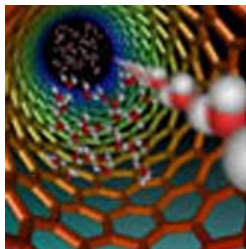




Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport

# KIR-nano Signaleringsbrief

Jaargang 5, Nummer 3 / december 2014



## Redactioneel

Na vijf jaargangen gaat het RIVM de KIR-nano Signaleringsbrief anders insteken. Begin 2015 ontvangt u onze brief in een andere vorm. Het doel blijft hetzelfde: het signaleren van belangrijke ontwikkelingen op het gebied van nanotechnologie en vervolgens het duiden van bijbehorende milieu- en gezondheidsaspecten. Het RIVM kiest in de nieuwe opzet voor een gewijzigde lay-out, maar, belangrijker nog, voor meer interactie en verbinding met onze doelgroepen. We blijven de overwegingen van de RIVM-deskundigen geven bij nano ontwikkelingen, maar willen daar het geluid van andere belanghebbenden directer naast zetten. RIVM wil midden in de samenleving staan. Op dit moment werkt het redactieteam aan de uitwerking van de nieuwe signaleringsbrief. Laat u verrassen in 2015.



## ARBO

### Gezondheidsrisico's bij het werken met nanomaterialen

Mensen die met nanomaterialen werken dienen alert te zijn op mogelijke gezondheidsrisico's. Stoffen als nikkel kunnen allergische reacties veroorzaken. Het is vooralsnog moeilijk om te bepalen of juist de nanovorm van dit metaal de gezondheidseffecten veroorzaakt. De Amerikaanse journalistiek doet anders vermoeden. [Lees meer](#)



## Geneesmiddelen en Medische Technologie

### SCENIHR-opinie over veiligheidsonderzoek van nanomaterialen in medische hulpmiddelen

Nanomaterialen worden op vele manieren en in verschillende vormen gebruikt in medische hulpmiddelen. De SCENIHR-opinie "Guidance on the determination of potential health effects of nanomaterials used in medical devices" geeft adviezen voor het veiligheidsonderzoek. De SCENIHR besteedt ook aandacht aan medische hulpmiddelen waarbij nanomaterialen kunnen ontstaan na toepassing, bijvoorbeeld bij slijtage van heupimplantaten. [Lees meer](#)

### Nanogeneesmiddelen: snellere stap van lab naar kliniek

De stap van een experimenteel, innovatief nanogeneesmiddel naar de kliniek is moeilijk. In het onderzoeksprogramma Horizon2020 van de EU komen projecten om hiervoor oplossingen te bieden. Samen vormen deze projecten de zogenaamde 'Translation Hub'. Kansen voor bedrijfsleven en patiënt. [Lees meer](#)

KIR-nano is het Kennis- en Informatiepunt over Risico's van nanotechnologie. Meer informatie is beschikbaar op [www.rivm.nl/nanotechnologie](http://www.rivm.nl/nanotechnologie).

Delen van deze publicatie mogen gebruikt worden, mits de bron wordt vermeld (KIR-nano signaleringsbrief als uitgave van het RIVM, titel, jaargang, nummer en publicatiejaar).



## Consument en voeding

### Zonnebrandcrèmes met nanomaterialen: de feiten op een rij

Zonnebrandcrèmes kunnen als UV-filter nanotitaniumdioxide en nanozinkoxide bevatten. Het Europese Wetenschappelijk Comité voor Consumentenveiligheid (SCCS) heeft twee opinies uitgebracht over mogelijke risico's voor de consument. Het gebruik op de huid is veilig, maar het SCCS raadt sprays af.

[Lees meer](#)

### Consumentensprays met nanomaterialen

Bij een toenemend aantal sprayproducten claimt de fabrikant dat ze nanomaterialen bevatten. Onduidelijk is vaak of er inderdaad nanomaterialen aan het product zijn toegevoegd. Daarnaast is het lastig om de hoeveelheid nanomaterialen in een aerosol te bepalen en ook is niet helder wat de definitie is van een sprayproduct. Dit alles leidt tot zorgen over consumentenveiligheid.

[Lees meer.](#)

### Risicobeoordelingsmethodiek voor nanobestrijdingsmiddelen

Bestrijdingsmiddelen met nanodeeltjes zijn in opkomst. Onduidelijk is of gebruik hiervan leidt tot een verhoogd risico ten opzichte van de gangbare middelen. Voor het antwoord op die vraag is specifieke risicobeoordelingsmethodiek nodig. Uit verschillende hoeken komen hier nu bouwstenen voor. [Lees meer](#)



## Milieu

### Invloed van nanodeeltjes in voedingssupplementen op mens en milieu

Metallische nanodeeltjes worden aan speciale dieetsupplementen toegevoegd. Na uitscheiding door het lichaam komen de deeltjes via de rioolwaterzuiveringsinstallatie in het milieu terecht. Vervolgens kunnen deze nanodeeltjes directe effecten hebben op mens én milieu. Hoe relevant is deze blootstellingsroute voor Nederland? [Lees meer.](#)

### Nanodeeltjes in zonnebrandcrèmes beïnvloeden het mariene ecosysteem

Grootschalig gebruik van zonnebrandcrème met nanodeeltjes heeft invloed op het mariene plankton. Volgens Spaans onderzoek komen er zoveel nanodeeltjes vrij dat dit leidt tot waarneembare effecten. Plankton is de eerste stap in de voedselketen. Het onderzoeksteam sluit daarom doorwerking naar het totale mariene ecosysteem niet uit. [Lees meer](#)



## Regelgeving

### 'Groeperen maakt risicobeoordeling nanomaterialen veel efficiënter'

Van de meeste nanomaterialen bestaan zo veel varianten dat het ondoenlijk is om elke variant afzonderlijk te testen op risico's voor mens en milieu. Daarom denken wetenschappers na over manieren om nanomaterialen te groeperen. Monique Groenewold, coördinator van KIR-nano, is gevraagd de balans op te maken na twee internationale bijeenkomsten over dit onderwerp. [Lees meer](#)



## Gezondheid

### **Leidt blootstelling aan nanomaterialen tot hormoonverstoring?**

Recente studies laten zien dat blootstelling aan nanomaterialen de activiteit van het hormoonstelsel kan veranderen. De huidige kennis laat eenduidige conclusies niet toe. Onduidelijk is nog of het deeltjeskarakter van de nanomaterialen of de chemische stoffeïenschappen de oorzaak is van de waargenomen effecten. [\*Lees meer\*](#)

### **Ophoping nanodeeltjes titaniumdioxide in het lichaam**

Titaniumdioxidedeeltjes worden veelvuldig gebruikt in voeding als witte kleurstof (additief E171). Circa 10% van de titaniumdioxidedeeltjes is kleiner dan 100 nanometer, en dus valt het materiaal niet onder de nanodefinitie. Slechts een kleine fractie hiervan wordt opgenomen in de darmen, waarna de deeltjes zich verplaatsen naar andere organen. Verdwijning uit het lichaam gaat echter langzaam waardoor toch geleidelijk ophoping van titaniumdioxide in het menselijk lichaam kan plaatsvinden. [\*Lees meer\*](#)



## Ontwikkelingen in Europa

### **Verantwoorde ontwikkeling van producten met nanomaterialen**

De eigenschappen van nanodeeltjes kunnen veranderen bij de verwerking in producten, en daarmee ook de veiligheid. Een verantwoorde ontwikkeling van producten met nanomaterialen staat centraal in een aantal Europese projecten. Bedrijfsleven, overheid én consument zijn gebaat bij vroegtijdige duidelijkheid over de veiligheid van nanoprodukten. [\*Lees meer\*](#)

