



## **KIR-nano Signaleringsbrief Jaargang 11, Nummer 1 / april 2020**

### **Inhoudsopgave**

Algemeen .....	2
ChemSec noemt koolstofnanobuisjes zorgwekkend.....	2
Arbo.....	6
Veel koolstofvezels in de lucht door zagen en frezen in composietmateriaal .....	6
Consument en Voeding.....	9
Welke ontwikkelingen van nanovoeding verdienen aandacht? .....	9
Gezondheid.....	11
Nieuw inzicht in gezondheidseffecten voor koolstofnanobuisjes .....	11
Milieu .....	14
Te weinig aandacht voor genetische effecten nanomaterialen in planten .....	14
Medische toepassingen .....	16
Nieuw antibioticum van grafeenoxide kan antibioticaresistentie voorkomen .....	16
Uitdagingen in regelgeving medische toepassingen nanotechnologie .....	18



### **ChemSec noemt koolstofnanobuisjes zorgwekkend**

**De Zweedse belangenorganisatie ChemSec heeft koolstofnanobuisjes opgenomen in de 'Substitute It Now'-lijst'. De stoffen op deze lijst ziet ChemSec als een bedreiging voor de gezondheid van mens en milieu. ChemSec roept de industrie op om deze te vervangen door veiligere stoffen. We lichten de redenen van ChemSec toe en belichten wat dit voor beleidsmakers kan betekenen.**

De Zweedse belangenorganisatie [ChemSec](#) heeft koolstofnanobuisjes opgenomen in de '[Substitute It Now'-lijst](#) (SIN-list). Hiermee is [voor het eerst een nanomateriaal](#) in de lijst opgenomen. De stoffen op deze lijst ziet ChemSec als een bedreiging voor de gezondheid van mens en milieu.

ChemSec kiest ervoor alle koolstofnanobuisjes als één groep van ongewenste materialen op te nemen. Volgens ChemSec lijken de gevaarseigenschappen van de meeste typen koolstofnanobuisjes namelijk op elkaar. De belangenorganisatie wil op deze manier voorkomen dat bedrijven een ongewenst materiaal vervangen door een (mogelijk) net zo ongewenst materiaal.

ChemSec is een onafhankelijke organisatie die zich inzet om het gebruik van gevaarlijke chemische stoffen uit te bannen. De organisatie probeert invloed uit te oefenen op Europese beleidsmakers en bedrijven. Ook biedt de belangenorganisatie [internettools](#) om bedrijven te helpen om gevaarlijke stoffen te identificeren en te vervangen. De meest bekende hiervan is de 'Substitute It Now'-lijst van stoffen.

De Europese chemicaliënwetgeving REACH kent ook een lijst van risicovolle stoffen: de [lijst van zeer zorgwekkende stoffen](#). Dit zijn stoffen die voor de mens als kankerverwekkend, schadelijk voor DNA of giftig voor de voortplanting kunnen worden ingedeeld. In het milieu gaat het om stoffen die slecht afbreken, stapelen in de voedselketen en schadelijk voor plant of dier zijn. Deze stoffen kunnen leiden tot milieueffecten op de lange termijn. Een derde categorie zijn stoffen die evenveel zorgen baren als stoffen uit de eerste twee categorieën. Dit zijn bijvoorbeeld hormoonverstorende stoffen.

Onder voorwaarden kunnen bedrijven deze zeer zorgwekkende stoffen soms nog wel voor enige tijd gebruiken. Het gaat dan om toepassingen waar geen alternatieven beschikbaar zijn. Voor toelating moet blootstelling van mens of milieu zo veel mogelijk wordt voorkomen. Ook moeten bedrijven actief op zoek naar alternatieven.

ChemSec gebruikt dezelfde eigenschappen als chemicaliënwetgeving REACH. Hiermee duidt de belangenorganisatie stoffen aan als 'Substitute It Now'-stoffen voor de SIN-lijst. In de beoordeling werkt ChemSec samen met wetenschappelijke experts. Ook laat ChemSec zich adviseren door organisaties die zich inzetten voor milieu, gezondheid en consumenten. De benodigde gegevens verzamelt de organisatie uit betrouwbare openbare bronnen.

Voor koolstofnanobuisjes geeft ChemSec de volgende reden voor opname in de lijst:

- Het kankerinstituut van de Wereldgezondheidsorganisatie, [IARC](#), benoemt een bepaald type van koolstofnanobuisjes als mogelijk kankerverwekkend voor de mens. Dit type koolstofnanobuisjes kan tot kanker leiden in proefdieren. Volgens IARC zijn er onvoldoende gegevens om een conclusie te trekken over andere koolstofnanobuisjes.
- Onder chemicaliënwetgeving REACH zijn er aanwijzingen dat een ander [type koolstofnanobuisjes](#) schadelijk is voor de voortplanting.
- Ook zijn er aanwijzingen dat koolstofnanobuisjes zeer slecht afbreekbaar zijn in het milieu. Dit kan leiden tot milieueffecten in de toekomst.

