



## **KIR-nano Signaleringsbrief Jaargang 10, Nummer 2 / juli 2019**

### **Inhoudsopgave**

Algemeen .....	2
Een nieuwe benadering voor veilige innovaties van nanomaterialen: Safe Innovation Approach .....	2
Discussies en belangen bij de gevaarsindeling van titaniumdioxide.....	4
Consument en Voeding.....	7
Frankrijk laat voedseladditief E171 (titaniumdioxide) niet meer toe.....	7
Nieuwe methode voor genetisch modificatie van planten met koolstof nanobuisjes.....	10
Nanodeeltjes van zinkoxide dringen niet door de huid na smeren van zonnebrandcrème .....	12
Gezondheid.....	14
Nanodeeltjes van invloed op het microbioom .....	14
Medische toepassingen.....	16
Te weinig gestandaardiseerde testmethoden voor nanogeneesmiddelen beschikbaar .....	16
Nieuwe klasse nanogeneesmiddelen toegelaten in Europa en de VS .....	18
Milieu .....	20
Nanovorm soms toxischer dan reguliere bestrijdingsmiddelen .....	20



### **Een nieuwe benadering voor veilige innovaties van nanomaterialen: Safe Innovation Approach**

**Om veilige innovatie van nanomaterialen te faciliteren is een nieuwe benadering ontwikkeld die bedrijven en regelgevers ondersteunt. Veilige materialen, producten en processen zijn een voorwaarde voor een circulaire economie en een veilige leefomgeving. Hierbij is aandacht voor veiligheid vanaf de eerste fase van een innovatie gewenst. De 'Safe Innovation Approach' (SIA) en de bijbehorende ontwikkelde instrumenten kunnen daarbij zeer behulpzaam zijn.**

De *Safe Innovation Approach (SIA)* is door het Europese Horizon2020-project NanoReg2 ontwikkeld en getest. SIA combineert de concepten *Safe by Design* en *Regulatory Preparedness* om zowel industrie, ontwikkelaars en regelgevers te faciliteren om op een efficiënte manier veilige innovaties te ontwikkelen.

*Safe by Design (SbD)* heeft als doel om naast een goede functionaliteit de gezondheids- en milieurisico's te minimaliseren door risico's in een vroege fase van het innovatieproces te adresseren. Het doel van *Regulatory Preparedness (RP)* is dat regelgevers zich tijdig voorbereiden hoe om te gaan met innovaties in nanotechnologie.

Om meer bekendheid aan SIA te geven en de methodiek te implementeren zijn er [flyers](#), [presentaties](#) en opleidingen opgezet. Ook zijn er [workshops](#) en webinars georganiseerd voor potentiële gebruikers. Daarnaast is er een [SIA video](#) gemaakt, waarin op een eenvoudige en beknopte manier uitgelegd wordt wat het inhoudt.

Om implementatie van SbD en RP te ondersteunen, zijn in de [SIA Toolbox](#) beschikbare instrumenten op een rij gezet. Voor bedrijven is een [SbD implementatieplatform](#) opgezet waarin naast deze instrumenten ook ondersteuning wordt geboden op het gebied van risicomanagement en SbD. Daarnaast bevat de [NanoReg2 database](#) waardevolle gegevens over nanomaterialen (o.a. karakterisering, toxiciteit), waarmee ontwerpkeuzes in SbD kunnen worden onderbouwd.

Instrumenten om de dialoog tussen verschillende stakeholders te bevorderen over nieuwe technologieën en kennis te delen tussen industrie, onderzoeksinstituten (innovators) en regelgevers zijn nog in ontwikkeling.

*RIVM/KIR overweging:*

In een [brief](#) aan de Tweede Kamer wordt vermeld dat materialen, producten en processen vanaf het begin af aan veilig moeten zijn. De Safe Innovation Approach en de bijbehorende ontwikkelde instrumenten ondersteunen bedrijven, ontwikkelaars en regelgevers hierbij.

Een belangrijke stap om tot een goede implementatie van SIA te komen, is het structureel vorm geven van de dialoog tussen verschillende betrokken stakeholders van een innovatieproces. Hiervoor moeten instrumenten nog verder worden ontwikkeld en voorzien van concrete handreikingen voor bedrijven en overheden. Via de signaleringsbrief zullen we u op de hoogte houden van deze ontwikkelingen.

## Discussies en belangen bij de gevaarsindeling van titaniumdioxide

**De voorgestelde gevaarsindeling van titaniumdioxide is voer voor discussies. De economische belangen zijn groot en lijken nadrukkelijk mee te spelen in de uiteindelijke beslissing. De wetgeving schrijft echter voor dat de gevaarsindeling alleen gebaseerd mag zijn op eigenschappen van de stof zelf.**

In 2017 gaf het RAC<sup>1</sup> het advies om titaniumdioxide (TiO<sub>2</sub>) als [verdacht carcinogeen \(categorie 2\) bij inhalatie](#) op te nemen in de lijst van gevaarlijke stoffen onder CLP<sup>2</sup>. Deze gevaarsindeling zou moeten gelden voor alle vormen van TiO<sub>2</sub>, zonder verschil te maken tussen de precieze kristalvorm of de deeltjesgrootte. De Commissie dient uiteindelijk te beslissen over opname in de lijst, maar heeft deze beslissing al een paar keer uitgesteld. Daarbij spelen twee belangrijke discussies.