## Gezondheidsrisico's bij het werken met nanomaterialen

**Mensen die met nanomaterialen werken dienen alert te zijn op mogelijke gezondheidsrisico's. Stoffen als nikkel kunnen allergische reacties veroorzaken. Het is vooralsnog moeilijk om te bepalen of juist de nanovorm van dit metaal de gezondheidseffecten veroorzaakt. De Amerikaanse journalistiek doet anders vermoeden.**

Het bekende Amerikaanse tijdschrift *Forbes* publiceerde onlangs een [artikel](#) over de onbekendheid van gezondheidsrisico's bij het werken met nanodeeltjes: "*Doctors Claim New Evidence That Nanotechnology Can Make Workers Sick*". Het artikel beschrijft een recente casus over een werkneemster die gesensibiliseerd<sup>1</sup> raakte voor nikkel na het werken met nano-nikkelpoeder. De [casus](#) gaat over een laborant die werkte in de productie van inkt. Ze moest kleine hoeveelheden (1-2 gram) nano-nikkelpoeder afwegen, wat gebeurde op een open labtafel zonder persoonlijke bescherming. Ongeveer een week later kreeg zij klachten aan neus en keel. Verder ontwikkelde zij een allergische huidreactie op de huid rond haar oorbellen en onder de gesp van haar riem. Deze accessoires bevatten ook nikkel, maar zij had ze in het verleden altijd zonder problemen kunnen dragen. Een allergietest wees uit dat zij een allergische reactie had op nikkel, evenals tegen een aantal andere stoffen. De werkneemster moest worden overgeplaatst naar een andere afdeling, waar niet met nikkel of andere metalen werd gewerkt.

De auteurs van de casus geven aan dat het mogelijk is dat de werkneemster ook gesensibiliseerd was geraakt als zij met niet-nanonikkel had gewerkt in plaats van met nanonikkel. Zij stellen echter dat het effect van nanonikkel als oorzaak van de sensibilisatie niet kan worden uitgesloten. Nanonikkel kan immers makkelijker in de lucht en in de longblaasjes terecht komen, waardoor het tot een grotere afweerreactie kan leiden dan niet-nanonikkel. Of dit inderdaad zo is, is niet bekend. De auteurs pleiten daarom voor meer onderzoek naar de toxicologische werkingsmechanismen van nanodeeltjes en mogelijke beschermingsmaatregelen voor werknemers.

*RIVM/KIR overweging:* Nikkel is een bekende allergische stof (contactallergeen). De werkneemster werkte met nanonikkel in een open ruimte zonder adembescherming. Of zij hierbij handschoenen droeg is onduidelijk. De vrouw zou dus zowel via de huid als via inademing gesensibiliseerd kunnen zijn. De volgorde van blootstelling en effecten duidt erop dat de klachten van de werkneemster waarschijnlijk veroorzaakt zijn door het werken met het nikkelpoeder. De vraag is alleen of dit te wijten is aan het feit dat het nikkelpoeder in nanovorm was. De kans is groot dat sensibilisatie ook was opgetreden als de werkneemster zonder bescherming met nikkelpoeder in niet-nanovorm had gewerkt. Een invloed van 'nano' in deze casus kan niet worden uitgesloten, maar er ligt nadrukkelijk geen duidelijk bewijs. De auteurs noemen dezelfde belangrijke nuances. Het RIVM stelt daarom dat de bewering 'nanotechnologie werknemers ziek maakt', zoals in de titel van het artikel wordt gesuggereerd, nog niet voldoende onderbouwd is. Het is wel raadzaam om bij dergelijke werkzaamheden persoonlijke beschermingsmiddelen te dragen om contact met de stof te voorkomen.

---

<sup>1</sup> Sensibiliserende stoffen – ook wel 'allergenen' genoemd - zijn stoffen die een overgevoeligheid (allergie) kunnen veroorzaken via het afweersysteem.

# SCENIHR-opinie over veiligheidsonderzoek van nanomaterialen in medische hulpmiddelen

**Nanomaterialen worden op vele manieren en in verschillende vormen gebruikt in medische hulpmiddelen. De SCENIHR-opinie “Guidance on the determination of potential health effects of nanomaterials used in medical devices” geeft adviezen voor het veiligheidsonderzoek. De SCENIHR besteedt ook aandacht aan medische hulpmiddelen waarbij tijdens de productie geen nanomaterialen zijn toegepast, maar deze wel kunnen ontstaan na toepassing, bijvoorbeeld bij slijtage van heupimplantaten.**

Er bestaan zeer veel verschillende soorten medische hulpmiddelen, variërend van heupimplantaten tot operatietextiel, van röntgenapparatuur tot pleisters en van infuuspompen tot zwangerschapstesten. Nanomaterialen worden tegenwoordig steeds meer toegepast in allerlei medische hulpmiddelen en zijn daarbij in uiteenlopende vormen aanwezig. Vrije nanomaterialen worden bijvoorbeeld toegepast in pasta-achtige substanties, zoals tandheelkundige vulmaterialen of botcement, maar ook als antibacterieel middel in wondverbandmiddelen (nanozilver). Fabrikanten gebruiken gefixeerde nanomaterialen onder meer als coating op implantaten om de weefselintegratie te bevorderen (bijvoorbeeld nano-hydroxyapatiet op botimplantaten). Ook kunnen nanomaterialen volledig worden geïntegreerd in materialen om hun eigenschappen te verbeteren. Denk hierbij aan het gebruik van koolstofnanobuisjes voor sterkere katheters.

Onlangs bracht de [SCENIHR](#), een vooraanstaand wetenschappelijk comité van de Europese Commissie, een voorlopige opinie uit met adviezen over het veiligheidsonderzoek naar medische hulpmiddelen met nanomaterialen. De SCENIHR besteedt ook aandacht aan medisch hulpmiddelen waar tijdens de productie geen nanomaterialen zijn toegepast, maar deze wel kunnen ontstaan na toepassing. Medische hulpmiddelen, zoals heupimplantaten, zijn onderhevig aan slijtage waarbij nanodeeltjes in het lichaam kunnen vrijkomen.

De SCENIHR adviseert het veiligheidsonderzoek uit te voeren aan de hand van het algemene schema voor de biologische evaluatie van medische hulpmiddelen (internationale standaard ISO 10993-1:2009). Het type medisch hulpmiddel, het soort contact met het lichaam, en de duur van het contact zijn hierin bepalende factoren om te besluiten welke typen veiligheidstesten moeten worden uitgevoerd. Het comité stelt voor nanomaterialen een gefaseerde aanpak voor. Deze baseert zich op de mogelijkheid van het vrijkomen van de nanomaterialen en hun karakteristieken. In fase 1 wordt onderzocht in hoeverre nanomaterialen uit het medisch hulpmiddel kunnen vrijkomen, al dan niet door slijtage. Voor een goede risicobeoordeling is het dan belangrijk dat de te onderzoeken deeltjes in de diverse veiligheidstesten dezelfde fysisch-chemische karakteristieken hebben als de deeltjes die daadwerkelijk vrij kunnen komen in het menselijk lichaam. Een goede karakterisering van de deeltjes is dus zeer belangrijk. Fase 2 richt zich op de verdeling van de deeltjes binnen het lichaam en hoe lang de deeltjes in het lichaam aanwezig blijven. Op basis hiervan is een besluit mogelijk over de benodigde veiligheidstesten. In fase 3 wordt de mogelijke toxiciteit beoordeeld. Daarbij maakt men onderscheid tussen lokale effecten op de plaats van toediening en effecten elders in het lichaam. Fase 4 omvat de uiteindelijke risicobeoordeling. Het comité geeft tevens aan wat kritische punten zijn in de huidige testmethodes.