De 'Substitute It Now'-lijst van stoffen bevat momenteel bijna 1.000 stoffen. Dat zijn er ongeveer drie keer zoveel als in de lijst van REACH. Voor dat verschil wijst ChemSec de traagheid van REACH-processen als belangrijkste oorzaak aan. In tegenstelling tot ChemSec bieden de REACH-processen bijvoorbeeld mogelijkheden tot inspraak voor industrie en Europese lidstaten.

Het verschil tussen SIN -lijst en de REACH-lijst van Zeer Zorgwekkende Stoffen heeft ook andere oorzaken. Sommige stoffen op de SIN-lijst vallen niet onder de registratieplicht van REACH. Ook zijn er stoffen die alleen als tussenproduct in gesloten systemen worden gebruikt.

Ondanks de verschillen tussen de lijsten ziet ChemSec REACH als een belangrijke verordening om de gezondheid van mens en milieu te verbeteren. Ook stimuleert REACH de innovatie van bedrijven, bijvoorbeeld door ze te dwingen op zoek te gaan naar veiliger alternatieven. ChemSec wil vooral dat processen in REACH sneller gaan. Het Europees Agentschap voor Chemische Stoffen ([ECHA](#)) is al bezig met het [verbeteren van processen in REACH](#).

### **RIVM/KIR-overweging**

De SIN-lijst geeft een belangrijk signaal over gevaarseigenschappen van stoffen. Volgens ChemSec gebruiken bedrijven de lijst dan ook om te zien welke stoffen ze beter kunnen vermijden. Ook voor beleidsmakers kan de

lijst nuttig zijn. Ze kunnen bijvoorbeeld kandidaten voor de REACH-lijst van Zeer Zorgwekkende Stoffen selecteren.

Ook het RIVM ziet dat een deel van de koolstofnanobuisjes stoffeigenschappen heeft die gevaren voor de menselijke gezondheid kunnen geven. Voor andere koolstofnanobuisjes zijn in veel gevallen onvoldoende gegevens om hierover een conclusie te trekken. Ook kankerinstituut IARC wijst op dit tekort aan gegevens. Uit voorzorg zou je er dan voor kunnen kiezen om – net als ChemSec – alle koolstofnanobuisjes zeer zorgwekkende stoffen te noemen.

Er zijn echter veel verschillende vormen van koolstofnanobuisjes. Ze kunnen verschillen in lengte, dikte en buigzaamheid. Alleen onbuigzame typen van een zekere lengte en dikte lijken kankerverwekkend te zijn. Buigzame koolstofnanobuisjes klitten vaak in elkaar tot een bolletje. Deze gedragen zich heel anders dan de kankerverwekkende vezels. Er zijn dus [aanwijzingen](#) dat niet alle koolstofnanobuisjes kanker veroorzaken. Uit voorzorg alle koolstofnanobuisjes als kankerverwekkend beschouwen lijkt dan te voorzichtig.

Extra aandacht om gegevens over mogelijke risico's te verkrijgen is dus minstens zo belangrijk. Deze informatie kan dan een bedrijf bijvoorbeeld helpen in een safe-by-design benadering. Op deze manier kunnen bedrijven dan wellicht veiliger koolstofnanobuisjes of juist veilige alternatieve materialen ontwikkelen.

Ook in andere Europese landen zijn er vragen over de veiligheid van koolstofnanobuisjes. Duitsland is in 2019 gestart met een [stofevaluatie](#) voor koolstofnanobuisjes. Als aanleiding noemt Duitsland onder andere mogelijk kankerverwekkende eigenschappen. Het [stofevaluatieproces](#) is een REACH-proces. Hierin kijkt een land eerst kritisch naar de informatie die de industrie heeft aangeleverd. Hiermee gaat het land na of de zorgen over het veilig gebruik terecht zijn. Het land zal ook overleggen met bedrijven en andere lidstaten. Uitkomsten van deze Duitse stofevaluatie worden vanaf 2021 verwacht.

Duitsland heeft in 2019 ook een [voorstel](#) ingediend om een bepaald type koolstofnanobuisjes in te delen als verondersteld kankerverwekkend voor de mens. Het Europese risicobeoordelingscomité ([RAC](#)) moet dit voorstel nog bespreken. Pas daarna kan deze indeling van kracht worden.

ChemSec kiest ervoor om alle koolstofnanobuisjes als groep op te nemen als zeer zorgwekkende stoffen. Deze aanpak is binnen de wetgeving van REACH minder gemakkelijk. De chemicaliënwetgeving REACH gaat uit van de registratie van individuele stoffen. Toch zoekt het Europees Agentschap ECHA naar [manieren](#) om stoffen – en ook nanomaterialen – in groepen te behandelen. Zo kan ECHA de processen versnellen. Bovendien kan dit

mogelijk voorkomen dat de industrie een gevaarlijke stof vervangt door een vergelijkbare stof die net zo schadelijk is.



