

Nanomaterialer og helbredseffekter

Definition og diagnostiske kriterier for de specifikke tilstande

Når vi i Danmark definerer nanomaterialer, henvises generelt til EU's definition af nanomaterialer vedtaget af Europa Kommissionen i 2011;

»Nanomateriale«: et naturligt, tilfældigt opstået eller fremstillet materiale, der består af partikler i ubundet tilstand eller som et aggregat eller som et agglomerat, og hvor mindst 50 % af partiklerne i den antalsmæssige størrelsesfordeling i en eller flere eksterne dimensioner ligger i størrelsesintervallet 1-100 nm.[1]

I samme vedtagne definition gøres der opmærksom på, at selv et mindre antal partikler i størrelsesintervallet 1-100 nm kan berettige en målrettet vurdering, selv om det vil være misvisende at kategorisere sådanne materialer som nanomaterialer. Det kan, af hensyn til miljø, sundhed eller sikkerhed mm., være hensigtsmæssigt at anvende tærskelværdier på under 50%.

Ovenstående skal dog vurderes ud fra et sundhedsmæssigt perspektiv. Her er der af uanset vedtagne definitioner ikke nogen helbredsmæssig forskel på partikler lige over eller under den vedtagne definition på 100 nm. Dette medfører at det i en klinisk vurdering er mere hensigtsmæssigt at arbejde med en "blødere" definition af partikler i størrelser omkring førnævnte nanospektrum, uden at en fast øvre grænse for partikelstørrelse som sådan kan defineres.

I dette henseende er også forureningsbegrebet "ultrafine partikler" klinisk relevant, og dækker over stoffer under 100 nm. Disse er typisk dannet ved høje temperaturer, og har klinisk set samme helbredsmæssige påvirkninger.

Partikler i nanostørrelse/ultrafine partikler i sin naturlige form er velkendte, og kan opdeles i 3 typer:

1. Naturligt forekommende partikler der opstår f.eks. ved afbrænding af organisk materiale, skovbrande, vulkanudbrud.
2. Industrielle biprodukter (også kaldet proces-genererede nanopartikler), dvs. menneskeskabte partikler fra udstødningsgasser fra køretøjer (dieselpartikler mm.) eller fra maskiner og processer som f.eks. svejsning (svejsrerøg).
3. Teknisk fremstillede nanopartikler (syntetiske), der designes pga. særligt ønskede karakteristika og egenskaber.[2] F.eks til overfladebehandlinger mm.

Incidens/prævalens

Der er p.t., ikke lavet fyldestgørende opgørelser/estimer over nanomaterialers bidrag til relaterede lidelser.

Epidemiologi er sygdomsmæssigt 20-40 år bagefter, og da process-generede nanomaterialer først blev "populære" omkring årtusindskiftet er der endnu ikke epidemiologisk evidens for helbredseffekter af tekniske nanomaterialer.

For information om øvrig incidens/ prævalens af relaterede lidelser omtalt i denne instruks, se Armonis sygdomsspecifikke instrukser.

<https://dasam.dk/om-armoni/>

Arbejdsrelateret ætiologi

Eksposering for nanomaterialer kan forekomme både som pulver, aerosoler, væsker eller i granulat og pastaform.

Den vigtigste arbejdsrelaterede eksposering er via inhalation af luftbårne partikler, pulver og aerosoler, da disse små partikler fordeler sig helt ud i lungetræets mindste grene og alveoler.