De SCENIHR meent dat risico's van het gebruik van nanomaterialen in medische hulpmiddelen vooral samenhangen met de mogelijkheid van het vrijkomen van de nanomaterialen. Dit hangt in hoofdzaak af van het gebruik van het nanomateriaal: vrij nanomateriaal, gefixeerd aan het oppervlak van een medisch hulpmiddel, of ingebed in de structuur (matrix) van een medisch hulpmiddel. Daarnaast moet er bij alle implantaten aandacht zijn voor het vrijkomen van slijtagegedeeltes op nanoschaal.

RIVM/KIR-overweging: Dit is een belangrijke opinie die een goed overzicht geeft van de veiligheidsevaluatie bij het gebruik van nanomaterialen in medische hulpmiddelen. De opinie kan als een leidraad worden gezien voor fabrikanten van medische hulpmiddelen en voor instanties die betrokken zijn bij de markttoelating van medische hulpmiddelen. De definitieve opinie verschijnt naar verwachting in december 2014 of januari 2015.

## Nanogeneesmiddelen: snellere stap van lab naar kliniek

**De stap van een experimenteel, innovatief nanogeneesmiddel naar de kliniek is moeilijk. In het onderzoeksprogramma Horizon2020 van de EU komen projecten om hiervoor oplossingen te bieden. Samen vormen deze projecten de zogenaamde ‘Translation Hub’. Kansen voor bedrijfsleven en patiënt.**

Tijdens de jaarlijkse bijeenkomst van het European Technology Platform Nanomedicine (ETPN) op 15 en 16 oktober 2014 in San Sebastian (Spanje) is bekend gemaakt dat drie Europese projecten uit de door ETPN voorgestelde “Translation Hub” waarschijnlijk groen licht krijgen van de Europese Commissie. Deze Translation Hub is beschreven in de White Paper “Nanomedicine 2020” uit 2013. Doel hiervan is om resultaten van excellent Europees onderzoek op het gebied van nanotechnologie beter om te zetten in innovatieve medische producten. ETPN ziet vooral het vertalen van innovatief onderzoek naar producten in de kliniek als de ontbrekende schakel in Europa. Op basis van de White Paper heeft de Europese Commissie meerdere “dedicated calls” opgenomen in het Horizon 2020 onderzoeksprogramma. De volgende drie projecten zijn nu in de eindfase van onderhandeling:

- ENATRANS (Enabling NANomedicine TRANSlation). Het belangrijkste onderdeel hiervan is een zogeheten “Translational Advisory Board (TAB)”, waar alle nanomedicine stakeholders, en vooral academische onderzoeksgroepen, spin-off bedrijfjes en MKB, advies kunnen vragen over de beste manier om hun kandidaat-producten naar de kliniek te brengen. Leden van de TAB hebben jarenlange ervaring in het brengen van producten naar de kliniek en/of hebben specifieke expertise die belangrijk is voor dit proces.
- NanoFacturing. Dit project heeft twee belangrijke doelen. Het eerste doel is het opschalen van een bestaand “Good Manufacturing Practice” (GMP) pilot productieproces naar een middelgroot productieproces voor nanogeneesmiddelen gebaseerd op nanodeeltjes met een massieve kern, zoals gecoate goud nanodeeltjes. Het tweede doel is het creëren van een grootschalig procesplatform dat kan dienen als model voor andere bedrijven die onder GMP nanogeneesmiddelen willen gaan produceren.
- NanoPilot. Doel van dit project is het opzetten van een GMP proefproductielijn voor nanogeneesmiddelen gebaseerd op polymeerdeeltjes. De afmeting van deze proef fabriek zal klein zijn, en binnen dit project zullen uiteindelijk drie producten worden gerealiseerd.

Een ander belangrijk onderdeel van de “Translation Hub” is het zogeheten “European Nano-Characterisation Laboratory (EU-NCL)”, een Europese infrastructuur van laboratoria voor karakterisering en preklinische veiligheidstesten van kandidaat nanogeneesmiddelen. Hiervoor is een vierde project ingediend, waarover de Europese Commissie zich nu buigt.

RIVM/KIR-overweging: Het ambitieuze plan van het ETPN uit [2013](#) ([zie eerdere signalering hierover](#)) lijkt met deze ontwikkelingen duidelijk op weg naar realisatie. Als ook het vierde project voor de infrastructuur doorgang vindt, dan staan de belangrijkste pijlers van de “Translation Hub”. Kleine bedrijven in Europa zullen hiermee vaker succesvol zijn in het maken van de stap van een veelbelovend kandidaat-product naar de kliniek. Nanomedicine vormt ook voor Nederland een belangrijk aandachtsgebied, onder meer in het Nederlandse nanotechnologieprogramma NanoNextNL ([www.nanonextnl.nl](http://www.nanonextnl.nl)).

## Zonnebrandcrèmes met nanomaterialen: de feiten op een rij

**Zonnebrandcrèmes kunnen als UV-filter nanotitaniumdioxide en nanozinkoxide bevatten. Het Europese Wetenschappelijk Comité voor Consumentenveiligheid (SCCS) heeft twee opinies uitgebracht over mogelijke risico's voor de consument. Het gebruik op de huid is veilig, maar het SCCS raadt sprays af.**

Het Wetenschappelijk Comité voor Consumentenveiligheid (Scientific Committee on Consumer Safety; SCCS) van de Europese Commissie heeft een [factsheet](#) uitgebracht over de mogelijke gezondheidsrisico's van nanotitaniumdioxide (nanoTiO<sub>2</sub>) in zonnebrandcrèmes. De factsheet is gebaseerd op de onlangs uitgebrachte mening van het comité over het gebruik van nanoTiO<sub>2</sub> in zonnebrandproducten. De factsheet richt zich op de consument en beschrijft wat nanomaterialen zijn, wat de veiligheid van het gebruik van nanoTiO<sub>2</sub> in zonnebrandcrème is en wat de gezondheidsrisico's kunnen zijn. NanoTiO<sub>2</sub> dient als UV filter in zonnebrand om de UV blootstelling van de huid te verminderen. Ook is nanoTiO<sub>2</sub> transparant, zodat de consument geen grote hoeveelheden witte crème op de huid hoeft aan te brengen. Het SCCS beoordeelt nanoTiO<sub>2</sub> concentraties in crèmes tot maximaal 25% als veilig, wanneer de consument het op een gezonde, onbeschadigde en zonverbrande huid smeert. Het inademen van deeltjes kan mogelijk een ontsteking in de long veroorzaken. Om die reden raadt het SCCS het gebruik van nanoTiO<sub>2</sub> in producten af waarbij blootstelling via inhalatie mogelijk is, zoals poeders en sprays. De informatie is gebaseerd op de huidige stand van wetenschappelijk kennis. Nieuw wetenschappelijk bewijs kan leiden tot aanpassing.

*RIVM/KIR-overweging:* De factsheet is bedoeld om consumenten informatie te geven over de risico's van nanoTiO<sub>2</sub> in zonnebrandcrème. Het is positief dat een SCCS-opinie voor het algemeen publiek is vertaald. De consument ziet zo uit eerste bron of nanomaterialen in consumentenproducten veilig zijn. Het is duidelijk dat gezondheidsrisico's verwaarloosbaar zijn bij gebruik op de huid van zonnebrandcrèmes met nanoTiO<sub>2</sub> bij een maximale concentratie van 25%. Bij hogere concentraties zou eczeem en allergie kunnen optreden vanwege de fotokatalytische eigenschappen (vorming van vrije radicalen) van nanoTiO<sub>2</sub>.