## Veel koolstofvezels in de lucht door zagen en frezen in composietmateriaal

**Koolstofvezels kunnen composietmateriaal extra sterk maken. Als je in deze materialen zaagt, freest of boort kunnen losse koolstofvezels in de lucht komen. Dit laat nieuw onderzoek zien. Het inademen van de koolstofvezels kan tot gezondheidsrisico's leiden. Bedrijven moeten hun werknemers hier dus tegen beschermen.**

Tot voor kort vonden onderzoekers [geen losse koolstofvezels](#) in de lucht bij het bewerken van composietmateriaal. Wel vonden ze samengeklonterde koolstofvezels, of koolstofvezels die vastzaten aan kleine stukjes composietmateriaal. Maar in een [nieuw onderzoek](#) met een ander type composietmateriaal vonden ze wél losse koolstofvezels.

De onderzoekers keken naar twee typen composietmateriaal: "PitchCF" en "PanCF". Bij het zagen en uitrekken van composietmateriaal "PitchCF" hebben de onderzoekers op twee plekken luchtmetingen gedaan:

- Zo dicht mogelijk bij de werkzaamheden.
- Op een afstand van ongeveer 3 meter van de werkzaamheden.

Zij vingende de deeltjes die in de lucht terechtkwamen op een filter. Onder een elektronenmicroscop telden de onderzoekers het aantal 'WHO-vezels' op een filter. Deze vezels voldoen aan de norm van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Het zijn vezels die langer zijn dan 5 micrometer en dunner dan 3 micrometer, en minstens 3 keer langer dan de dikte.

De hoogste aantallen vezels in de lucht kwamen vrij tijdens het zagen. Dit waren 830.000 WHO-vezels per kubieke meter lucht bij de bron. Op 3 meter afstand waren dit ongeveer 33.000 vezels per kubieke meter lucht.

De WHO heeft een grenswaarde afgesproken voor blootstelling aan vezels op de werkplek. Deze grenswaarde is 10.000 vezels per kubieke meter lucht. Een waarde onder deze grens ziet WHO als veilig. Voor deze grenswaarde gaat WHO uit van een gemiddelde blootstelling tijdens een werkdag van 8 uur.

Om de gemeten blootstelling te kunnen vergelijken met deze grenswaarde, moet je de blootstelling dus omrekenen naar een 8-uurs tijdgewogen gemiddelde. Voor het omrekenen doen de onderzoekers twee aannames. Een werknemer zaagt niet meer dan 90 minuten per dag. En er komen geen WHO-vezels vrij bij andere werkzaamheden. Ze berekenden een 8-uurs

tijdgewogen gemiddelde van ruim 155.000 vezels per kubieke meter lucht dichtbij de werkzaamheden. Op 3 meter afstand was het nog ruim 6.000 vezels per kubieke meter lucht.

Naast deze werkplekmetingen hebben de onderzoekers ook testen uitgevoerd waarbij ze in PitchCF of PanCF freesden. Dit gebeurde in een luchtdichte testopstelling. Bij PitchCF kwamen er meer WHO-vezels vrij dan bij PanCF. Ook vonden de onderzoekers bij PitchCF meer losse vezels. Bij PanCF vonden ze meer samengeklonterde vezels met composietmateriaal.

Een opvallend resultaat was dat de onderzoekers ook dunnere vezels in de lucht vonden: dunner dan de vezels die in het begin waren toegevoegd. Dit gebeurde bij beide materialen, maar vooral bij het PitchCF. Een deel van de gevonden vezels was dunner dan 200 nm. Onder de microscoop bleek dat er een verschil was in structuur tussen de twee materialen. De PitchCF is zwakker dan de PanCF en versplintert in de lengte. Hierdoor kunnen kleine vezelvormige deeltjes vrijkomen.

### **RIVM/KIR-overweging**

Deze studie geeft onverwachte resultaten. Het toont aan er losse koolstofvezels kunnen vrijkomen bij het bewerken van sommige soorten composietmateriaal. Ook kan versplintering van vezels leiden tot andere vezelvormige deeltjes in de lucht.

De gemeten hoeveelheden aan WHO-vezels in de lucht waren hoog. Dichtbij de zaagwerkzaamheden waren de hoeveelheden ongeveer 15 keer hoger dan de grenswaarde. Bij de zaag was lokale afzuiging aanwezig. Deze was blijkbaar niet goed genoeg om vezels in de ruimte voldoende af te zuigen. Op 3 meter afstand van de werkzaamheden bleven de aantallen vezels onder de grenswaarde voor WHO-vezels.

Lange, stugge (niet-buigzame) koolstofvezels worden ervan verdacht dat ze vergelijkbare gezondheidsschade kunnen veroorzaken als asbest. Voor asbestvezels is de huidige Nederlandse grenswaarde 2000 vezels per kubieke meter lucht. De gemeten concentratie aan vezels bij het zagen was hoger. Of hier sprake is van een risico, hangt af van de eigenschappen van de vezels.