De eerste discussie gaat over de vraag of een gevaarsindeling voor de stof TiO<sub>2</sub> wel terecht is. Het gevonden schadelijke effect zou niet alleen voor TiO<sub>2</sub> gelden, maar algemeen voor deeltjes. Dit zou betekenen dat alle deeltjes die net als TiO<sub>2</sub> slecht afbreekbaar in het lichaam zijn als zodanig geclassificeerd zouden moeten worden. Een tweede discussie wijst erop dat de indeling alleen voor de poedervorm van TiO<sub>2</sub> zou moeten gelden. Voor andere vormen zou de kans op inademen geen rol spelen. Volgens deze tweede discussie zou de gevaarsindeling dan bijvoorbeeld niet gelden voor verf. Hiervoor moet dan een [uitzondering](#) in de CLP-Verordening worden opgenomen.

Een grote groep ngo's<sup>3</sup> schrijft in een [open brief](#) dat zij het oneens zijn met een dergelijke uitzondering, omdat hiervoor alleen socio-economische motieven een rol lijken te spelen. Deze motieven zouden geen rol mogen spelen bij een besluit over gevaarseigenschappen van een stof.

TiO<sub>2</sub> wordt vaak gebruikt als witte kleurstof in veel verschillende producten (o.a. verven, huishoudelijke producten, cosmetica, voedselsadditief). Er

---

<sup>1</sup> Het Europese Risicobeoordelingscomité ([RAC, Risk Assessment Committee](#)) beoordeelt voorstellen van Europese lidstaten en fabrikanten, importeurs of downstreamgebruikers voor een geharmoniseerde indeling en etikettering (CLH) van een stof. Het RAC stelt een advies op voor een geharmoniseerde gevaarsindeling. De Europese Commissie neemt uiteindelijk een besluit over het opnemen van de gevaarsindeling van een stof in Bijlage VI van de [CLP-Verordening](#). Deze Bijlage VI geeft de lijst van geharmoniseerde indelingen en etiketteringen van stoffen.

<sup>2</sup> In de Europese Unie is 'gevaarsindeling, etikettering en verpakking' (CLP – Classification, Labelling and Packaging) voor ongeveer 4000 stoffen verplicht. Een lijst van deze stoffen staat in Bijlage VI van de [CLP-Verordening](#). In de CLP-wetgeving zijn ook [eisen](#) opgenomen over het bepalen van gevaren en hoe gevaarsinformatie moet worden verspreid. De eisen voor de gevaarsindeling in CLP zijn gebaseerd op het wereldwijd geharmoniseerde systeem van de Verenigde Naties.

<sup>3</sup> Niet-gouvernementele organisaties (ngo's) komen op voor de belangen van groepen die niet vertegenwoordigd worden door industrie of lidstaten, o.a. milieuorganisaties, consumentenorganisaties, en vakbonden.

spelen dus grote economische belangen en verschillende groepen lobbyen tegen de gevaarsindeling.

Onder andere de Duitse bouwlobby, en verschillende Europese fabrikanten van TiO<sub>2</sub>, verenigd in de Titanium Dioxide Manufacturers Association (TDMA), laten zich horen. De TDMA geeft aan dat de gevaarsindeling van TiO<sub>2</sub> leidt tot 10-15% afname van de vraag naar TiO<sub>2</sub>. Gevolgen hiervan zouden zijn het sluiten van productiefaciliteiten, verlies van banen en honderden miljoenen aan economische schade. Ook van buiten Europa worden de economische gevolgen genoemd. In een brief aan de Wereldhandelsorganisatie (WTO) wijzen de VS op een verstoring van miljarden aan handel tussen de VS en de EU. Om deze reden vragen de VS aan de EU om de gevaarsindeling van TiO<sub>2</sub> uit te stellen.

Maar ook uit andere hoeken blijken er hindernissen voor de gevaarsindeling van TiO<sub>2</sub>. De gevaarsindeling kan gevolgen hebben voor andere wetgeving, bijvoorbeeld voor afvalverwerking. Volgens de voorgestelde gevaarsindeling is de manier waarop TiO<sub>2</sub>-bevattend afval behandeld moet worden niet duidelijk. De Europese Commissie doet daarom voorstellen om de technische regels voor indeling van afvalstoffen aan te passen. Zo kan duidelijk gemaakt worden of en hoe TiO<sub>2</sub>-bevattend afval als gevaarlijk moet worden ingedeeld. De voorgestelde gevaarsindeling heeft geen invloed op de verplichte bescherming van werknemers. Alleen bij een gevaarsindeling categorie 1A of 1B moet een werkgever volgens de Arbowet voorkomen dat werknemers met de stof te maken hebben.

RIVM/KIR-overweging: De gevaarsindeling van een stof of mengsel in CLP gaat uit van de schadelijke eigenschappen. De kans op contact, risico-overwegingen en economische redenen zou geen rol mogen spelen. Voor TiO<sub>2</sub> wordt nu voorgesteld om toch ook de kans op contact mee te wegen. Het voorstel om de gevaarsindeling alleen voor fijn poeder te laten gelden is daarmee niet alleen gebaseerd op eigenschappen van de stof zelf, maar vooral ook op economische redenen.

Verschil tussen bijvoorbeeld poeders en vloeistoffen is in de praktijk lastig aan te geven. Het voorbeeld van verf lijkt daarbij ongelukkig gekozen. In verf kan een hoge concentratie aan TiO<sub>2</sub> zitten. Omdat verf een vloeistof is, zou – als alleen de poedervorm wordt geclassificeerd – etikettering niet nodig zijn. Toch zou het gebruik van verf kunnen leiden tot inhalatie van een poedervorm. Bijvoorbeeld bij het schuren van een (opgedroogde) verflaag.