Het SCCS besteedt de meeste aandacht aan de mogelijke risico's van nanoTiO<sub>2</sub> na inademing door het gebruik van sprays of producten in poedervorm. De consument moet het inhaleren van dit soort stoffen voorkomen. Hoewel het is goed is om deze mogelijke risico's te benoemen, lijkt de informatie die gegeven wordt aan de consument niet volledig. Beter zou zijn om te benadrukken dat dermaal gebruik van nanoTiO<sub>2</sub> in zonnebrand veilig geacht wordt, maar dat producten die tot inhalatieblootstelling kunnen leiden beter niet gebruikt kunnen worden. Overigens is de toepassing van nanomaterialen in zonnebrandcrèmes belangrijk om tot de huidige hoge zonbeschermingsfactor te komen. Deze zijn niet of zeer moeilijk te behalen met de traditionele chemische UV filters.

## Consumentensprays met nanomaterialen

**Bij een toenemend aantal sprayproducten claimt de fabrikant dat ze nanomaterialen bevatten. Het is niet duidelijk of er inderdaad nanomaterialen aan het product zijn toegevoegd. Daarnaast is het lastig om de hoeveelheid nanomaterialen in een aerosol te bepalen en ook is niet duidelijk wat de definitie is van een sprayproduct. Dit alles leidt tot zorgen over consumentenveiligheid.**

Er komen de laatste jaren veel consumentenproducten op de markt, waaronder textiel, cosmetica, sportartikelen en huishoudchemicaliën, waarvan de fabrikant claimt dat deze nanomaterialen bevatten (o.a. zilver, titaniumdioxide en silica). Sprays met zulke nanomaterialen kunnen een volksgezondheidsrisico vormen door een directe blootstelling via de longen.

Een recent verschenen overzichtsartikel van [Losert en collega-onderzoekers](#) (in samenwerking met het RIVM), geeft een algemeen overzicht van beschikbare veiligheidsstudies voor sprayproducten. De auteurs gaan in op de aanpak en analytische modellen. Daarnaast beschrijven ze welke informatie veelal ontbreekt wanneer het sprays met nanomaterialen betreft. Ook vergelijken de onderzoekers de beschikbare studies met nanomaterialen met die voor de conventionele sprayproducten zonder nanomaterialen. Het grootste verschil in de risicoschatting is een verschil in de dosismaat die wordt gebruikt. Bij conventionele sprays is de dosis weergegeven in massa van de actieve stof, terwijl voor nanodeeltjes deeltjesgrootte en deeltjesaantal belangrijker zijn als dosismaat. De massa is van ondergeschikt belang, omdat heel veel nanodeeltjes zeer actief kunnen zijn ondanks dat de bijdrage aan de totale massa klein is. Bovendien is onduidelijk hoe de nanodeeltjes verdeeld zijn over de aerosolen. Voor het gemak wordt vaak uitgegaan van een homogene verdeling: hoe groter de aerosol, hoe groter de nanodeeltjes of het aantal nanodeeltjes. Bewijs hiervoor is echter nog niet geleverd.

Een gestandaardiseerd protocol ontbreekt voor experimenten met sprayproducten met nanodeeltjes, waardoor een vergelijking van de verschillende studies lastig is. Een ideale proefopzet voor de blootstellingschatting van sprays met nanodeeltjes omvat de vergelijking van meerdere categorieën sprayproducten. Denk hierbij aan schoonmaakmiddelen, cosmetica of impregneermiddelen. Pumpsprays met nanodeeltjes zijn minder relevant. Deze kunnen tot aerosolen leiden die zo groot zijn dat ze meteen neerslaan. Dit maakt de kans op blootstelling via inhalatie verwaarloosbaar.

Binnen de cosmeticawetgeving is er zorg geuit over een aantal 'sprayable' producten met nano-ingrediënten, zoals carbon black, titaniumdioxide en zinkoxide. Lidstaten vragen om opheldering van de term 'sprayable toepassingen en producten', omdat het nu onduidelijk is of pumpsprays ook onder deze toepassingen vallen. Daarnaast is gevraagd om een geharmoniseerde terminologie waaruit het verschil naar voren komt tussen een aerosol (drijfgas), een spray en een pompdispenser.

Het Wetenschappelijk Comité voor Consumenten Veiligheid (Scientific Committee for Consumer Safety, SCCS) verheldert de terminologie 'spray' en 'sprayable' in een onlangs verschenen voorlopige opinie. De term 'sprayable' houdt in dat de toepassing of het product met behulp van een drijfgas of een pompdispenser een spray, mist of vloeistof genereert doordat de vloeistof geforceerd omhoog geduwd wordt. Het SCCS legt de term 'pompdispenser voor het doseren van crème' uit als een toepassing waarbij het product door een mechanische pomp als een enkele dosis vrijkomt. In dit laatste geval leidt dit proces niet tot een significante hoeveelheid inhaleerbare luchtdeeltjes of druppels omdat de deeltjes niet in de lucht komen. Het SCCS zal bovenstaande aanvullingen toevoegen in de bestaande SCCS-opinies over consumentenproducten die de nanodeeltjes carbon black, titaniumdioxide en zinkoxide bevatten.

*RIVM/KIR-overweging:* Er bestaat zorg over de risico's van nanodeeltjes die worden gebruikt in sprayproducten vanwege de blootstelling in de longen. Om meer duidelijkheid over de risico's te krijgen speelt een tweetal kwesties.

Allereerst is de blootstellingsschatting voor sprays met nanodeeltjes moeilijk waardoor er weinig data beschikbaar zijn en ook het vaststellen van het risico lastig is. Conventionele methodes om aerosolen uit sprayproducten te onderzoeken richten zich op het bepalen van de massabijdrage van een chemische stof, terwijl dit voor nanodeeltjes mogelijk niet de relevante karakteristiek van de blootstelling is. Het meten van deeltjesgrootte en deeltjesaantal is analytisch een lastigere aanpak en wordt in studies niet altijd uitgevoerd, of alleen via een standaardprotocol. Hierdoor zijn studieresultaten niet altijd bruikbaar of te vergelijken. Doordat het aantal sprayproducten met



nanodeeltjes mogelijk verder zal groeien is het echter steeds meer van belang om een gedegen risicoschatting te kunnen uitvoeren. Een gestandaardiseerde testaanpak is hiervoor essentieel. Ten tweede vraagt de term 'sprays' of 'sprayable' om een heldere definitie. Op dit moment zijn alle 'sprayable toepassingen' niet veilig bevonden, maar het is niet duidelijk om welke producten het nu precies gaat. Binnen het wettelijke kader voor cosmetica (EU-overleg tussen lidstaten en industrie) is nu aan het SCCS opheldering en harmonisatie van de term 'sprayable' gevraagd. De onlangs verschenen opinie met uitleg van de terminologie 'sprayable' staat open voor commentaar. RIVM/KIR-Nano zal deze opinie becommentariëren. Wat bijvoorbeeld ontbreekt in deze opinie is de toepassing van nanodeeltjes in cosmetische poeders. Ook hier kan er sprake zijn van blootstelling via inhalatie.

# Risicobeoordelingsmethodiek voor nanobestrijdingsmiddelen

**Bestrijdingsmiddelen met nanodeeltjes zijn in opkomst. Onduidelijk is of gebruik hiervan leidt tot een verhoogd risico ten opzichte van de gangbare middelen. Voor het antwoord op die vraag is specifieke risicobeoordelingsmethodiek nodig. Uit verschillende hoeken komen hier nu bouwstenen voor.**

Het gebruik van bestrijdingsmiddelen met nanodeeltjes kan grote voordelen hebben. Zo kan het lokaal bij de plant in de juiste hoeveelheid worden toegediend waardoor er minder van de actieve stof nodig is. Dit kan leiden tot een efficiënter gebruik van bestrijdingsmiddelen. De vraag is echter of er ook nadelen aan het gebruik zitten. Leidt het gebruik van nanobestrijdingsmiddelen tot extra risico's voor mens en milieu?