Het is niet bekend of de vezels in dit onderzoek ook asbest-achtige effecten kunnen hebben. Het PitchCF lijkt niet erg buigzaam. Anders zou het niet in de lengterichting versplinteren.

Bij het frezen in PitchCF kwamen er naast WHO-vezels ook veel korte vezels vrij. Vezels met een lengte van minder dan 5 micrometer. Het is niet bekend hoe groot het gezondheidsrisico is van deze korte vezels.

Volgens de auteurs van deze studie is PanCF momenteel het meest gebruikte composietmateriaal met koolstofvezels. Het marktaandeel is ongeveer 95%. Het gebruik van PitchCF is (nog) beperkt tot specifieke gebruiken. Bijvoorbeeld in satellieten worden bijvoorbeeld hoge eisen van de kwaliteit van het materiaal gevraagd.

Dit onderzoek is een belangrijke waarschuwing voor ontwikkelaars van nieuwe composietmaterialen. Ontwikkelaars moeten aandacht hebben voor de risico's op het vrijkomen van vezels. Zo kunnen ze al in een vroeg stadium van productontwikkeling vermijden dat onveilige vezels vrijkomen. Bedrijven die PitchCF willen gebruiken, moeten afdoende veiligheidsmaatregelen treffen om hun werknemers te beschermen.





### Welke ontwikkelingen van nanovoeding verdienen aandacht?

**Het veld van nanovoeding is steeds in beweging en vernieuwend. Hierdoor wordt de aanwezigheid van nanomaterialen en mogelijke gezondheidsrisico's niet altijd even goed herkend. Het RIVM heeft daarom een aanpak gemaakt om ontwikkelingen op dit gebied te screenen. Dit leidt tot een score voor mogelijke gezondheidsrisico's. Die score helpt te bepalen welke ontwikkelingen meer aandacht nodig hebben. En uiteindelijk om tot veiliger gebruik van deze materialen in voeding te komen. Dit helpt om ontwikkelingen in vernieuwing beter op wet- en regelgeving van nu aan te laten sluiten.**

Nanotechnologie maakt het mogelijk om bijvoorbeeld nano-ijzer aan voeding toe te voegen, om bloedarmoede beter tegen te gaan. Of nano-verpakkingsmethoden te ontwikkelen om producten nog langer houdbaar te maken. Maar het is soms lastig om het veilig gebruik van nanomaterialen voor voeding te beoordelen. Bijvoorbeeld als het ontbreekt aan wet- en regelgeving en hulpmiddelen.

De nieuwe methode geeft een score die helpt om mogelijke gezondheidsrisico's in te schatten. Er wordt gekeken of de wet- en regelgeving van nu voldoende is. Kan het de veiligheid van dit gebruik beschermen? Dit helpt bepalen of er vervolgacties nodig zijn. Bijvoorbeeld om de regels aan te passen of strenger te controleren op de regels van nu. Ook kan er reden zijn voor verder onderzoek. De methode kan helpen om risico's zo veel mogelijk te voorkomen. En dit al vroeg tijdens de ontwikkeling van een product.

Het RIVM heeft met de methode zes ontwikkelingen verder uitgewerkt:

1. blootstelling aan nanoplastic deeltjes via voedsel en drinkwater,
2. toevoeging van ijzer in nanovorm aan voedingsmiddelen,
3. gebruik van nano-zilver tegen bacteriën,
4. nano-verpakkingsmethoden voor voedsel,
5. nano-hydroxyapatiet deeltjes in zuigelingenvoeding, en
6. mogelijke gevolgen op de gezondheid door blootstelling aan meerdere soorten slecht oplosbare deeltjes op hetzelfde moment.

De methode houdt speciaal rekening met mogelijke risico's voor de gezondheid van nanomaterialen in voeding. Dit helpt om de ontwikkelingen op het gebied van nanomaterialen in voeding beter te kunnen beoordelen. De eerste stap in de methode is het verzamelen van geschikte informatie.

Daarna beoordelen experts mogelijke risico's van bijzondere eigenschappen, en kennen een score toe. Zo kunnen beoordelaars ontwikkelingen van nanomaterialen in voeding stap voor stap bekijken en vergelijken. Het RIVM heeft de methode ontwikkeld in opdracht van de NVWA.

Het [rapport](#) laat een eerste gebruik van de methode zien in zes ontwikkelingen. De adviezen voor vervolgacties voor deze zes ontwikkelingen zijn dus niet meer dan dat. Daarnaast geeft het RIVM adviezen voor mogelijk toekomstige ontwikkeling van de methode zelf.



