid en de selectie van celtypen verdienen daarbij aandacht. Niet alle cellen blijken bijvoorbeeld even gevoelig. Ook moeten de condities waaronder de test wordt uitgevoerd strikter gereguleerd worden. Denk daarbij bijvoorbeeld aan het celweekmedium, het aantal cellen en de materialen die worden gebruikt, maar ook aan de manier waarop de cellen worden geoogst.

Dé genotoxiciteitstest voor nanomaterialen is dus nog niet beschikbaar. Dat neemt overigens niet weg dat we wel veel methoden hebben ontwikkeld voor het karakteriseren van nanodeeltjes. Ook hebben we voor veel typen nanodeeltjes bruikbare protocollen kunnen opstellen.”

Ontwikkelingen in Europa



Iedereen baat bij openheid over ‘onzekerheden’

De European Environment Agency stelt dat zowel gezondheid als innovatie gebaat zijn bij het tijdig onderkennen van onzekerheden rond de risico's voor mens en milieu. Nanotechnologie is daarbij één van de cases. Wat leren we uit ‘Late lessons from early warnings II’?

De European Environment Agency (EEA) laat in een recent rapport, ‘[Late Lessons from Early Warnings, part II](#)’, aan de hand van historische cases en opkomende technologieën zien dat zowel gezondheid als innovatie gebaat zijn bij het tijdig onderkennen van onzekerheden rond risico's voor mens en milieu. Nanotechnologie is daarbij één van de cases. Ook de verzekeringsbranche is dit niet ontgaan.

De auteurs van het hoofdstuk over Nanotechnologie benadrukken dat een veilige implementatie en ontwikkeling van nanomaterialen vraagt om een geïntegreerde set van activiteiten. De oproep aan materiaalontwikkelaars is om zich te richten op het ontwikkelen van duurzame, veilige materialen. Tegelijkertijd geeft de EEA aan dat dit om regelgevende systemen vraagt die een dergelijke aanpak prikkelen. Het milieugeschiedkundige onderzoek erkent de daarop volgende problemen binnen beleidskaders om de vele vraagstukken op gebied van regelgeving, onderzoek en ontwikkeling en bestuur van opkomende technologieën als nanotechnologie te hanteren. Toch is een oplossing voor deze kwesties een basisvoorwaarde om de nieuwe technologieën op een veilige manier te implementeren.

Op hoofdlijnen geeft de EEA een aantal belangrijke aanbevelingen:

- 1) probeer de tijd tussen vroege signalen over risico's van een nieuwe technologie en het daadwerkelijk actie nemen te reduceren;
- 2) onderken de complexiteit van het aantonen van oorzaken en gevolgen. Ontwerp bredere, multidisciplinaire samenwerkingen voor de analyse van het zo goed mogelijk omgaan met deze complexiteit
- 3) pas hier de onderzoeksfinanciering op aan;
- 4) meer aandacht voor (de kwaliteit van) de risicoanalyse;
- 5) stimuleer samenwerking tussen bedrijfsleven, overheid en maatschappij;
- 6) zorg voor corrigerende maatregelen, als ‘de vervuiler betaalt’;
- 7) beheers innovatie en innoveer op de aanpak van beheer.

In het EEA-rapport komt op diverse plaatsen de rol terug van verzekeringen bij het omgaan met nieuwe technologieën. De Zwitserse herverzekeraar (bedrijven die de risico's van verzekeringsmaatschappijen verzekeren) vraagt ondertussen ook zelf al aandacht voor de vroegtijdige

signalen bij nanotechnologie (rapport “[Handling Nanotechnologies with foresight in the context of liability insurance](#)”). Het bedrijf stelt dat de onzekerheden over de risico's grote invloed kunnen hebben op nagenoeg alle soorten aansprakelijkheidskwesties. Het gaat daarbij onder meer om algemene aansprakelijkheid, productaansprakelijkheid, milieuaansprakelijkheid, een terugroepactie van een product en werknemerscompensatie. GenRe pleit ervoor dat de verzekeringsbranche meer in detail naar de voornaamste risicokwesties gaat kijken. De ontwikkeling van ‘actuariële mechanismen’ is nodig om de kansen van nanotechnologie te ondersteunen. Op dit moment gebeurt dit nog slechts sporadisch. De verzekeringsbranche kenschetst de huidige situatie als een ‘waiting period’. GenRe noemt als eerste stap in de goede richting wanneer verzekeraars meer inzicht hebben over de aantallen verzekerden in hun portfolio die met nanotechnologie werken. Indien het om een substantieel aantal gaat, verdient het aanbeveling om een systeem van risicomonitoring en risicoanalyse op te zetten. Hiervoor is het nodig om ontwikkelingen in onderzoek, regulering en publieke perceptie te volgen. *RIVM/KIR-overweging*: Beide rapporten laten zien dat het onwenselijk is wanneer er voor een breed scala aan stakeholders onzekerheden bestaan over risico's. Structurele samenwerking tussen stakeholders of disciplines die nu nog niet zo vanzelfsprekend zijn, kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan zowel het oplossen van, als het omgaan met die onzekerheden over risico's voor mens en milieu. RIVM/KIR-nano observeert dat er op diverse plaatsen zeker bereidwilligheid is om samen te werken. Steeds vaker komt echter de vraag op: “Wie neemt het initiatief en wie bewaakt het proces van samenwerken?” Naar mening van RIVM/KIR-nano een belangrijke vraag om eerst te behandelen, voordat wordt overgegaan naar inhoudelijke discussies.