Om deze vraag is beantwoorden is er behoefte aan een risicobeoordelingsmethodiek voor nanomiddelen. De huidige risicobeoordelingsmethodiek voor de gangbare bestrijdingsmiddelen is onvoldoende geschikt voor dit doel. Als eerste aanzet voor een risicobeoordelingsmethodiek die wél geschikt is voor bestrijdingsmiddelen met nanodeeltjes, is door een groep wetenschappers ([Kookana en collega's, 2014](#)) een overzicht gemaakt van de aanpassingen die nodig zijn voor de risicobeoordeling van deze middelen. Hierbij hielden ze rekening met het specifiek gedrag en de mogelijke specifieke effecten van nanobestrijdingsmiddelen. De onderzoekers komen tot de conclusie dat de huidige risicobeoordelingsmethodiek op specifieke punten aanpassing nodig heeft om deze geschikt te maken voor de beoordeling van middelen in nanovorm. Zo is er behoefte aan de ontwikkeling van analytische technieken, aan nieuwe methodieken voor het vaststellen van de verspreiding en het gedrag van nanobestrijdingsmiddelen in het milieu, en aan nieuwe methoden voor het vaststellen van de effecten van deze middelen voor zowel mens als milieu.

Ook de Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority (APVMA) werkt aan een rapport over de risicobeoordeling van nanobestrijdingsmiddelen (en diergeneesmiddelen). Ook deze groep kijkt naar de geschiktheid van de huidige risicobeoordelingsmethodiek voor bestrijdingsmiddelen met nanodeeltjes. Eind oktober heeft APVMA het concept-rapport in een workshop met stakeholders besproken. De input uit de workshop wordt verwerkt in het rapport, waarna afronding en openbaarmaking plaatsvindt.

*RIVM/KIR-overweging:* Het gebruik van nanobestrijdingsmiddelen kan zowel een economisch voordeel, als een voordeel voor milieu of volksgezondheid met zich meebrengen doordat er minder pesticiden nodig zijn. RIVM/KIR berichtte hier al over in een eerdere signaleringsbrief ([nummer 2, 2013](#)). Het is echter nog onduidelijk of de toepassing van nanodeeltjes in bestrijdingsmiddelen leidt tot een verhoogd risico ten opzichte van het gangbare middelenpakket. Dit vraagt nadrukkelijk om een specifieke risicobeoordelingsmethodiek voor dit soort middelen. Ook voor diergeneesmiddelen met nanodeeltjes is tot nu toe weinig aandacht. Het RIVM vindt het belangrijk dat ook hiervoor aandacht komt, want ook bij diergeneesmiddelen stijgt naar verwachting het aantal toepassingen met nanomaterialen. Het RIVM zet zich in om dit onderwerp zowel bij EFSA (bestrijdingsmiddelen) als EMA (diergeneesmiddelen) op de agenda te zetten voor het ontwikkelen van Europese leidraden. De Kookana-studie en het APVMA-rapport zijn bruikbaar om ook in Europa de ideeën over de specifieke vereisten voor nanobestrijdingsmiddelen en nanodiergeneesmiddelen op een rij te zetten en de discussie op gang te brengen. Het RIVM kan de ruime 'nano ervaring' uit het REACH-kader gebruiken om hierin actief te zijn en consistentie te bewaken tussen de wettelijke kaders. Het RIVM heeft het draft rapport getiteld "Regulatory considerations for nanopesticides and veterinary nanomedicines" ontvangen van APVMA en heeft een eerste reactie gegeven.

## Invloed van nanodeeltjes in voedingssupplementen op mens en milieu

**Metallische nanodeeltjes worden aan speciale dieetsupplementen toegevoegd. Na uitscheiding door het lichaam komen de deeltjes via de rioolwaterzuiveringsinstallatie in het milieu terecht. Vervolgens kunnen deze nanodeeltjes directe effecten hebben op mens én milieu. Hoe relevant is deze blootstellingsroute voor Nederland?**

Slecht oplosbare nanodeeltjes worden om diverse redenen aan voedingsmiddelen toegevoegd of komen door een specifieke toepassing in voedingsmiddelen terecht. Verpakkingen van voedingsmiddelen kunnen nanodeeltjes, zoals zilver, bevatten om bacteriële groei tegen te gaan, om de sterkte van de verpakking te verhogen, of om de doorlaatbaarheid voor gassen te reguleren. Daarnaast kan de voedingsindustrie nanodeeltjes aan producten toevoegen om de structuur van de voeding te handhaven, of om de opname van nutriënten door het lichaam te optimaliseren. Blootstelling van consumenten aan de toegevoegde nanodeeltjes kan niet alleen plaatsvinden door directe opname van het voedsel, maar ook door inhalatie of door opname via de huid. De niet verteerde deeltjes zullen vervolgens na passage van het maag-darmkanaal de rioolwaterzuivering bereiken.

Tot op heden is nog te weinig bekend over de effecten op zowel mens als milieu van nanodeeltjes in voedingsmiddelen. Dit was voor [Amerikaanse onderzoekers](#) reden om de invloed te onderzoeken van metallische nanodeeltjes die toegevoegd zijn aan voedingssupplementen. Deze supplementen zijn online verkrijgbaar. De onderzoekers vonden allereerst dat de supplementen inderdaad nanodeeltjes zoals zilver, titaniumdioxide en silica bevatten met een diameter kleiner dan 50 nanometer.

Blootstelling van menselijke cellen uit de dunne darm aan de in de voedingssupplementen aanwezige nanodeeltjes leidde tot duidelijk waarneembare effecten. Het aantal uitstulpingen van celmembranen nam af na blootstelling van de cellen aan voedselsupplementen. Deze uitstulpingen zijn nodig om het oppervlak van de cel te vergroten teneinde de opname van voedsel te vergemakkelijken. De auteurs suggereren dat het gebruik van dranken waaraan nanodeeltjes zijn toegevoegd tot een slechtere vertering van het voedsel kunnen leiden. Zij merken vervolgens op dat dit betekent dat de deeltjes in de ontlasting terecht zullen komen. Via de rioolwaterzuiveringsinstallaties belanden ze daarna in het oppervlaktewater, want de zuivering verwijdert in sommige gevallen niet meer dan 30 % van de deeltjes uit het verontreinigde water. De onderzoekers concluderen dat voedingssupplementen bestaande uit slecht-oplosbare nanomaterialen een effect kunnen hebben op het spijsverteringskanaal en dat de nanodeeltjes waarschijnlijk in het milieu zullen komen.

RIVM/KIR-overweging: Het gebruik van supplementen met metallisch nanomaterialen lijkt in Nederland beperkt. Pas als er aanwijzingen komen voor grootschalig gebruik, is aandacht voor mogelijke effecten op het milieu relevant. Een positief aspect uit deze studie is dat de onderzoekers in staat waren om de deeltjes tijdens de gehele levenscyclus (van opname tot en met emissie in het milieu) te karakteriseren én te kwantificeren. In veel andere studies vormen geschikte analysemethoden nog een hindernis, terwijl metingen in alle levensfasen van een deeltje van groot belang zijn voor het beoordelen van de mogelijke risico's.