## Nieuw inzicht in gezondheidseffecten voor koolstofnanobuisjes

**Uit dierstudies is bekend dat koolstofnanobuisjes ontsteking, bindweefselvorming en tumoren kunnen veroorzaken in longen en lever. Nieuw onderzoek beschrijft de onderlinge samenhang tussen deze reacties van het lichaam. De gezondheidseffecten kunnen elkaar versterken. Dit inzicht geeft nieuwe opties voor het ontwikkelen van behandelingen. En voor het inschatten van gezondheidsrisico's.**

Veel verschillende bedrijven passen koolstofnanobuisjes binnen de auto-, energie-, verf- en elektronica-industrie. Producenten maken de koolstofbuisjes in verschillende vormen. Ze verschillen o.a. in diameter, lengte, aantal koolstof lagen, en coating. Blootstelling aan koolstofnanobuisjes kan tot verschillende gezondheidseffecten leiden (zie [Signaleringsbrief KIR-nano 2015 nummer 3](#)).

Uit dierstudies is bekend dat koolstofnanobuisjes ontsteking, bindweefselvorming en tumoren kunnen veroorzaken. Dit gebeurt in verschillende weefsels, zoals de longen en de lever. De effecten hebben te maken met de vezelvorm van de buisjes. Ook de biopersistentie speelt een rol. Koolstofnanobuisjes breken slecht af in het lichaam en blijven daardoor lang aanwezig in sommige organen.

Het Amerikaanse National Institute for Occupational Safety and Health beschrijft in een [recent review](#) de relatie tussen ontsteking, bindweefselvorming en kanker. De schrijvers gebruiken beschikbare gegevens om het mechanisme achter deze gezondheidseffecten verder te ontrafelen. Ze laten het verband zien dat deze drie processen met elkaar hebben.

Vernieuwend is de gedachte dat deze processen allemaal tegelijk actief worden door de blootstelling aan koolstofnanobuisjes. Eerdere studies richtten zich op één ziekte-uitkomst en het mechanisme erachter, alsof dit een rechtlijnig proces is. Het ontstaan van bepaalde effecten op cel of weefselniveau is in daar een voorbode voor de specifieke ziekte.

Het onderzoek van de Amerikanen laat zien dat geen enkel mechanisme op zichzelf staat. De ziektemechanismen zijn met elkaar verbonden. Dit is al het geval vanaf het eerste moment dat de koolstofnanobuisjes in contact komen met het weefsel. Daarna versterken deze processen elkaar.

Voorbeelden zijn dat tumoren invloed hebben op de omgeving rondom de cellen, waardoor extra collageen wordt aangemaakt. Dit geeft bindweefselvorming. Andersom, bij bindweefselvorming is er doorlopend van

collageen. De stijfheid van het weefsel en allerlei signaaleiwitten geven dan een verhoogde kans op het ontstaan van tumoren.

## **RIVM/KIR-overweging**

Bovenstaand onderzoek geeft een waardevol overzicht. Het toont de processen achter chronische ontsteking, bindweefselvorming en kanker en hun samenhang. De schrijvers geven veel detail over deze processen. Tot op het niveau van signaaleiwitten die vrijkomen in het lichaam. De inzichten in het ingewikkelde mechanisme zijn erg belangrijk. Aan de ene kant om nieuwe therapieën te kunnen ontwikkelen. Aan de andere kant om te kunnen voorspellen of sommige nanomaterialen chronische ontsteking, bindweefselvorming en/of kanker zouden kunnen veroorzaken.

Door het mechanisme in nog meer detail te ontrafelen, kan het effect beter voorspeld worden. Zo zouden we testen kunnen ontwikkelen die zich op bepaalde onderdelen in het mechanisme richten. Hiermee kunnen we beter voorspellen welke effecten nanomaterialen kunnen veroorzaken.

De schrijvers gaan maar kort in op een belangrijk aspect. De invloed van fysisch-chemische eigenschappen van koolstofnanobuisjes op het ontstaan van een gezondheidseffect. Zo bestaat er het vezelparadigma. Dit beschrijft dat vezels die niet-buigzaam, biopersistent, lang en dun zijn voor de grootste schade zorgen. Deze vezels kunnen cellen doorboren en het lichaam kan ze maar moeilijk opruimen. Koolstofnanobuisjes die kunnen opkrullen of korter van lengte zijn, zouden tot minder effecten leiden.

Bepaalde fysisch-chemische eigenschappen kunnen de verdeling van koolstofnanobuisjes in het lichaam bepalen. Dit bepaalt ook hoe sterk een gezondheidseffect zich laat zien. Inzicht in deze eigenschappen is belangrijk om de veiligheid van koolstofnanobuisjes te beoordelen. Met dit inzicht kunnen we koolstofnanobuisjes indelen in verschillende groepen.

De meeste koolstofnanobuisjes zijn op dit moment ingedeeld als 'niet classificeerbaar wat betreft kankerverwekkendheid in mensen'. Dit betekent dat we op dit moment niet genoeg gegevens hebben. Hierdoor kunnen we de risico's van koolstofnanobuisjes niet goed inschatten. Meer inzicht in het mechanisme en effect van koolstofnanobuisjes in mensen is belangrijk om dit wel te kunnen. Het RIVM voert momenteel zelf geen onderzoek uit naar de effecten van koolstofnanobuisjes. Wel volgt het RIVM de ontwikkelingen in de wetenschappelijke literatuur en daarbuiten op dit onderwerp (zie ook "ChemSec noemt koolstofnanobuisjes zorgwekkend" in deze Signaleringsbrief KIR-nano).