De gevaarsindeling kan gevolgen hebben voor afval met een bepaalde concentratie TiO<sub>2</sub>. De Europese Commissie heeft een conceptnotitie gemaakt waarin de precieze gevolgen staan. Een probleem is dat het lastig is om een gevaarsindeling alleen voor poeders toe te passen in afvalverwerking. Afval met TiO<sub>2</sub> kan in allerlei vormen (poedervorm, als vaste stof, en als vloeistof) voorkomen. De discussie over deze conceptnotitie loopt nog.

Naast de blootstellingsroute van inademen, ligt  $\text{TiO}_2$  ook voor andere blootstellingsroutes onder vuur. Frankrijk heeft besloten om de toelating van het voedseladditief E171 ( $\text{TiO}_2$ ) tijdelijk op te schorten en meer duidelijkheid te verkrijgen over gevaren en risico's van  $\text{TiO}_2$  na opname via voedsel (zie **“Frankrijk laat voedseladditief E171 (titaniumdioxide) niet meer toe”** in deze Signaleringsbrief).

In veel van deze discussies spelen de economische belangen bewust of onbewust mee. Zoals is vastgesteld in de CLP Verordening zouden deze niet leidend mogen zijn in de uiteindelijke vaststelling van de CLP-classificatie van een stof. Bovenstaand krachtenveld laat echter zien dat een definitieve beslissing lastig zal zijn. RIVM blijft deze discussie volgen.



### **Frankrijk laat voedseladditief E171 (titaniumdioxide) niet meer toe**

**Frankrijk heeft het gebruik van voedseladditief E171 (titaniumdioxide) tijdelijk gestopt. Dit doet de regering op basis van een gepubliceerde opinie van ANSES. EFSA concludeert daarentegen dat er onvoldoende reden is om de eerder getrokken conclusies over de veiligheid van E171 aan te passen. Het Franse besluit geeft reden tot discussies.**

Frankrijk heeft de toelating van het voedseladditief E171, dat een deel nanodeeltjes bevat, tijdelijk gestopt. Dit levert veel discussies op tussen Frankrijk, het Europese voedselveiligheidsagentschap EFSA, de Europese Commissie en de andere landen binnen de EU. Ook roept het Franse besluit vragen op hoe Europese landen om moeten gaan met het verschil in toelating van deze witte kleurstof. Het RIVM hoopt dat op korte termijn meer wetenschappelijk informatie vrij komt, zodat er beter een conclusie getrokken kan worden over de mogelijke gezondheidsrisico's van E171.

De Franse regering schort per 1 januari 2020 de [toelating](#) van het voedseladditief E171 (titaniumdioxide) voor één jaar op. Dit besluit is genomen na een [opinie van ANSES](#). ANSES is de Franse overheidsorganisatie voor voedsel, milieu, gezondheid en veiligheid op het werk.

ANSES beveelt aan om de blootstelling aan deze witte kleurstof met een deel nanodeeltjes, te beperken, totdat meer duidelijk is over de gevaren en risico's van E171. Frankrijk heeft de Europese Commissie (EC) volgens een Europees proces ingelicht over deze nationale maatregel. Daarna heeft de EC aan EFSA wetenschappelijke en technische hulp gevraagd over de opinie van ANSES.

ANSES heeft 25 nieuwe wetenschappelijke artikelen over titaniumdioxide kritisch beoordeeld. ANSES trekt de conclusie dat geen van de nieuwe studies stevig genoeg is om het ontstaan van tumoren door opname van E171 via de mond zeker vast te stellen of uit te sluiten. Het raadt daarom aan om orale *in vivo* studies te doen naar de mogelijke kankerverwekkendheid van E171.

De reactie van EFSA is beschreven in een [verklaring](#) uit mei 2019. Volgens EFSA zijn in de opinie van ANSES geen belangrijke nieuwe resultaten gevonden die tot heroverweging van eerder gemaakte conclusies van EFSA leiden. EFSA geeft aan met E171 bezig te zijn. Zo beoordeelt de organisatie op dit moment informatie over de fysisch-chemische eigenschappen van

E171. EFSA kijkt naar verschillen tussen verschillende vormen van E171, met gegevens die vorig jaar door de industrie zijn aangeleverd.

Daarnaast worden op zijn laatst in 2020 ook de resultaten verwacht van een uitgebreide voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteitsstudie die de industrie gevraagd is te leveren. Hierin wordt ook onderzocht of voorstadia van darmkanker in de dieren te zien zijn. Door deze ontwikkelingen is er verdere discussie tussen ANSES, EFSA, de EC en de lidstaten.

Eerder gemaakte conclusies van EFSA zijn uitgelegd in de [herevaluatie van het voedseladditief E171](#) in 2016. Hierna bracht EFSA in 2018 op verzoek van de EC een [opinie](#) uit over vier nieuwe wetenschappelijke studies. EFSA concludeerde dat het huidige gebruik van E171 geen zorg over kankerverwekkende eigenschappen oproept. Om een gezondheidkundige grenswaarde af te leiden heeft EFSA aangegeven een voortplantings- en ontwikkelingstoxiciteitsstudie nodig te hebben. Het gaat dan om een zogenaamde 'aanvaardbare dagelijkse inname' of ADI.