## Nanodeeltjes in zonnebrandcrèmes beïnvloeden het mariene ecosysteem

**Grootschalig gebruik van zonnebrandcrème met nanodeeltjes heeft invloed op het mariene plankton. Volgens Spaans onderzoek komen er zoveel nanodeeltjes vrij dat dit leidt tot waarneembare effecten. Plankton is de eerste stap in de voedselketen. Het onderzoeksteam sluit daarom doorwerking naar het totale mariene ecosysteem niet uit.**

De plaatjes van overvolle stranden heeft iedereen voor ogen. We volgen de gezondheidsadviezen en beschermen ons tegen de negatieve invloeden van de zon met grote hoeveelheden zonnebrandcrème. Om de effectiviteit van deze crèmes te verhogen, worden onder andere nanodeeltjes van titaniumoxide en zinkoxide aan de crèmes toegevoegd. Bij het zonnen en baden komt een deel van de nanodeeltjes vrij in het milieu. Eenmaal in het zeewater kunnen ze een effect hebben op het mariene ecosysteem. [Spaanse onderzoekers](#) rapporteerden onlangs dat nanodeeltjes uit zonnebrandcrème, onder invloed van de zon, kunnen zorgen voor het vrijkomen van waterstofperoxide in het zeewater. Waterstofperoxide is een sterk oxiderende stof, een sterk bleekmiddel, dat het in de kustgebieden aanwezige fytoplankton kan aantasten. Fytoplankton is de verzamelnaam voor plantaardige organismen, zoals eencellige algen en kleine drijvende planten. De algen in de oceanen produceren 70% van de zuurstof in de atmosfeer. Zonder fytoplankton is daarom geen leven op aarde mogelijk. Bovendien staan de algen aan de basis van de voedselpiramide in de zee, waardoor uiteindelijk ook roofvissen, zeezoogdieren, zeevogels en visetende mensen aan hun voedsel komen.

De Spaanse onderzoekers hebben berekend dat op een gemiddelde zomerdag ongeveer 4 kg aan titaniumdioxidenanodeeltjes vrijkomt op een gemiddeld strand in de Middellandse zee. Deze hoeveelheid is volgens de wetenschappers ruim voldoende om te leiden tot waarneembare effecten op het fytoplankton, en daarmee op het gehele mariene ecosysteem in de Middellandse zee. *RIVM/KIR-overweging:* Het artikel maakt ons bewust dat populaire (grootschalige) toepassingen van nanodeeltjes een negatieve invloed kunnen hebben op specifieke ecosystemen. Zeker wanneer het gaat om directe lozingen in het milieu, dus zonder de tussenstap van een rioolwaterzuivering. De effecten van nanodeeltjes in zonnebrandcrèmes op ecosystemen in de Middellandse zee is hiervan een goed voorbeeld. Interessant is ook het indirecte werkingsmechanisme. Boosdoener is immers niet het titaniumdioxidenanodeeltje zelf, maar het waterstofperoxide dat vrijkomt door de nanodeeltjes.

## ‘Groeperen maakt risicobeoordeling nanomaterialen veel efficiënter’

**Van de meeste nanomaterialen bestaan zo veel varianten dat het ondoenlijk is om elke variant afzonderlijk te testen op risico's voor mens en milieu. Daarom denken wetenschappers na over manieren om nanomaterialen te groeperen. Monique Groenewold, coördinator van KIR-nano, is gevraagd om de balans op te maken na twee internationale bijeenkomsten over dit onderwerp.**

*Waarom is er nog geen geschikte testmethode voor de risicobeoordeling van nanomaterialen?*

‘Er is niet sprake van één testmethode, maar een batterij aan testmethoden, waarbij een deel zich richt op de fysisch-chemische karakterisering, een ander deel op de milieugevaren, en een derde deel op de gevaren voor de mens. Daarbij komen dan ook nog testen of modellen die zich richten op de blootstelling van mens en milieu. De combinatie van gevaar en blootstelling geeft zicht op risico's.’

*Waarom is dit zoveel moeilijker voor nanomaterialen?*

‘Nanomaterialen reageren anders dan gewone chemische stoffen waardoor de beschikbare testmethoden deels niet geschikt zijn. Daarnaast is er een grote variatie in nanomaterialen. Gewone chemische stoffen kennen al een grote variatie, voor nanomaterialen is de variatie nog groter. Van één nanomateriaal kunnen verschillende varianten bestaan die dezelfde chemische samenstelling hebben, maar afwijken in bijvoorbeeld deeltjesgrootte, coating, vorm en gedrag. Er bestaat zoveel variatie dat het ondoenlijk is om elke individueel nanomateriaal uitgebreid te testen. Een OESO-bijeenkomst in Washington en een wetenschappelijke ECHA-workshop in Helsinki gingen onlangs onder andere over de vraag hoe we met minder testen toch een goede risicobeoordeling kunnen doen.’

*Hoe kun je het aantal testen op een verantwoorde manier verminderen?*

‘Dat kan door nanomaterialen te groeperen. Kennis van vergelijkbare materialen stelt je in staat om tot een gerichte teststrategie te komen. Je hoeft dan niet alle varianten van een nanomateriaal aan een volledig testprogramma te onderwerpen; je weet beter hoe en op welke deelgebieden je elke variant moet testen. Groeperen maakt het bovendien mogelijk om in plaats van een test de gegevens van een vergelijkbaar materiaal te gebruiken voor risicobeoordeling. Dit staat bekend als de ‘read-across’-aanpak en is al ingeburgerd in de risicobeoordeling van gewone chemische stoffen.’

*Kun je een voorbeeld geven?*

‘Stel, je hebt twintig varianten van nanomateriaal A die alleen van elkaar verschillen in gemiddelde deeltjesgrootte. Alle andere eigenschappen zijn hetzelfde. Van deze twintig varianten test je eerst alleen de kleinste en grootste variant. Als deze twee varianten dezelfde effecten op bijvoorbeeld het afweersysteem laten zien, kun je die effecten ook veronderstellen bij de achttien tussenliggende varianten. Dat betekent dat je slechts een paar varianten hoeft te testen. Dat is veel efficiënter. Bedrijven besparen tijd en kosten, die ze liever investeren in technologische ontwikkelingen. En er zijn ook minder proefdieren nodig.’

*Wat is er nodig om te kunnen groeperen?*

‘Internationale wetenschappers op het gebied van risicobeoordeling zijn het er meer dan ooit over eens: voor een efficiënte en betrouwbare teststrategie moeten we eerst inzicht hebben in de relatie tussen de fysisch-chemische eigenschappen van nanomaterialen, het gedrag van nanomaterialen in het menselijk lichaam en het milieu, en het eindpunt: het uiteindelijke schadelijke effect. Alleen met deze inzichten is het mogelijk om informatie van andere stoffen te gebruiken en om eenvoudige tests te ontwikkelen die het gedrag van nanomaterialen in mens en milieu voorspellen.’

*Zijn die inzichten er nog niet?*

‘Er zijn nog heel veel blinde vlekken. Onderzoeken naar schadelijke effecten van nanomaterialen zijn vaak versnipperd en niet altijd even bruikbaar voor risicobeoordeling.’

*Welke stappen zijn nu nodig?*

‘Op korte termijn is het belangrijk om internationaal krachten te bundelen en gericht informatie te verzamelen. Op die manier vergroten we het inzicht in de relatie tussen fysisch-chemische eigenschappen, gedrag en de effecten waarvan we weten dat ze een rol spelen bij nanomaterialen. Voorbeelden daarvan zijn oplosbaarheid, stabiliteit, stapeling, kankerverwekkende eigenschappen, ontstekingsreacties en milieueffecten.’

*Meer onderzoek dus?*

‘Wat mij betreft zijn er twee sporen nodig. Ten eerste is het van belang om internationaal overeenstemming te bereiken over de vraag welke chemische eigenschappen van nanomaterialen essentieel zijn om schadelijke effecten te voorspellen en hoe deze het beste onderzocht moeten worden. Een teststrategie dus. Daarin moet alle huidige informatie over de relaties tussen fysisch-chemische eigenschappen, gedrag en schadelijke effecten worden gebundeld, waar nodig en relevant aangevuld met informatie over gewone chemische stoffen. Die informatie is voor een klein deel te vinden in vakliteratuur en EU-programma's en zou beschikbaar kunnen worden gemaakt met een relationele database zodat gemakkelijker verbanden gelegd kunnen worden tussen chemische eigenschappen, gedrag en eindpunten.’