De onderzoekers verzamelden gegevens voor koolstofnanobuisjes uit studies met ratten en muizen. Voor mensen zijn deze gegevens er niet. Wel zijn er gegevens van mensen die zijn blootgesteld aan asbest. Het is bekend dat deze asbestvezels in de mens zowel bindweefselvorming als kanker kunnen

veroorzaken. Deze processen hangen ook in de mens met elkaar samen. Het is aannemelijk dat ook in mensen chronische ontsteking, bindweefselvorming en kanker samenhangen en elkaar versterken.



### **Te weinig aandacht voor genetische effecten nanomaterialen in planten**

**Blootstelling aan nanomaterialen kan leiden tot genetische effecten in volgende generaties planten. Dit blijkt uit onderzoek naar de invloed van nanozilver op de zandraketplant. Ontwikkeling van de plant zelf kan veranderen. Ook kunnen nakomelingen gevoelig worden voor milieustressoren als droogte of hitte. Dit kan leiden tot grote effecten op gemeenschappen. Effecten op meerdere generaties verdienen dan ook meer aandacht.**

Elk jaar maken bedrijven wereldwijd naar schatting 500 ton nanozilver. Een deel daarvan komt in het milieu. Nanozilver heeft mogelijk nadelen voor het milieu en de gezondheid van mensen. Daarom hebben onderzoekers de afgelopen jaren veel gekeken naar deze effecten.

Nanozilver komt vaak in rioolwater terecht. Dit water wordt vaak schoongemaakt in waterzuiveringsinstallaties. Als het water schoon is, blijft er slib achter met daarin meststoffen, maar ook nanozilver. In veel landen brengen ze dit rioolslib als mest op het land. Daarmee komt dus ook nanozilver in de bodem.

Nanozilver is schadelijk op cellen en het genetisch materiaal. Onderzoekers hebben dit laten zien in verschillende organismen zoals algen, schimmels, planten, micro-organismen, en verschillende diersoorten. Meestal uit deze aantasting zich in directe effecten zoals minder groei, minder nakomelingen, of sterfte. Maar blootstelling aan nanozilver kan ook genetische effecten heeft op de nakomelingen van deze organismen.

Onderzoekers van twee Chinese universiteiten en de Universiteit Leiden hebben dit [onderzocht](#). Zij hebben de zandraketplant *Arabidopsis thaliana* in grond met nanozilver gezet. De concentratie nanozilver in deze grond was ongeveer gelijk aan die in grond met rioolslib. De onderzoekers stelden ook de nakomelingen van de planten aan dezelfde concentraties nanozilver bloot. Deze concentraties waren hoog genoeg om effecten in de blootgestelde planten te kunnen zien.

Het stuifmeel was van mindere kwaliteit en ook groeiden planten minder. Deze effecten waren sterker in de nakomelingen van de blootgestelde planten. Ook in het erfelijk materiaal waren de effecten in de nakomelingen sterker dan in de moedergeneratie. Hierdoor duurde het bijvoorbeeld langer totdat de nakomelingen in bloei kwamen. Ook was de algemene ontwikkeling van de nakomelingen minder.

De nakomelingen zijn dus duidelijk gevoeliger. Dit lijkt vooral een gevolg te zijn van de effecten op het genetisch materiaal van de moederplanten. Hierdoor zijn de nakomelingen gevoeliger dan de moederplanten voor verschillende vormen van stress. Door de lagere weerstand van de nakomelingen nemen deze meer van het zilver in de bodem op. Hierdoor zijn de effecten op de nakomelingen veel groter dan in de moederplanten.

### **RIVM/KIR-overweging**

Er is nog weinig bekend over de effecten van nanomaterialen op meerdere generaties planten en dieren. Deze studie laat zien dat de effecten op moederplanten ook te zien zijn in nakomelingen. Dit kan ook zonder dat de effecten op de oudere generatie te zien zijn. Aantasting van het erfelijk materiaal leidt tot verzwakking van de nakomelingen. Deze nakomelingen worden hierdoor gevoeliger voor verschillende milieustressoren. Naast blootstelling aan nanomaterialen kunnen dat ook stressoren zijn als droogte of hoge temperatuur.

Het is duidelijk dat meer aandacht nodig is voor effecten die van generatie op generatie worden doorgegeven. Deze effecten zijn vaak klein en komen niet altijd duidelijk naar voren. Soms zien we deze pas als er iets in de situatie veranderd, bijvoorbeeld een droogte. Zo kan droogte effecten groter maken. Daarmee kunnen zelfs hele populaties planten of dieren uitsterven.