De titanium-producerende industrie voert deze studie uit. Samen met andere studies wordt dit op zijn laatst in 2020 opgeleverd. Bij de vier studies waar EFSA in 2018 naar heeft gekeken zat een [Franse studie](#). Hierin wordt het gebruik van E171 in voedsel verbonden aan voorstadia van darmkanker die na verloop van tijd zouden kunnen leiden tot darmkanker. Ook zou E171 de groei van darmtumoren die al ontstaan zijn stimuleren.

Door onzekerheden in de technische uitvoering van de studies geven de resultaten uit deze en andere studies volgens EFSA niet voldoende reden om de beoordeling van E171 van 2016 te opnieuw te openen.

*RIVM/KIR-overweging:* De onzekerheid over de mogelijke risico's die ANSES noemt als reden voor het verbieden van het voedseladditief E171 ziet EFSA voor een deel ook. Frankrijk schort vanuit de huidige signalen en onzekerheid de toelating E171 [uit voorzorg](#) tijdelijk op. EFSA trekt juist de conclusie dat er onvoldoende reden is om de eerder gemaakte conclusies over de veiligheid van E171 te herroepen.

EFSA geeft aan dat er verschillende acties voor E171 lopen en dat het voedseladditief weer opnieuw wordt beoordeeld als de nieuwe informatie daar reden toe geeft. Het advies van ANSES om verder *in vivo* onderzoek te doen naar de kankerverwekkende eigenschappen van E171 wordt samen met de nieuwe informatie van de lopende acties overwogen.

Het Franse besluit roept vragen op hoe om te gaan met het verschil in toelating van E171 tussen Europese lidstaten. Omdat het verbod op de kleurstof alleen in Frankrijk geldt, blijft het gebruik ervan in voedingsmiddelen in de andere Europese landen legaal. Een vraag is hoe deze situatie zich verhoudt tot afspraken over de Europese interne markt.



Daarnaast zit titaniumdioxide als witte kleurstof ook in andere producten zoals tandpasta (CI77891) en geneesmiddelen die ook (voor een deel) ingeslikt worden. Orale blootstelling is, afhankelijk van onder andere het geneesmiddelgebruik, waarschijnlijk niet verwaarloosbaar. Het is daarom opmerkelijk dat Frankrijk geen maatregelen neemt voor andere producten dan voedingsmiddelen die tot orale blootstelling kunnen leiden.

Het RIVM hoopt dat op korte termijn verdere wetenschappelijk informatie beschikbaar komt om tot een conclusie over eventuele gezondheidsrisico's van E171 te komen.

## **Nieuwe methode voor genetisch modificatie van planten met koolstof nanobuisjes**

**Met een nieuwe methode wordt DNA naar bladgroenkorrels van verschillende plantensoorten gebracht met behulp van koolstofnanobuisjes. Dit laat een nieuwe toepassing zien van koolstofnanobuisjes. De aanwezigheid van het ingebrachte DNA in de bladgroenkorrel is kort na toedienen vastgesteld. Risico's en andere ongewenste effecten zijn echter niet meegenomen.**

Onderzoekers [publiceerden kort geleden een nieuwe methode](#) om koolstofnanobuisjes te gebruiken om DNA naar bladgroenkorrels van verschillende plantensoorten te brengen. Dit is een makkelijke en goedkope manier om het genetische materiaal van een plant aan te passen. Normaal worden genetische aanpassingen gedaan door veranderingen aan te brengen in de celkern. In dit geval passen de onderzoekers het DNA in de bladgroenkorrel aan.

Voor het maken van veranderingen in het bladgroenkorrel-DNA zijn al manieren beschikbaar. Deze zijn weinig efficiënt en/of eisen gebruik van specialistische apparaten. Het aanpassen van bladgroenkorrel-DNA is een veilige manier van genetische modificatie. Bladgroenkorrel-DNA wordt via de vrouwelijke lijn doorgegeven en komt dus niet in stuifmeelcellen terecht. Dit maakt de kans op verspreiding van het aangepaste DNA kleiner. Aanpassing van het bladgroenkorrel-DNA is interessant voor gewasverbetering. Bijvoorbeeld voor het maken van eiwitten bedoeld voor toepassing in geneesmiddelen.

In het beschreven onderzoek is een enkelwandig koolstofnanobuisje gebruikt dat was omwikkeld in chitosan. Dit is een van nature voorkomende suiker. Door elektrostatische interactie hecht het negatief geladen DNA aan het positief geladen oppervlak van het koolstofnanobuisje met chitosan.

De beschreven techniek blijkt gemakkelijk toe te passen. De techniek is al op verschillende planten getest, bijvoorbeeld op rucola. Volgens de auteurs is het onwaarschijnlijk dat er nog koolstofnanobuisjes aanwezig zijn in het commercieel te gebruiken plantenmateriaal. Er zijn namelijk verschillende cycli van zaad tot gewas nodig voor de ontwikkeling van een commercieel gewas.

RIVM/KIR-overweging: Bovenstaand onderzoek laat een nieuw gebruik zien van koolstofnanobuisjes. Deze vorm van genetische modificatie valt onder GGO wetgeving. Hierbij gelden strenge voorwaarden voor het tegengaan van verspreiding van het aangepaste DNA naar andere organismen. Daarnaast is de aanwezigheid van koolstofnanobuisjes in uiteindelijk commercieel te gebruiken plantenmateriaal niet gewenst. Of dit echt niet zo is, zoals de auteurs van het artikel hypothetiseren, moet nog worden onderzocht. Ook is

niet duidelijk in hoeverre de koolstofnanobuisjes langer in de plantencel blijven zitten en andere, mogelijk ongewenste effecten aan de plant kunnen veroorzaken. In het onderzoek is alleen de aanwezigheid van het ingebrachte DNA in de bladgroenkorrel kort na toedienen vastgesteld.

