Verslag

Nanotechnologie: Innovatie versus Risico's

Verslag bijeenkomst Contactgroep Gezondheid en Chemie (CGC) in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Arbeidshygiëne (NVvA) en het RIVM Kennis- en Informatiepunt Risico's van nanotechnologie (KIR-nano). 14 november 2019

Anke Janssen[1] en Wouter Fransman[1]

De verwachtingen over het sociale en economische potentieel van nanomaterialen zijn hoog. De Nederlandse overheid probeert de sociale en economische kansen op een duurzame manier te benutten. De ministeries van I&W en SZW benadrukken steeds opnieuw het belang dat zij hechten aan de ontwikkeling van nanotechnologie vanwege de mogelijkheden voor economische groei en sociale kwesties. Er wordt ook gesteld dat deze ontwikkelingen in evenwicht moeten zijn met de risico's, zodat de kansen op een verantwoorde manier worden benut. Dit vereist gebruiksvriendelijke hulpmiddelen, begeleiding en training voor het bedrijfsleven en het MKB om bedrijven te helpen bij 'safe innovation / safe-by-design' en naleving van de wetgeving gedurende de volledige levenscyclus in verschillende stadia van de ontwikkeling van nanotechnologie.
In deze bijeenkomst werd, in samenwerking met de Nederlandse Vereniging voor Arbeidshygiëne (NVvA) en het RIVM Kennis Informatiepunt Risico's Nanotechnologie (KIR-nano), de verschillende invalshoeken van dit thema belicht door sprekers met gevarieerde achtergronden. Voor de pauze werd de stand van zaken in de wetenschap toegelicht. Na de pauze werd voldoende aandacht besteed aan verschillende praktijkvoorbeelden.

Als inleiding werd door **Eelco Kuijpers**, TNO, de volgende vragen gesteld omtrent het toepassingsgebied van nanomaterialen:
Wat weten we nu eigenlijk over de arbo risico's van nanomaterialen? Waarom zijn we zo geïnteresseerd in toepassing van nanomaterialen? Waarom richten we ons op de risico's? Zijn ze gevaarlijker dan microdeeltjes en waarom? Is de blootstelling aan nanomaterialen al voldoende in kaart gebracht in het bedrijfsleven? Waar is de blootstelling aan nanomaterialen hoog?

Een goede introductie om de risico's van het gebruik van nanomaterialen en de blootstelling hiervan in kaart te brengen. Onder nanomaterialen worden over het algemeen materialen verstaan met één of meerdere dimensies, of een interne structuur, op een schaal van 1 tot 100 nm (EU, 2011). De karakteristieken waarin een nanomateriaal kan variëren zijn hierbij eindeloos. Nanomaterialen worden veelvuldig en graag gebruikt omdat ze andere specifieke en interessante eigenschappen toevoegen aan producten. Dit om de functionaliteit van een product te verbeteren of te veranderen (bv. lichter en sterker materiaal, isolerende werking, betere geleiding, …). Goud wordt hier als voorbeeld aangehaald. Nano goud (rood goud) is niet elektrisch geleidend, magnetisch en exposief terwijl microgoud tegenovergestelde eigenschappen heeft. *Waarom richten we ons op risico's? Zijn ze gevaarlijker dan microdeeltjes?*