### **Nieuw antibioticum van grafeenoxide kan antibioticaresistentie voorkomen**

**Steeds meer bacteriën worden ongevoelig voor de werking van antibiotica. Er is nu een nieuw nanogeneesmiddel ontwikkeld. Hiervoor is het nanomateriaal grafeenoxide gekoppeld aan het metaal lanthaan dat bacteriën kan doden. Bacteriën bleken geen resistentie tegen het middel te ontwikkelen.**

Bacteriën kunnen hun DNA aanpassen. Hierdoor worden ze minder gevoelig voor het antibioticum waar ze aan blootgesteld worden. Dat is wereldwijd een groot probleem. Bij de behandeling van resistente bacteriën is steeds vaker een hogere dosering, of een ander soort antibioticum nodig. In de patiëntenzorg en de veeteelt wordt veel antibiotica gebruikt. Dit zorgt ervoor dat er steeds meer antibioticaresistente bacteriën zijn. Deze resistente bacteriën zijn moeilijk te behandelen met de huidige beschikbare middelen.

Een groep Chinese, Thaise en Amerikaanse onderzoekers heeft nu een [nieuw antibioticum](#) ontwikkeld. Hiervoor hebben ze een composiet gemaakt van grafeenoxide en lanthaanhydroxide. Grafeenoxide is een nanomateriaal dat bestaat uit meerdere lagen koolstofatomen die geoxideerd zijn door zuurstof in de lucht. Lanthaan is een makkelijk vervormbaar metaal.

De meeste antibiotica worden in de bacteriën opgenomen. Daar grijpen ze in op belangrijke processen in de bacterie. Hierdoor kunnen de bacteriën niet of minder goed vermenigvuldigen en overleven. Het nieuwe antibioticum werkt op een andere manier. Het valt namelijk de celwand van de bacterie aan.

De onderzoekers laten zien dat het nanogeneesmiddel verschillende soorten bacteriën effectief bestrijdt. Ook bacteriën die resistent zijn geworden voor veelgebruikte klassieke antibiotica reageren op het nanogeneesmiddel. In tegenstelling tot de klassieke antibiotica werden de verschillende bacteriën niet resistent tegen het nieuwe middel.

Ondanks de veelbelovende resultaten is behandeling van mensen met dit nieuwe middel volgens de onderzoekers nog ver weg. Het is nog onduidelijk hoe het menselijk lichaam het middel opneemt en verwerkt. Ook zijn er mogelijk schadelijke gevolgen zijn voor lichaamseigen cellen. Buiten het menselijk lichaam kan het nieuw ontwikkelde middel mogelijk wel al gebruikt worden. Dit zou gebruik als desinfectiemiddel kunnen zijn, of als antibacteriële beschermklaag op medische apparatuur.



## **RIVM/KIR-overweging**

Antibioticaresistentie staat bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) [op de agenda](#) als een dringend probleem. De ontwikkeling van dit nieuwe middel stemt heel hoopvol. Het werkt tegen antibioticaresistente bacteriën en ook tegen andere bacteriën. Veilig gebruik in mensen is nog wel ver weg. Het zal nog veel onderzoek en tijd vragen voor we hebben laten zien dat dit kan.

Ook bij gebruik als ontsmettingsmiddel buiten het lichaam moet de veiligheid van dit middel in kaart worden gebracht. Mensen kunnen in contact komen met het middel. Ze kunnen het dan bijvoorbeeld binnen krijgen via de huid, spijsverteringsstelsel of longen.

Op grafeen gebaseerde materialen kunnen invloed hebben op de gezondheid. Hierover hebben we al in 2014 gerapporteerd (zie [Signaleringsbrief KIR-nano 2014 nummer 1](#)). In het Europese "Graphene Flagship" project hebben onderzoekers hiervan een [recent overzicht](#) gemaakt. Het overzicht laat zien dat muizen grafeenoxide na blootstelling opnemen.

Via het spijsverteringsstelsel of de longen komt het in bloed, hart, longen, lever en nieren van de muizen. Ook laat het overzicht zien dat verschillende grafeenoxiden effect kunnen hebben op deze organen. Maar er is nog zeer weinig bekend over de langetermijneffecten van de blootstelling.

In een [recent onderzoek](#) zijn ratten voor 28 dagen blootgesteld via het spijsverteringsstelsel aan lanthaanhydroxide nanodeeltjes. Dit liet geen schadelijke gevolgen op de grote organen zien. Over het effect van lanthaanhydroxide in mensen is nog weinig bekend.

Het middel werkt op een andere manier dan klassieke antibiotica. Daarmee is het veelbelovend om antibioticaresistentie in de toekomst te voorkomen. Maar eerst is er nog veel onderzoek nodig naar de gezondheidsgevolgen van dit middel. Ook over de blootstelling van de mens aan grafeenoxide in het algemeen zijn nog niet voldoende gegevens. Beiden zijn nodig voor we kunnen laten zien dat dit middel veilig gebruikt kan worden.