Måling af nanopartikler i et miljø vanskeliggøres dog af, at nanopartikler i luften aggregerer, eller danner agglomerater samt "klistrer" til andre molekyler, og dermed ikke altid lader sig detektere eller kvantificere ud fra en måling af luftbårne partiklers størrelse, på trods af tilstedeværelse af nanopartikler.[3]

For at kunne bestemme en medarbejders eksposering for nanomaterialer er man nødt til at bestemme indholdet af nanomaterialer i alle luftbårne partikler, uanset størrelse[3]

Med fordel kan nanomaterialer vurderes ud fra oplysninger om pulverets/materialets støvningsindex "**Nanomaterial dustiness**". Dette gør det muligt at beregne, hvilke koncentrationer af respirable partikler en medarbejder er udsat for.[4]

Ved håndtering af pulver af nanomaterialer vil nanopartiklerne i luften opføre sig mere som gasser pga. lav masse, og holde sig svævende i luften i længere tid og over større afstande, og dermed eksposere alle i et produktionslokale, og ikke kun medarbejderen der bearbejder materialet. Indkapsling af arbejdsprocesser, eller adækvat afskærmning i forhold til omgivelser er en nødvendighed. Som en naturlig konsekvens af dette, så bør alle i lokalet anvende værnemidler, hvis dette vurderes påkrævet for den der håndterer nanomaterialet.

Eksposeringen for proces-genererede nanopartikler forekommer mange steder f.eks.:

- Dieseldrevne tog og køretøjer
- Flymotorer
- Brand
- Lagerhaller med tunge køretøjer mm.

Eksposering for tekniske nanopartikler er hyppigst forekommende ved:

- Fremstilling af nanomateriale holdige produkter, som f.eks. maling, kompositter, plast, bilerplejeprodukter, kosmetik og fødevareremballage, rengøringsprodukter/overfladebehandling.
- Forskningsaktivitet.
- Håndtering af nanomaterialer på lager, ved vedligehold, samt salg og ved bortskaffelse.

Derudover forekommer nanopartikler i produkter som f.eks.:

- Maling
- Katalysatorer
- Sportsartikler (kulstofnanorør ”CNT”)
- Produkter til overfladebehandling. (vandafvisende, smudsafvisende, antimikrobiel, ridseresistent)
- Tekstiler (nanosølv-lugtbekæmpelse/biocid)
- Kosmetik (liposomer og olieemulsioner, nanotitaniumdioxid i solcreme, farvepigmenter)
- Bildæk
- Elektronik
- Analytisk kemisk udstyr

Generelt vurderes eksponeringen for nanopartikler, når de er indlejret i et produkt for lille, men kan give anledning til større eksponering ved bearbejdelse med f.eks. slibe og skære processer, særligt ved bearbejdning af kompositmaterialer som f.eks. glasfiber eller kulfiber. En forværende faktor er bearbejdelse af materialer med el-værktøjer, såkaldte ”powertools”, da denne højenergiforarbejdelse emitterer partikler af mindre størrelse.

I 2009 trådte EU’s kosmetikforordning i kraft, der medførte at nanomaterialer, ud over de der er brugt som farvestoffer, UV-filter eller konserveringsmidler, skal deklareres på produkters indholdsdeklaration som ”nano”. [5]
 Alle virksomheder i Danmark, som fremstiller eller importerer et anmeldelsespligtigt produkt, her er produkter der indeholder nanomaterialer indbefattet, har pligt til at anmelde produktet til Produktregisteret. Det skal ske senest én måned efter, at fremstilling eller import er påbegyndt.[6]

Anden ætiologi

Nanopartikler udgør også en miljø og sundhedsmæssig risiko fra kilder som f.eks. trafikens udstødningsgasser og brændeovne, samt andre forbrændingsprocesser af organiske forbindelser.

Individuel sårbarhed

Særligt sårbare overfor nanomaterialers negative helbredseffekter formodes at være personer der i forvejen har en lungelidelse f.eks. astma eller KOL, såvel som tilstande der disponerer til udviklingen af hjertekarsygdomme som f.eks. diabetes, rygning, hypertension, hyperkolesterolemie, overvægt og livstilsfaktorer.