De nanomaterialen hebben dezelfde massa maar een veel groter oppervlakte waardoor ze veel reactiever zijn in het lichaam. Hierbij richten we ons qua risico's nu vooral op niet-oplosbare synthetische nanomaterialen. *Is de blootstelling aan nanomaterialen al voldoende in kaart gebracht in het bedrijfsleven?* Onderzoek van 2013 geeft inzicht op gebruik van nanomaterialen. +/- 3000 werknemers worden blootgesteld aan nanomaterialen (bouw, metaal industrie, schilders, textiel, auto- en vliegindustrie,…). Onderzoek van 2019 toont aan dat er een grote groei heeft plaatsgevonden in de toepassingsgebieden. +/- 8500 werknemers worden nu blootgesteld aan nanomaterialen in Nederland. Om de blootstelling in kaart te brengen en te beoordelen werd de vraag gesteld hoe we de nanodeeltjes kunnen meten. Hierbij werd aangehaald dat traditionele meetmethodes niet voldoen zijn om nanodeeltjes te meten omdat de deeltjes nauwelijks bijdragen aan de massa. Een hoge blootstelling in deeltjes aantallen is lastig te meten vanwege de kleine toename in het gewicht. Andere meeteenheden zijn deeltjesaantal, deeltjesgrootteverdeling en oppervlaktedeeltjes. Een combinatie van bovenstaande en elektronenmicroscopie is een geschikte meetmethode voor nanodeeltjes. Een nieuwe uitdaging is vervolgens data analyse!

We kunnen vervolgens op basis van de data de vraag stellen waar een hoge(re) blootstelling aan nanomaterialen te verwachten zijn (synthese nanomaterialen (blootstelling aan primaire deeltjes), werken met poeders, toepassing van vloeistoffen, end of life van nanoproducten, …). Een hogere blootstelling is aanwezig in de gasfase, bij werken met poeders, bij vloeistoffen waar hogere druk wordt toegepast en bij destructie end-of-life activiteiten. Eveneens het schoonmaken en onderhoud zijn kritische activiteiten waarbij belangrijk is om de blootstelling in kaart te brengen en te beoordelen. *Hoe dienen we de gevaarsbeoordeling in kaart te brengen?* Variatie in nanomaterialen maakt het lastig om de gevaarsbeoordeling uit te voeren. Fysische en chemische eigenschappen zijn

[1] *Bestuurslid CGC*

hierbij van groot belang. OECD-dossiers tonen de complexiteit en uitdagingen aan. Grenswaarden zijn aanwezig, maar zijn niet gezondheidskundig opgebouwd. WHO heeft in 2018 een overzicht gepubliceerd van geadviseerde grenswaarden. De risicobeoordeling kan bij afwezigheid van kennis worden aangepakt volgens control banding toepassingen. Hiervoor zijn modellen beschikbaar. Er wordt een voorbeeld gegeven van epidemiologisch onderzoek waarbij wordt gekeken naar effect van blootstelling op werknemers (vroege cardiovasculaire effecten, vroege effecten op immunologie en long van koolstofnanobuisjes). Een beperking van deze studie is dat het aantal werknemers beperkt was. Naast de gevaarsbeoordeling wordt aangehaald welke beheersmaatregelen er dienen toegepast te worden nl. dezelfde maatregelen als bij de blootstelling aan chemische agentia. Verschillende databasen betreffende technische beheersmaatregelen worden getoond (bv. informatie op www. stofvrijwerken. tno. nl). Op Europees gebied zijn instructiesheets, beslisschema's, adviezen over welke techniek/ademhalingsbescherming voor welke activiteit we kunnen gebruiken, beschikbaar. Tot slot wordt het toekomstperspectief aangehaald. Stof tot nadenken: rekening houden met veiligheid in een vroeg stadium van de ontwikkeling van het product (safe innovation),steeds meer nadenken over read- across- en groeperingsbenadering voor nanodeeltjes, hoe houden we gelijke trend met snelle ontwikkeling? Nanomaterialen bieden onze maatschappij nieuwe mogelijkheden, MAAR aandacht voor eventuele risico's is en blijft belangrijk!