## **Uitdagingen in regelgeving medische toepassingen nanotechnologie**

**In steeds meer medische toepassingen gebruikt men nanotechnologie. Bij toelating kijken beoordelaars of het gebruik van deze producten veilig is. Hierbij moeten zij de regelgeving op een goede manier toepassen. Maar dat is nog niet zo makkelijk. Het REFINE-project heeft de uitdagingen hiervoor op een rijtje gezet. Dit kan helpen om vast te stellen welk soort onderzoek voorrang moet krijgen.**

Het gebruik en de ontwikkeling van nanotechnologie voor medische toepassingen neemt snel toe. Nanomaterialen brengen bijvoorbeeld geneesmiddelen naar de goede plaats in het lichaam. Ook kunnen ze een laag vormen om afstoting van een implantaat te voorkomen. Zo'n implantaat kan bijvoorbeeld een nieuwe heup zijn. Om deze producten veilig op de markt te kunnen brengen is een beoordeling nodig. Beoordelaars moeten dan weten hoe zij hiervoor de regelgeving voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen moeten toepassen bij producten met nanomaterialen.

Het doel van het Europese Horizon2020-project [REFINE](#) is om hier met wetenschap aan bij te dragen. Het project heeft kort geleden de '[REFINE White Paper](#)' afgerond. Hierin beschrijven wetenschappers de grote uitdagingen die zij zien voor nanotechnologie in medische toepassingen. Wat is er nodig om zulke geneesmiddelen en medische hulpmiddelen veilig te kunnen gebruiken?

1. Om volgens de regels een goede beoordeling te doen is het belangrijk om goede informatie over het product te hebben. Voor deze nanotechnologische producten is nog niet goed duidelijk welke informatie precies nodig is.
2. Een medisch product kan een geneesmiddel zijn of een medisch hulpmiddel. De keuze van de indeling hangt af van de werking van het product. De werking van nanotechnologische producten zit vaak tussen deze types in. Daarmee is niet duidelijk aan welke regelgeving voldaan moet worden.
3. Voor de beoordeling delen we medische hulpmiddelen in verschillende groepen in. Producten met nanomaterialen hebben een speciale regel om ze in te delen. De combinatie van deze regel met de Europese definitie van een nanomateriaal maakt indeling in de praktijk lastig.
4. Van geneesmiddelen waarvan het patent verloopt, ontwikkelen andere producenten vaak goedkopere 'generieke producten'. Zo'n generiek product kan via een korte, makkelijkere route op de markt komen. Dan moet de producent wel laten zien dat het generieke product goed lijkt op het originele product. Hiervoor zijn algemene regels afgesproken.

Maar nanogeneesmiddelen zijn zeer ingewikkeld en kunnen alleen met speciale technieken worden gemaakt. De algemene regels zijn daarom niet genoeg voor nanogeneesmiddelen.

5. Om de kwaliteit en veiligheid van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen te onderzoeken zijn gestandaardiseerde testmethodes ontwikkeld. De unieke eigenschappen van de nanotechnologische producten maken dat deze testmethoden vaak niet geschikt zijn. Voor deze producten zijn dus nieuwe testmethodes nodig. Ontwikkelaars van deze methoden moeten ook laten zien dat deze methoden wel geschikt zijn.
6. De manier van goedkeuren van deze producten moet wereldwijd met elkaar worden afgesproken. Op deze manier kunnen nieuwe medische producten snel overal op de markt komen.

Met deze uitdagingen wil het REFINE-project richting geven aan onderzoek. Dit kan helpen om wetenschappelijke projecten op te zetten om regelgeving voor medische producten beter toe te kunnen passen bij producten met nanomaterialen.

Het REFINE-project zal binnenkort organisaties die hiermee werken om een reactie vragen. De organisaties kunnen dan laten weten of ze de uitdagingen herkennen. Ook kunnen ze voorstellen doen om de 'REFINE White Paper' te verbeteren. Informatie hierover zal te vinden zijn op de [REFINE website](#).

### **RIVM/KIR-overweging**

Het RIVM heeft als partner in het REFINE-project meegewerkt aan deze White Paper. Nu is het belangrijk dat veel organisaties een reactie gaan geven. Alleen dan kunnen we het eens worden over de belangrijke keuzes. Welk soort onderzoek moet voorrang krijgen om de regelgeving te verbeteren?

Een aantal van de uitdagingen zijn niet uniek voor geneesmiddelen en medische hulpmiddelen. Ook in andere regelgeving is goede beoordeling van belang, zoals bijvoorbeeld in voeding en milieu. Samenwerken is dus belangrijk om de genoemde uitdagingen zo snel mogelijk op te lossen. REFINE werkt daarom samen met andere Europese projecten, onder andere met Gov4Nano. Dit project onderzoekt hoe we de mogelijke risico's van het gebruik van bestaande en nieuwe (nano)materialen snel en goed kunnen controleren.