Het onderzoek roept ook de vraag op of dit soort deeltjes goed worden opgenomen door menselijke cellen. En of dat een risico zou kunnen vormen voor mogelijk toekomstige werknemers die planten modificeren via deze methode.

In het onderzoek kon het ingebrachte DNA worden aangetoond doordat het codeerde voor een fluorescerend eiwit dat vervolgens in de bladeren zichtbaar kon worden gemaakt. Dit snelle en zichtbare effect is al vaker aantrekkelijk gebleken voor hobbyisten. De eenvoudige beschikbaarheid van deze nanodeeltjes en de eenvoudige werkwijze kan voor een hobbyist een aantrekkelijke manier zijn om zelf genetische modificatie toe te passen. Zoals ook gemeld in de [nieuwsbrief Moderne Biotechnologie](#), is het goed om dit in de gaten te blijven houden.

## **Nanodeeltjes van zinkoxide dringen niet door de huid na smeren van zonnebrandcrème**

**Nanodeeltjes van zinkoxide en titaniumdioxide worden in zonnebrandcrèmes gebruikt vanwege de hoge beschermingsfactor tegen uv-straling. Uit onderzoek met menselijke vrijwilligers blijkt dat zinkoxide nanodeeltjes uit zonnebrandcrème niet door de huid dringen. Het lijkt dus veilig voor gebruik.**

Nanodeeltjes van zinkoxide en titaniumdioxide worden in zonnebrandcrèmes gebruikt vanwege de hoge beschermingsfactor tegen uv-straling. En omdat ze geen witte waas op de huid achterlaten.

Uit proefdieronderzoek blijkt dat zinkoxide nanodeeltjes niet of nauwelijks door de huid dringen van de onderzochte dieren. Onlangs verscheen een [studie](#) die bevestigt dat deze deeltjes zeer waarschijnlijk ook niet door de menselijke huid worden opgenomen bij het gebruik van zonnebrandcrème.

Australische wetenschappers onderzochten bij vijf vrijwilligers de effecten van herhaalde blootstelling aan zonnebrandcrème met zinkoxide nanodeeltjes. De zonnebrandcrème werd ieder uur opgebracht op de binnenkant van de onderarm van de vrijwilligers, 6 uur per dag, 5 dagen achter elkaar.

Uit microscopische analyse van de bovenste huidlagen (tot ongeveer 15-20 micrometer diep) bleek dat de zinkoxide nanodeeltjes in de ruimtes tussen de cellen te vinden zijn, maar niet in de cellen zelf. De deeltjes bereikten de levende opperhuid (epidermis<sup>4</sup>) niet. Ook in een gelijktijdig experiment met huidbiopten vonden de onderzoekers na herhaalde blootstelling geen opname van nanodeeltjes in de levende epidermis. Wel werden zinkionen gevonden in de epidermis van de huidbiopten. Deze hadden geen toxische effecten op de cellen.

*RIVM/KIR-overweging:* Dit is één van de eerste onderzoeken met menselijke vrijwilligers die laat zien dat het gebruik van zinkoxide nanodeeltjes in zonnebrandcrème bij normaal intensief smeergedrag niet leidt tot opname van de nanodeeltjes door de menselijke huid. Dit is vanwege de eerdere resultaten bij proefdieren geen verrassende uitkomst. Wel zijn deze nieuwe resultaten van toegevoegde waarde voor de risicobeoordeling. In eerdere studies met menselijke vrijwilligers zijn de effecten van een éénmalige blootstelling onderzocht. Bij deze studie is een meer realistisch blootstellingsscenario met herhaalde blootstelling gebruikt.

Het gebruik van zinkoxide nanodeeltjes in zonnebrandcrème lijkt vanuit de nu beschikbare kennis veilig voor de mens bij normaal gebruik. Nanodeeltjes

---

<sup>4</sup> Epidermis: opperhuid, de bovenste cellagen van de huid. De epidermis bestaat uit levende huidcellen (keratinocyten) met daarboven een aantal cellagen van dode cellen, de hoornlaag.

met een andere chemische samenstelling, coating of grootte kunnen anders reageren dan de hier beschreven zinkoxide nanodeeltjes. Verder wordt het gebruik van nanodeeltjes in zonnebrandsprays nog altijd afgeraden, omdat de deeltjes dan kunnen worden ingeademd, wat mogelijk leidt tot effecten in de long.



## Nanodeeltjes van invloed op het microbioom

**Nieuw onderzoek kijkt naar de binding van nanodeeltjes aan het microbioom en de daaruit volgende gezondheidseffecten. Alle lichaamsbarrières tussen de omgeving en het individu hebben een microbioom. Via dit microbioom kunnen nanodeeltjes indirect zowel positieve als negatieve effecten op de gezondheid hebben.**

Het microbioom, ofwel de verzameling aan micro-organismen waarmee iemand samenleeft, krijgt steeds meer aandacht. Het gaat dan vooral om de bacteriën in het maagdarmstelsel. Het microbioom kan positief en negatief bijdragen aan de gezondheid van de 'gastheer'. Het microbioom wordt in verband gebracht met allerlei ziektebeelden, maar speelt ook een rol bij de vertering van voedsel. Recent onderzoek laat zien dat verschillende nanodeeltjes effecten hebben op bacteriestammen die in het maagdarmkanaal leven en dus op het microbioom. Zo kunnen nanodeeltjes indirect zowel positieve als negatieve effecten op de gezondheid hebben.