Tijdens een volgende toelichting van **Monique Groenewold**, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, worden 3 belangrijke vragen gesteld nl. hoe omgaan met onzekere risico's?, Wat hebben we geleerd van 10 jaar nano-beleid? En het toekomstbestendige aanpak. *Hoe omgaan met onzekere risico's?* Je hoopt dat enkel eenvoudige risico's aanwezig zijn en dan kom je er wel uit. MAAR we hebben steeds te maken met complexere risico's. Risico's variëren van eenvoudig tot omstreden. Elk risicotype vraagt om een andere betrokkenheid van belanghebbenden. Complexe, onzekere en omstreden risico's vragen om dialoog waarbij vaak sprake is van waardenconflicten. Niet alleen zorgen dat je voldoende data hebt, maar er dient ook een dialoog aangegaan te worden met de omgeving zodat verschillende ideeën naar voor komen (ikv kosten, economie, veiligheid, perceptie, voorzorg, …). Daarna begint het beleidsproces 'wikken en wegen'. *Hoe gaan we om met afwegen van, en omgaan met, veiligheid?* Passende maatregelen dienen genomen te worden uit voorzorg omdat we hier te maken hebben met onzekere risico's:

- Wet- en regelgeving op orde krijgen
- Genereren van data (vb. onderzoek)
- Voorzien van ondersteunende instrumenten voor oa werkgevers en werknemers
- Informeren en toelichten

De vraagstelling 'waarom is er zorg?' werd hierbij eveneens aangekaart. De verdeling over het lichaam, interactie met lichaamscellen, en de reactiviteit kwam reeds zorgvuldig aanbod bij de eerste spreker. De focus ligt op onoplosbare persistente nanodeeltjes. Niet enkel de primaire deeltjes zijn belangrijk, maar ook de deeltjes die ontstaan tijdens het proces. KIRnano wil goed informeren over wat ze nastreven nl. verbinding tussen werkvelden en vertaling van wetenschappelijke kennis voor beleid en praktijk. Hoe wordt dit door KIRnano in praktijk vormgegeven?

- KIRnano participeert in wetenschappelijk, internationale beleidsgroepen (OECD, ISO, EU, EFSA, …)
- KIRnano informeert: advies aan beleidsmakers, publicaties, helpdesk, presentaties
- KIRnano signaleert relevante ontwikkelingen op het gebied van risico's van nanomaterialen (maandelijks signaleringbrief aan departementen, openbare signaleringsbrief, rapport).

Tijdens deze presentatie werd eveneens aangehaald dat de wetgeving een enorm lang traject heeft afgelegd. Pas dit jaar is de nieuwe REACH annex in werking. De ideale wereld is dat de besluitvorming van nanomaterialen gebaseerd is op experimentele gegevens en kennis over:

- Kenmerken van nanomaterialen
- Hun effecten op mens en milieu
- mechanismen die nadelige effecten veroorzaken modellen/systemen die negatieve effecten kunnen verklaren en voorspellen

Maar deze ideale wereld is soms ver weg en niet alle gegevens zijn beschikbaar. Na 10 jaar onderzoek blijkt dat niet alles in het laboratorium goed is vastgelegd en dat niet alles ter beschikking werd gesteld. Doordat niet alles wordt gedeeld, wordt de vraag gesteld of er wel een stevige basis is om op te bouwen. Dat kunnen ze niet 100% zeggen. Wat vormt dan wel een goede basis om op te bouwen?

- Verbetering van de data-kwaliteit en -management
- Geharmoniseerde grenswaarden voor beroepsmatige blootstelling
- Realistisch REACH voor nanomaterialen
- Innovatie in risk assessment
- Toekomstbestendige aanpak

Met een aantal Europese landen worden de handen in elkaar geslagen. Onderzoek van Europese commissie wordt ingezet om testguidelines te ontwikkelen. Dit vormt een belangrijk element voor bedrijven om grip te krijgen op de situaties. Er dient gecoördineerde actie van lidstaten opgezet te worden om OEL's te ontwikkelen bij verschillende toepassingen. Momenteel zijn de referentiewaarden niet gezondheidskundig onderbouwd. Een vervolg hiervan in 2019 is een voorstel voor aanpassing van de NRV's (Nano Reference Values) door sociale partners. In 2020 wordt gestart met ontwikkeling van gezondheidskundige NRV's met andere EU-lidstaten. Er zijn reeds veel acties geweest omdat er noodzaak was om guidance aan te reiken betreffende welke modellen er gebruikt kunnen worden. De Nanotoolselector geeft de keuzehulp bij risicobeoordeling en -beheersing van nano-