*En het tweede spoor?*

‘Voor de relevante eindpunten kunnen testen ontwikkeld of aangepast worden, waarbij uiteraard wordt gekeken naar bestaande testen. Als we nieuwe gegevens genereren en deze resultaten toevoegen aan de relationele database, ontstaat een robuust inzicht in de relaties tussen fysisch-chemische eigenschappen, gedrag en eindpunten waarmee we steeds gericht en intelligenter kunnen testen. Het wordt dan bijvoorbeeld mogelijk om het schadelijke effect te voorspellen door een screenende test uit te voeren. Deze aanpak biedt op den duur ook mogelijkheden voor voorspellingen op basis van read-across.’

*Is er al beweging op beide sporen?*

‘Ja, er zijn verschillende initiatieven. Op het eerste spoor bijvoorbeeld het Europese project NANoREG, dat bedoeld is om tot valide testen te komen voor onderbouwing van regelgeving en het testen van nanomaterialen. Binnen dit project wordt onder andere gewerkt aan een relationele database. Op het tweede spoor is bijvoorbeeld het EU-programma MARINA actief. Binnen MARINA wordt op dit moment een teststrategie voor nanomaterialen ontwikkeld waarin groeperen een rol speelt. Hierbij wordt ook nadrukkelijk gebruik gemaakt van hetgeen we al weten over het groeperen van gewone chemische stoffen. Op het gebied van het genereren van nieuwe gegevens en het ontwikkelen van voorspellende systemen voor nanomaterialen zou nog meer moeten gebeuren.’

*Is de urgentie inmiddels voldoende doorgedrongen tot de nanowereld?*

‘Tijdens de OESO-bijeenkomst over groepering waren deskundigen uit zo'n veertig landen aanwezig. Er was ook veel belangstelling voor de wetenschappelijke internationale ECHA-workshop over risicobeoordeling en regulering rond nanomaterialen. Dus ja, het gevoel van urgentie neemt toe. Dat is ook hard nodig. Ik merk dat vooral beleidsmakers die zich bezighouden met het managen van risico's, ongeduldig worden. Er moet nu echt iets gebeuren.’

## Leidt blootstelling aan nanomaterialen tot hormoonverstoring?

**Recente studies laten zien dat blootstelling aan nanomaterialen de activiteit van het hormoonstelsel kan veranderen. De huidige kennis laat eenduidige conclusies niet toe. Onduidelijk is nog of het deeltjeskarakter van de nanomaterialen of de chemische stoffeigenschaften de oorzaak is van de waargenomen effecten.**

Al in 2002 constateerde de [World Health Organisation \(WHO\)](#) een toenemende zorg over een groep van stoffen die de normale werking van het hormoonstelsel in mens en dier kan beïnvloeden. De WHO definieerde deze hormoonverstorende stoffen (endocrine disrupting compounds – EDCs) als lichaamsvreemde stoffen die de functie(s) van het hormoonstelsel veranderen en vervolgens nadelige gezondheidseffecten veroorzaken in een intact organisme, of diens nageslacht of (sub)populaties. Mogelijke effecten in de mens kunnen variëren van onvruchtbaarheid tot verhoogde kans op diabetes, borst- en prostaatkanker of obesitas. In het milieu zijn ook veranderingen van geslachtsverhoudingen bij vissen en geleedpotigen waargenomen, met afname van populaties tot gevolg.

De WHO geeft ook aan dat een systematische evaluatie noodzakelijk is om tot een eenduidige conclusie over hormoonverstorende potentie te komen. Hierbij zijn drie aspecten van belang: een nadelig effect, het werkingsmechanisme, en een causaal verband tussen het nadelige effect en het werkingsmechanisme.

Een relatief nieuw onderzoeksterrein op dit gebied is het onderzoek naar hormoonverstorende werking van nanomaterialen. Op dit gebied verschenen recent een aantal overzichtsartikelen. In 2013 publiceerden [Italiaanse onderzoekers](#) een overzicht van de beschikbare data om grip te krijgen op de potentiële hormoonverstoring van nanomaterialen en op de onderliggende werkingsmechanismen. Een recenter overzichtsartikel van [Amerikaanse onderzoekers](#) toont aan dat de fysisch-chemische eigenschappen van nanomaterialen kunnen leiden tot hormoonverstorende effecten op de voortplanting van zoogdieren. Het gaat daarbij om veranderingen in hormoonspiegels in bloedplasma, activiteit van betrokken genen en aantallen spermatozoa. De auteurs identificeren tevens de kennislacunes waarvoor nader onderzoek nodig is. Voor het voortplantingsonderzoek bij zoogdieren is meer aandacht nodig voor kinetiek, langetermijneffecten en sub-cellulaire functies.

De huidige data suggereren dat verschillende soorten nanodeeltjes de activiteit van het hormoonstelsel kunnen veranderen. Voorzichtigheid is echter geboden, omdat de informatie over de interactie van nanomaterialen met het hormoonstelsel nog beperkt is.

RIVM/KIR-overweging: De risico's van zowel hormoonverstorende stoffen als van nanomaterialen staan momenteel volop in de belangstelling. [Op initiatief van Denemarken hebben acht milieuministers \(Denemarken, Zweden, Frankrijk, België, Nederland, Duitsland, Noorwegen en Oostenrijk\) de nieuwe Europese milieuminister Karmenu Vella om een verbetering van de Europese chemicaliënwetgeving gevraagd.](#) Dit onder meer voor het veilig gebruik van nanomaterialen en een vermindering van blootstelling aan hormoonverstorende stoffen. In dit licht is het niet verwonderlijk dat onderzoekers ook de potentiële hormoonverstorende risico's van nanomaterialen onder de aandacht brengen. De Amerikaanse onderzoekers richten zich vooral op het analyseren van werkingsmechanismen, terwijl de Italiaanse onderzoekers meer systematisch naar een causaal verband tussen nadelig effect en het werkingsmechanisme zoeken. Niettemin gaan beide artikelen niet in op een vergelijking van de nanomaterialen met niet-nanomaterialen. Hierdoor is het onmogelijk om een duidelijk onderscheid te maken tussen effecten als gevolg van het deeltjeskarakter van nanomaterialen en effecten door de chemische (stof)eigenschappen. Dit is des te opmerkelijker, omdat voor zilver bijvoorbeeld wel wordt geconcludeerd dat vrijkomende zilverionen een (mogelijke) rol bij de gevonden effecten van nanozilver spelen. In de ogen van het RIVM lijkt het dan ook belangrijker om een gestructureerde vergelijking tussen chemische eigenschappen en deeltjeseigenschappen te maken. Op die manier zijn ook gegevens van niet-nanomaterialen bruikbaar bij de beoordeling van de hormoonverstorende eigenschappen van nanomaterialen. Dit leidt tot een beter gebruik van alle beschikbare data en mogelijk tot een (uiteindelijke) vermindering van testen. Deze invalshoek is tot op heden nog niet gevolgd.