Dit blijkt uit een recent [onderzoek](#) waarin de binding tussen dertig verschillende nanodeeltjes en tien bacteriestammen die in het maagdarmkanaal leven in een laboratoriumsetting is onderzocht. Het gaat zowel om het effect van nanodeeltjes op "goede bacteriën" (de zogenaamde probiotische bacteriën), als op de "slechte bacteriën" (de ziekteverwekkende bacteriën).

De nanodeeltjes bleken, afhankelijk van het type nanodeeltje, in meer of mindere mate te kunnen binden aan bacteriën. Onder zure omstandigheden binden meer deeltjes aan bacteriën. Deze binding kan de interactie met het immuunsysteem veranderen. Aan de ene kant kan dat ontstekingsreacties veroorzaken. Waarschijnlijk doordat het geheel van nanodeeltjes en bacteriën op een andere manier door het immuunsysteem wordt herkend. Aan de andere kant kan de binding ook infecties verhinderen. Dit kan doordat de nanodeeltjes de activiteit van ziekteverwekkende bacteriën lijkt te verminderen.

Dat laatste werd aangetoond voor de ziekteverwekkende bacterie *Helicobacter pylori*, die verantwoordelijk is voor verschillende maagaandoeningen. De auteurs speculeren dat nanodeeltjes mogelijk kunnen helpen het microbioom gunstig te beïnvloeden. Zo zouden nanodeeltjes als probiotica kunnen worden ingezet om bij te dragen aan een betere gezondheid, aldus de auteurs.

RIVM/KIR-overweging: Onderzoek naar het verband tussen nanodeeltjes en het microbioom op gezondheidseffecten is redelijk nieuw. Het microbioom beperkt zich niet alleen tot de darm. Alle lichaamsbarrières tussen de omgeving en het individu hebben een microbioom. Nanodeeltjes kunnen invloed op het microbioom uitoefenen, ook op bijvoorbeeld het microbioom van de luchtwegen, zo blijkt uit een wetenschappelijk [literatuuroverzicht](#).

Voor de darm vormt het microbioom in de praktijk een ingewikkeld samenspel met alles wat via deze route het lichaam binnenkomt. Naast reactie met nanodeeltjes vindt ook interactie plaats met (andere) voedselbestanddelen en tussen de micro-organismen onderling. Het is dus de vraag welke interacties tussen nanodeeltjes en bacteriën een voorspellende waarde hebben voor de werkelijke situatie in het menselijk lichaam. Aan de andere kant zijn in het kader van nanomaterialen in voeding de gevolgen op het microbioom bij uitstek interessant, waarbij zowel positieve als negatieve effecten mogelijk zijn.

Recent verscheen er een [studie](#) die effecten van het levensmiddelenadditief titaniumdioxide (E171) op het microbioom van muizen liet zien. Dergelijke effecten kunnen van invloed zijn op het ontstaan van verschillende darmaandoeningen. Denk hierbij aan chronische darmontsteking (IBD), bijvoorbeeld de ziekte van Crohn. Vooralsnog staat het onderzoek naar het microbioom nog in de kinderschoenen.



### **Te weinig gestandaardiseerde testmethoden voor nanogeneesmiddelen beschikbaar**

**Het is belangrijk dat nieuwe geneesmiddelen snel beschikbaar komen voor patiënten. Voor een soepel proces voor markttoelating van innovatieve producten zijn goede standaarden nodig met uitleg hoe er kan worden voldaan aan de eisen in de regelgeving. Het is daarom belangrijk dat er nieuwe standaarden worden ontwikkeld met testmethodes die specifiek zijn voor nanogeneesmiddelen.**

De regelgeving voor markttoelating van geneesmiddelen stelt strenge eisen aan kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid van deze producten. Fabrikanten moeten bewijzen dat hun producten aan deze eisen voldoen. Geaccepteerde testmethoden om dit bewijs te leveren zijn meestal vastgelegd in standaarden en zogeheten "richtsnoeren" met uitleg om aan de eisen in de regelgeving te voldoen. Nanogeneesmiddelen hebben bijzondere eigenschappen. Daarom zijn er gegevens nodig over een aantal extra kenmerken vergeleken met andere soorten geneesmiddelen. Ook zijn niet alle testmethodes in bestaande standaarden en richtsnoeren voor geneesmiddelen geschikt voor nanogeneesmiddelen.

[Halamoda-Kenzaoui en collega's](#) hebben een overzicht gemaakt van de kenmerken van nanogeneesmiddelen die wetenschappers en experts van regulerende autoriteiten relevant achten om de veiligheid van nanogeneesmiddelen te bewijzen. Hiervoor hebben zij verschillende surveys uitgevoerd. Daarnaast hebben zij onderzocht welke gestandaardiseerde testmethodes er bestaan voor nanogeneesmiddelen en voor nanomaterialen in het algemeen.