materialen op de werkvloer (websiteontwikkeling – link op arboportaal). Hier vindt men eveneens achtergrondinformatie van alle modellen. Tijdens de presentatie zijn enkele voorbeelden getoond. Hieruit blijkt dat naleving van REACH tijdrovend en kostbaar blijft. Om tijd en kosten te besparen hebben we fundamenteel inzicht nodig in de mechanismen die schadelijke effecten veroorzaken (Grouping en read-across). Verder dient er geïnvesteerd te worden in goedkopere en snellere testmethodes (zo min mogelijk gebruik van dierstudies).

We moeten hierbij ook rekening houden dat ontwikkeling heel snel gaat en dat complexere materialen ook andere eigenschappen hebben.

Hieruit kunnen we concluderen dat er geen één goed antwoord over toekomstbestendige aanpak is waarbij we meer moeten nadenken over de veiligheid en gezondheid in begin van de keten nl. Safe Innovation Approach:
- 1ste gericht op praktische aanpak in begin van productketen.
- 2de is meer gericht op regelgevers.

Toekomstbestendige aanpak is dynamiekproductontwikkeling en statische aanpak van regelgeving beter op elkaar afgestemd (Safe bij design implementatie).
- Identificeert (on)zekerheid van gezondheids- en milieurisico's in een zo vroeg mogelijk stadium
- Streeft naar het toepassen van stoffen met het laagst mogelijke gevaar, maar met een hoge functionaliteit
- Doelstellingen voor het verminderen van de blootstelling van nanomaterialen aan mens en milieu

Hierbij dient voldoende aandacht/investering aan Safe bij design-implementatie in het onderwijs aanwezig te zijn. De dialoog tussen regelgevende risicobeoordelaars en innovators dient gestimuleerd te worden. Verbindingen dienen hierbij aangelegd te worden (European Nano Risk Governance framework en council). Tot slot wordt aangekaart dat hiervoor een goede structuur ontwikkeld dient te worden nl:
- Ontwikkeling van toekomstbestendig besluitvormingskader
- Integreert wetenschappelijke gegevens en operationele instrumenten
- Participatieve en proactieve rol voor belanghebbenden
- Gebaseerd op bestaande infrastructuur
- Alle domeinen: chemicaliën, biociden, consumenten, voeding, geneeskunde, enz.
- Het verbinden van belangrijke organisaties en belanghebbenden (EU en wereldwijd)
- Overkoepelend, onafhankelijk en betrouwbaar
- Brug tussen kennis en beleid Service voor alle belanghebbenden

Als 3de spreker werd **Alain Pardon**, IMEC, uitgenodigd om een praktijkvoorbeeld 'Engineered nano materiaal: risk banding en monitoring' toe te lichten. IMEC is het grootste onafhankelijke Europese onderzoekscentrum op het gebied van micro-elektronica, nanotechnologie, artificiele intelligentie, ontwerpmethodes en technologieën voor ICT-systemen. Ze zijn begonnen met het bouwen van structuren waarbij structuren kunnen gebouwd worden met dezelfde grootte als biologisch materiaal (incl. bouwen van structuren met verbindingen met biologisch materiaal). Biomedische toepassingen worden eveneens uitgebouwd (viraal materiaal detecteren, neuronen verbinden met nanomaterialen).

Bij deze toelichting wordt nadruk gelegd op het uitwerken van een praktijkvoorbeeld. Hoe gaan we hiermee om in de praktijk? Een stappenplan wordt besproken:
- Stap 1: aan tafel zitten 'wat zijn de materiaaleigenschappen? Wat zijn de risico's? Is dit gevaarlijk materiaal?'
- Stap 2: werkpostanalyse.
- Stap 3: risicoevaluatie en uitvoering van air sampling.
- Stap 4: uitwerken van preventiemaatregelen.