## Ophoping nanodeeltjes titaniumdioxide in het lichaam

**Titaniumdioxidedeeltjes worden veelvuldig gebruikt in voeding als witte kleurstof (additief E171). Circa 10% van die titaniumdioxidedeeltjes is kleiner dan 100 nanometer, en het materiaal valt dus niet onder de definitie van een nanomateriaal. Slechts een kleine fractie hiervan wordt opgenomen in de darmen, waarna de deeltjes zich verplaatsen naar andere organen. Vervolgens verdwijnen ze echter heel langzaam uit het lichaam waardoor toch geleidelijk ophoping van titaniumdioxide in het lichaam kan plaatsvinden.**

Het is belangrijk om meer inzicht te krijgen in het gedrag van titaniumdioxide nanodeeltjes in het lichaam na inname via de voeding. In een Europees onderzoek<sup>2</sup> werden ratten oraal en intraveneus blootgesteld aan verschillende soorten titaniumdioxide deeltjes. Deze deeltjes waren gekozen op basis van verschil in grootte, kristalvorm en waterafstotendheid van het oppervlak. Vervolgens zijn op meerdere tijdstippen na blootstelling de concentraties titanium bepaald in organen (lever, milt, nier, longen, hart, hersenen, zwezerik en voortplantingsorganen).

[De resultaten](#) laten zien dat de darmen titaniumdioxide opnemen, maar de hoeveelheid is zeer gering, ongeveer 0,02%. Het grootste gedeelte wordt direct uitgescheiden via de ontlasting. Vanwege deze kleine hoeveelheden is het lastig om titanium, na kortdurende blootstelling, in de organen te meten. Door deze technische beperking is ook gekeken naar het lot van de nanodeeltjes in het lichaam na inspuiten in de bloedbaan. Bij deze manier van toedienen komen alle deeltjes in het lichaam en is de hoeveelheid makkelijker te meten. De grootste hoeveelheid blijkt naar de lever te gaan. Herhaalde blootstelling gedurende 5 dagen resulteerde in meer titanium in organen dan na een enkelvoudige blootstelling. Negentig dagen na het inspuiten was de titaniumconcentratie in de organen slechts deels verlaagd: meer dan 74% was nog steeds aanwezig in de organen. Dit geeft aan dat het titanium niet snel uit het lichaam verdwijnt. De resultaten laten kleine verschillen zien in gedrag tussen de soorten titaniumdeeltjes onderling. Deze verschillen konden niet duidelijk worden gerelateerd aan primaire grootte of oppervlakte-eigenschappen van de deeltjes. Wel lijkt er een verband te zijn tussen de hoeveelheid titaniumdioxide in de organen en de kristalvorm van de deeltjes.

***RIVM/KIR-overweging:*** Deze studie suggereert dat langdurige blootstelling aan nanomaterialen kan leiden tot een ophoping van de deeltjes in organen. Door de beperkte opname in de darmen draagt slechts een kleine fractie van het ingeslikte titaniumdioxide bij aan de ophoping. In deze studie is niet onderzocht of dit tot schadelijke effecten leidt. Van titaniumdioxide is bekend dat het na inademing nadelige effecten in de longen kan hebben. Voor gebruik in huidproducten wordt een titaniumdioxide concentratie van 25% in een product veilig geacht (zie elders in deze signaleringsbrief). Het RIVM werkt momenteel aan de risicobeoordeling van titaniumdioxidenanodeeltjes in voeding. Kennis over de opname van deze deeltjes, de verdeling over het lichaam (doelorganen), en het verdwijnen uit de verschillende organen is belangrijk om deze beoordeling uit te voeren. Niet elk consumentenproduct bevat dezelfde soorten nanodeeltjes. Om die reden is het ook belangrijk om het gedrag van de verschillende vormen titaniumdioxide te bepalen.

---

<sup>2</sup> Dit onderzoek is uitgevoerd door het RIVM in het kader van het EU-project Nanogenotox, samen met het NRCWE (National Research Centre for the Working Environment, Denemarken), Philips Innovation Services (Nederland) en ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Frankrijk). Het ministerie van IenM heeft dit EU-project medegefinancierd.



## Verantwoorde ontwikkeling van producten met nanomaterialen

**De eigenschappen van nanodeeltjes kunnen veranderen bij de verwerking in producten, dus ook de veiligheid. Een verantwoorde ontwikkeling van producten met nanomaterialen staat centraal in een aantal Europese projecten. Bedrijfsleven, overheid én consument zijn gebaat bij vroegtijdige duidelijkheid over de veiligheid van nanoprodukten.**

Het project [NANOFORCE](#) is een samenwerking van verschillende nationale en regionale chemische brancheverenigingen en onderzoekscentra uit centraal Europa. NANOFORCE richt zich op het integreren van wetenschappelijke kennis over nanotechnologie in het bedrijfsleven. Binnen dit project is het '[Book of Recommendations](#)' gepubliceerd met diverse aanbevelingen richting de Europese Commissie. Een van de belangrijkste boodschappen is dat de vereiste toxiciteitsstudies zich op dit moment vooral focussen op de deeltjes, terwijl een productbenadering meer wenselijk is. Binnen het Europese 7<sup>e</sup>-kaderproject [GUIDEnano](#) is ook gekozen voor deze productbenadering. Onderzoekers ontwikkelen in dit project een instrument om de risico's van consumentenproducten met nanomaterialen te beoordelen. Een producent kan zo bepalen of het vanuit het oogpunt van consumentenveiligheid haalbaar is om zijn product op de markt te brengen. Ook kan hij keuzes maken om de veiligheid in het productieproces te bevorderen. Hierin staat de levenscyclus van het nanomateriaal, en dus ook het nanomateriaal zoals verwerkt in het product, centraal. Binnen het Nederlandse onderzoeksprogramma NanoNextNL, een consortium van meer dan 100 bedrijven, universiteiten, kennisinstituten en universitaire medische centra, staat het verantwoord ontwikkelen van producten met nanomaterialen centraal. Dit consortium wil zowel het academische als industriële onderzoek naar micro- en nanotechnologie versterken, resulterend in duurzame kennis van beide technologieën. Daarbij wil het consortium een voortrekker zijn in de ontwikkeling van veilige, innovatieve producten.

De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) biedt ook hulp voor een verantwoorde ontwikkeling van nanotechnologieproducten. De FDA gaf in juni 2014 [drie definitieve richtsnoeren](#) en een [ontwerprichtsnoer](#) uit om de industrie meer helderheid te geven over het gebruik van nanotechnologie in FDA-gereguleerde producten. De richtsnoeren moedigen fabrikanten aan om de FDA te raadplegen nog vóór het op de markt brengen van hun producten. Vroegtijdig contact met de FDA, dus aan het begin van het productontwikkelingsproces, bevordert wederzijds begrip over specifieke wetenschappelijke en regelgevende kwesties die relevant zijn voor het nanotechnologieproduct. Ook bij de beantwoording van vragen over veiligheid, effectiviteit, gevolgen voor de volksgezondheid en/of de status van de regelgeving van het product, is laagdrempelig en snel contact met FDA van groot belang.

***RIVM/KIR-overweging:*** Het RIVM ondersteunt de productbenadering zoals NANOFORCE aanbeveelt aan de Europese Commissie. Om deze reden werkt het RIVM ook actief mee aan het GUIDEnano-project dat een vergelijkbare benadering kiest. In het onderzoeksprogramma NanoNextNL probeert het RIVM vorm te geven aan veilig innoveren, onder meer door bewustwording te creëren en samenwerkingen te initiëren.

De FDA-publicaties sluiten goed aan bij de uitgangspunten van bovengenoemde projecten. De richtsnoeren bieden de industrie meer duidelijkheid over standpunten en inzichten op het gebied van producten met nanomaterialen. Ook de nadrukkelijke uitnodiging aan de industrie om vroeg in de ontwikkelfase de FDA te consulteren is een belangrijke stap. De FDA-voorstellen kunnen als voorbeeld dienen voor andere landen. Het RIVM beveelt aan om na te gaan in hoeverre onderdelen van deze aanpak ook voor de EU tot meerwaarde kunnen zijn.