Bij het vergelijken van deze overzichten bleek dat er voor veel kenmerken geen testmethodes specifiek voor nanogeneesmiddelen zijn vastgelegd. In een aantal gevallen zijn er wel standaarden voor nanomaterialen in het algemeen, maar hiervan is niet zeker dat ze direct geschikt zijn voor nanogeneesmiddelen. In andere gevallen zijn er helemaal geen standaarden beschikbaar.

Zo zijn er standaarden voor het bepalen van deeltjesgrootte maar deze zijn niet specifiek voor nanogeneesmiddelen. Standaarden voor het bepalen van de hoeveelheid werkzame stof in een nanogeneesmiddel en voor de vrijgifte hiervan bestaan niet. Ook voor het testen van de veiligheid met betrekking tot de interactie van een nanogeneesmiddel met het immuunsysteem missen gestandaardiseerde testen.



*RIVM/KIR-overweging:* Het is belangrijk dat nieuwe geneesmiddelen snel beschikbaar komen voor de patiënt. Om een soepel proces voor markttoelating van innovatieve producten zoals nanogeneesmiddelen te bevorderen zijn standaarden en richtsnoeren nodig met uitleg om aan de eisen in de regelgeving te voldoen. Het is daarom belangrijk dat er nieuwe standaarden en richtsnoeren worden ontwikkeld met testmethodes die specifiek zijn voor nanogeneesmiddelen. In het [onderzoeksprogramma voor de geneesmiddelenketen](#) heeft het RIVM pas geleden een project afgerond waarin [onderzoek](#) is gedaan naar de interactie van nanogeneesmiddelen met het immuunsysteem.

Momenteel wordt binnen het Europese project [REFINE](#) door het RIVM en 12 Europese partners gewerkt aan de ontwikkeling van een "regulatory science framework" voor nanomedische producten.

Er zijn ook andere sectoren waar nanomaterialen gebruikt worden, zoals voedsel, cosmetica en consumentproducten. Het artikel beveelt aan samen te werken en gebruik te maken van standaarden uit andere sectoren. Hierdoor kan de ontwikkeling van geschikte nieuwe testmethodes bevorderd en versneld worden. Het RIVM zet zich op diverse fronten in voor dit soort kruisbestuiving.

## **Nieuwe klasse nanogeneesmiddelen toegelaten in Europa en de VS**

**Een nieuwe klasse nanogeneesmiddelen op basis van RNA-interferentie (RNAi), is toegelaten tot de markt in Europa en de VS. RNAi is een nieuwe behandeling bij ziekten die ontstaan door een fout in de manier waarop het lichaam eiwitten maakt. De mogelijkheid om RNAi te gebruiken volgt op een doorbraak in de ontwikkeling van het nanodeeltje waarin het verpakt zit. Het is waarschijnlijk dat er meer RNAi-nanogeneesmiddelen op de markt komen.**

RNAi is een nieuwe behandeling van ziekten die ontstaan door een fout in de manier waarop het lichaam eiwitten maakt. Dit kunnen ernstige, chronische en levensbedreigende ziekten zijn. RNAi is een biologisch proces dat zich richt op het defecte eiwit dat de ziekte veroorzaakt in plaats van de symptomen te behandelen.

RNAi-moleculen binden aan bepaalde genen. Deze kunnen hierdoor het defecte eiwit niet meer maken. Dit proces van onderdrukking noemen we "gene silencing". Voor de ontdekking van dit mechanisme is in 2006 de Nobelprijs voor Geneeskunde toegekend. Men kan RNAi op een kunstmatige manier zo maken dat het aan een specifiek gen bindt en daarmee de vorming van een specifiek eiwit onderdrukt. Dit kan in geval van een ziekmakend eiwit, het ziekteproces stoppen. Het RNAi-geneesmiddel blijkt in combinatie met een nanodeeltje beter te werken. Deze nanodeeltjes bestaan uit vetzuurketens. Het RNAi zit verpakt in de vetzuren en verplaatst zich zonder problemen door de bloedsomloop. Ook helpen de vetzuren bij opname in de cellen waar het RNAi vervolgens zijn werk kan doen. In dit nu toegestane geneesmiddel gaat het om een nanodeeltje dat zogeheten MC3-vetzuren bevat.

*RIVM/KIR-overweging:* Het RNAi-geneesmiddel (Onpattro™, actieve stof: patisiran), is toegelaten voor de behandeling van "hereditary transthyretin (TTR)-mediated amyloidosis" (hATTR), op basis van een [fase 3 klinische trial](#). Dit is een erfelijke, progressieve en vaak dodelijke ziekte, waarbij het TTR-eiwit defect is. Fragmenten van het defecte eiwit stapelen zich, onder andere rondom de zenuwen. Het is een zeldzame ziekte waar geen behandeling voor is. Het geneesmiddel remt de productie van het defecte TTR en daarmee de stapeling van het defecte eiwit; dit leidt tot vermindering van klachten.

De belangrijkste bijwerkingen van de toediening van Onpattro zijn infusie-gerelateerde reacties, zoals rugpijn, blozen, misselijkheid en hoofdpijn. Deze kunnen bestreden worden door voor aanvang van de behandeling paracetamol en ontstekings- en allergieremmers toe te dienen. Ook verlaging

van de infusiesnelheid heeft een gunstig effect. De bijwerkingen zijn mild en hebben niet geleid tot het stopzetten van infusies. Het TTR-eiwit is belangrijk voor het vitamine A metabolisme; vanwege onderdrukking van de vorming van dit eiwit moeten de patiënten extra vitamine A nemen. Wanneer ze dit deden, ontstond er geen vitamine A deficiëntie. Mogelijke andere effecten van TTR onderdrukking, zoals op schildklierhormoon zijn niet genoemd in de studie. Er bleek geen toename in overgevoeligheidsreacties en geen levertoxiciteit. Vanwege het feit dat dit geneesmiddel nog maar kort op de markt is zijn er nog geen effecten van langdurig (> 3 jaar) gebruik bekend. Ook informatie over effecten in lever- of nierpatiënten en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven ontbreken nog.