Bij identificatie van de risico's (stap 1) worden de materiaaleigenschappen in kaart gebracht (persistentie, dispersiemogelijkheden, grootte, toxiciteit, aanwezigheid van transitiemetalen, …). Hierbij werd eveneens rekening gehouden met nanomaterialen in geaggregeerde of geaglommeerde toestand. Nanomaterialen die vrijkomen bij onderhoud van proceskamers of bij breken/klieven van wafers werd eveneens opgenomen bij de identificatie. Na de identificatie volgt de werkpostanalyse (stap 2). De werkpostanalyse wordt uitgevoerd door iemand met medische achtergrond. Hierbij worden activiteiten (bv. onderhoud van reactor) opgesplitst en opgebouwd uit een aantal taken/deelactiviteiten (bv. spoelen, openen, sluiten van reactor, …). Per taak wordt nagegaan of er een mogelijkheid is op blootstelling aan engineered nanomaterialen, chemische stoffen, biochemische stoffen of fysische agentia. Er wordt eveneens rekening gehouden met de ergonomische risico's. Na de werkpostanalyse volgt de risicoevaluatie (stap 3). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een risk banding (met hazard potential en exposure potential). De hazardband wordt bepaald volgens isonormen. Naast de hazardband wordt de blootstelling in kaart gebracht (bv. sprayen, mechanische manipulaties, …). Tijdens de voorstelling wordt het invulformulier van hazard en exposure assessment getoond. Grotendeels van de gevallen resulteert dit in een probleemsituatie waardoor vaak wordt geconcludeerd om te gaan meten nl. bij Likely en Potential risk band. Tijdens deze meetcampagne/air sampling wordt gebruik gemaakt van condensation particle counters (CPC), waarbij 1 draagbaar en 1 verplaatsbaar toestel beschikbaar is. Bij de air sampling wordt uitgevoerd:
- Eliminatie van de achtergrond door cleanroomSafe innovation
- Achtergrond wordt steeds gemeten 1-3 min en de activiteiten steeds 30 min.

- Monitoring en karakterisatie (SEM, TEM)
    - Een staal wordt door middel van klein zeefje genomen
- Video footage tijdens metingen, synchrone 'time stamp'

Tijdens de uiteenzetting worden verschillende grafieken getoond (activiteiten ifv tijdsverloop). Hieruit blijkt dat de conclusies steeds bijzonder moeilijk zijn. Enkele voorbeelden: 1) Bij het openen van proceskamers komen ze tot vreemde activiteiten. 2) Bij dry wiping in de cleanroom zien we meer materiaal bij sticky mat. 3) Ze zien ook meer materiaal uit stofzuigers komen. Dit kan te wijten zijn dat het materiaal collecteert op hepafilter en daarna door luchtstroom terug los komt. Omwille van het moeilijk concluderen en ongeacht het blootstellingsniveau, blijft het belangrijk om preventiemaatregelen toe te passen en te respecteren (stap 4). Onderstaande lijst geeft collectieve beschermingsmiddelen weer.

- Volgen van training ifv wat je activiteiten bij IMEC (bestaat uit 4 modules)
- Signposting en labeling.
    - Je moet kunnen zien in bedrijf welke gevaren zijn. Stickers aanbrengen. Stickers bestaan niet in Europa waardoor IMEC ze zelf heeft ontwikkeld.
- Housekeeping – clean workbench
- Gesloten werkomgeving bv. glove box
- Geventileerde gesloten werkomgeving bv. biosafety cabinet
- Gedeeltelijk gesloten werkomgeving met ventilatie bv. fume food, wetbench, …

Onderstaande lijst geeft individuele beschermingsmiddelen weer.

- FFP3-maskers
- SCBA (maar zware ergonomische belasting)
- Tyvekpak en handschoenen

Uit de toelichting van dit praktijkvoorbeeld kunnen we concluderen dat:

- Zeer moeilijk is om nano-toxicologische eigenschappen te krijgen (REACH)
- Risicoanalyse (banding) dient te gebeuren door EHS expert
- Regelmatig de criteria van hazard banding dient herbekeken te worden ifv de resultaten (vacuumcleaning)
- De metingen door externe labo's steeds de bedrijfsinterne metingen bevestigen
- Opleiding en sensibilisering van personeel absoluut noodzakelijk is

Als laatste spreker kwam **Paul Borm**, partikel toxicoloog (HHU Dusseldorf) en klinisch directeur van Nano4imaging, aan bod met een praktijkvoorbeeld uit medische sector, waarbij nanodeeltjes worden ingebed in een medical device om zichtbaarheid en manipulatie in MRI mogelijk te maken. Dit device heeft als tox testen voor FDA en CE goedkeuring doorstaan, en Borm wil aangeven dat de interpretatie van de tests verschillende kanten kent. Hij pleit ervoor de toelating voor gebruik van nanodeeltjes niet alleen op basis van hazard assessment te doen, maar een totale risk-benefit analyse uit te voeren. Borm liet zien hoe een dergelijke analyse er voor het product van Nano4Imaging uit kan zien:

- Huidige procedure vindt plaats in cathlab met gebruik van ioniserende straling (Röntgen) en hoge dosis contrast middel.
- Vermijden van straling en contrast een must bij gevoelige patientengroepen
- Verplaatsen procedure naar MRI heeft dit voordeel, maar instrumenten ontbreken tot nu toe.
- Met behulp van ijzeroxide nanodeeltjes kan een alternatief instrument zichtbaar worden gemaakt en procedure in MRI uitgevoerd.
- Zolang de nanodeeltjes niet vrij kunnen komen uit device is risico ervan 0, en het risico op complicaties van MRI vele malen lager dan in cathlab.

Verder gaf de spreker aan dat veel toelatingstests met medisch instrumenten gebeuren onder ISO 10,993 (1- 14). Die tests gebeuren onder GLP en worden alleen gedeeld met de zogenaamde geaccrediteerde instanties (notified body). Veel tox gegevens over materialen zijn derhalve voorhanden, maar kunnen in de huidige regelgeving niet worden gedeeld. Door het gecontroleerd delen van deze gegevens kan een enorme besparing worden gemaakt in het gebruik van proefdieren voor nieuwe (nano)materialen. Tenslotte vermeldt hij dat in zijn bedrijf in de beginfase veel aandacht is geweest voor SAFE-BY-DESIGN zodat de nanomaterialen op de beste manier in het product worden geïntegreerd, maar ook andere materialen met wellicht een betere werking bewust zijn uitgesloten.

Paneldiscussie met de zaal

Verschillende vraagstellingen betekent steeds een mooie opstart en opbouw voor het panel. Enkelen die ter discussie aan bod kwamen:

- Er dient meer data gedeeld te worden. Hierbij dient een manier gevonden te worden om dit publiek te maken. Iedere beroepsgroep zou hierbij de vraag omtrent onzekere risico's dienen te stellen
- Kennis over waar nanodeeltjes naartoe gaan is gekend en niet nieuw. De vraag wordt hierbij gesteld waarom dit niet sneller gaat (20 jaar)
- De toekomst voor nieuw onderzoeksontwikkeling is multidisciplinair. Vroeger kwam dit echter vaak enkel aanbod bij fysici. Momenteel werken we bij wetenschappelijk onderzoek reeds multidisciplinair.

Gedurende deze bijeenkomst hebben de sprekers met verschillende achtergronden en met praktijkvoorbeelden verschillende invalshoeken van dit thema helder en duidelijk belicht. Door actieve discussies vanuit het aanwezige publiek konden we deze onderwerpen verder bediscussiëren.