## **Nanovorm soms toxischer dan reguliere bestrijdingsmiddelen**

**Bestrijdingsmiddelen hebben vaak onbedoeld negatieve effecten op niet-schadelijke organismen. Toepassingen in nanovorm kunnen deze bijwerkingen verminderen. De bestrijdingsmiddelen worden gericht gebruikt en er is minder van nodig. Uit recent onderzoek blijkt nu echter dat in sommige gevallen de nanovorm zélf juist voor een groter toxisch effect zorgt. Het is daarom belangrijk om bij de ontwikkeling van nano- en microvormen van pesticiden aandacht te hebben voor de mogelijke (ongewenste) milieueffecten van de specifieke vorm waarin de pesticiden in het milieu gebruikt worden**

Bij steeds meer pesticiden wordt het actieve ingrediënt (het feitelijke bestrijdingsmiddel) verpakt in een nanodeeltje ('encapsulation'). Het bestrijdingsmiddel komt hierdoor langzaam vrij. Het idee is dat het bestrijdingsmiddel niet meer gesprayd hoeft te worden, maar gericht gebruikt kan worden. Een boer kan dan volstaan met een (veel) lagere dosis. Dit zou niet alleen vanuit economisch oogpunt gunstig zijn, maar kan ook de ongewenste effecten van het bestrijdingsmiddelen op niet-schadelijke organismen drastisch verminderen. De vraag is of dit laatste, in de praktijk ook het geval is: de nanovorm zélf kan namelijk ook ongewenste effecten hebben op niet-schadelijke organismen.

Onderzoekers van de Oregon State University hebben daarom de toxiciteit van drie toepassingsvormen van het insecticide gamma-cyhalothrine op waterorganismen [bestudeerd](#). In Amerika mogen consumenten dit insecticide gebruiken om mieren, bedmijten, teken en andere insecten te bestrijden. De onderzoekers vergeleken de effecten van een gebruikelijke formulering van gamma-cyhalothrine op watervlooien, met de toepassing in nano- en microcapsules. Tot verrassing van de onderzoekers vonden zij dat de toepassing als nanocapsule het meest toxisch was. Ook gamma-cyhalothrine verpakt als microcapsule was schadelijker dan de gebruikelijke niet-verpakte gamma-cyhalothrine. De reden voor deze verrassende vondst, is dat de watervlooien de nano- en microcapsules selectief uit het water kunnen opnemen. De beestjes filteren relatief grote hoeveelheden water om hun voedingsstoffen op te nemen. Daarbij worden vooral de nanocapsules heel selectief en efficiënt uit het water gefilterd. De toxiciteit van gamma-cyhalothrine in vooral de nanovorm, neemt daardoor toe ten opzichte van de toxiciteit van niet-verpakt gamma-cyhalothrine.

Er is nog een manier waarop de nanocapsules een gevaar kunnen vormen voor het milieu. Giftige stoffen die opgelost zijn in water kunnen zich aan de capsule binden. [Recent onderzoek](#) laat zien dat als waterorganismen de capsules als onderdeel van hun voedsel opnemen, deze toxische stoffen méér schade aan de waterorganismen veroorzaken dan als er geen capsules aanwezig zijn. Dit effect is bijvoorbeeld waargenomen voor triclosan. De aanwezigheid van nanodeeltjes piepschuim (grootte: 50 nm) in water waarin ook triclosan aanwezig was, verhoogde de toxiciteit van het opgeloste triclosan met ongeveer een factor 2. Dit kwam doordat triclosan zich aan de piepschuimdeeltjes bond. Raderdiertjes namen het daardoor efficiënter op. Net als watervlooien filteren raderdiertjes deeltjes uit water en verzamelen op deze manier bijvoorbeeld algen als voedsel. Bij dit filteren nemen de raderdiertjes ook de nanodeeltjes op.

*RIVM/KIR-overweging:* Het ontwikkelen van bestrijdingsmiddelen in nanovorm neemt momenteel een hoge vlucht. De nanovorm kan niet alleen zorgen voor aanzienlijke kostenbesparingen, maar ook voor milieuvriendelijker toepassingen van bestrijdingsmiddelen. De hier besproken studies laten zien dat dit laatste niet altijd het geval hoeft te zijn. De totale milieubelasting is minder, omdat er in nanovorm veel minder aan bestrijdingsmiddelen nodig is. De nanovorm zélf kan elders in het ecosysteem echter negatieve effecten hebben op niet-schadelijke organismen. Oftewel, zoals een talentvolle voetballer ooit zei: "Elk voordeel heb z'n nadeel".

Bij de ontwikkeling van nano- en microvormen van pesticiden is dus aandacht nodig voor mogelijke (ongewenste) milieueffecten als gevolg van de vorm waarin deze in het milieu worden toegepast. Deze overwegingen voor pesticiden gelden overigens ook voor de ontwikkeling waarbij kunstmest in nanovorm wordt toegepast. (zie [Signaleringsbrief KIR-nano 2017, nummer 2](#)).