Udredning og rådgivning

Eksponerings art og omfang

Ved eksponering for et nanomateriale eller produkt indeholdende nanopartikler er det nødvendigt at få belyst:

- Produktinformation (fabrikant, produkt, produktsammensætning f.eks. filmdannende komponent, drivstof og opløsningsmiddel – hvor det har vist sig at jo mere fedtopløseligt, jo mere skadeligt[7])

- Eksponeringens karakter (pulver, aerosoler, væskebaseret eller i granulat og pastaform).
- Eksponeringens omfang (forbrugt mængde af produkt).
- Eksponeringens varighed (minutter/timer pr. dag)
- Applikation: medie og teknik (Spray/forstøver/klud – anvendelse af disse).
- Ydre omstændigheder (indendørs/udendørs, lokalets størrelse, ventilationsforhold).
- Personlig beskyttelse og værnemidler (åndedrætsværn, handsker, beklædning osv.)

Helbred

Omfanget af nanomaterialernes udbredelse og helbredsmæssige påvirkning er fortsat kun delvis belyst. Visse nanomaterialers påvirkning er dog veldokumenteret og yderst skadelige.

Ved inhalation af spray produkter:

Acute Respiratory Distress Syndrome “ARDS”

(Akut lungesvigt):

Særlig bemærkning skal knyttes til såkaldte ”sprayprodukter”, disse omfatter både spray og pumpeflaske applikation. Disse produkter er tiltagende hyppigt benyttet til overfladebehandling i rengøringsbranchen, ofte som smuds og vandafvisende behandling. Disse produkter kan ved eksponering give akutte reaktioner i lungerne. Denne effekt kan tilskrives overfladebehandlingsprodukter hvor den filmdannende komponent har egenskaber der nedbryder lungens surfaktant.[8] Symptomerne er udtalt dyspnø og takypnø, hypoksæmi, evt. feber, pleurale brystmerter, venestase. [9]

Ved inhalation af nanometaller:

Toksisk Alveolitis ”Metalrøgsfeber”

Eksponering for produkter med indhold af nanometaller kan lede til deponering af nanometalpartikler i lungernes dybere dele, hvor de forbliver i længere tid end partikler deponeret i øvre luftveje. Partiklerne kan lede til inflammationsprocesser og aktivering af akutfasereaktanter,[10] hvilket kan lede til et immunologisk respons og toksisk alveolitis. Se Armonis sygdomsspecifikke vejledning. [11]

Astma

Metaller udgør en velbeskrevet gruppe af allergener der kan forværre eller muligvis inducere en astma lidelse.[12]

Nanometaller har vist sig at medføre større potentiale for at påvirke kroppens celler, påvirke partikel optagelse, partikel metabolisme, cellular deponering og cytotoxicitet, end større metalpartikler[13]. Den størrelsesrelaterede effekt på immunforsvaret er dog fortsat mangelfuld belyst.

Kronisk obstruktiv lungelidelse "KOL"

Uspecifik partikel eksponering fra f.eks. svejsning, slibning, boring, fræsning og skærebrænding er tidl. fundet associeret med udvikling af Kronisk Obstruktiv lungelidelse (KOL) med en OR på 1,43. [14]
Se Armoni vejledning for KOL[15]

Hjertekarsygdom

Det er i dyreeksperimentelle studier vist, at nanomaterialer i lungerne øger akutfaseresponset (akutfaseprotein SAA) i bl.a. lunge, lever, blod og dermed muligvis kan medvirke til at øge risikoen for åreforkalkning og dermed hjertekarsygdom.[16][17] Forsøg med frivillige forsøgspersoner har vist at indånding af ZnO og CuO nanopartikler også forårsager øget mængde akutfase respons proteiner i blodet hos mennesker. [14, 17]

Ved inhalation af nanomaterialer/partikler i øvrigt:

Cancer

- *Dieselpartikler* fra udstødning er kræftfremkaldende og kan medføre lunge- og blærecancer.[18]
- Et specifikt teknisk fremstillet kulstofnanorør er klassificeret som muligt kræftfremkaldende (MWNT-7/XNRI-7 i Group 2B).[19] og forårsager lungekræft ved indånding i rotter.
- Sort og hvid pigment, hhv. carbon black og titanium dioxid er klassificeret som muligt kræftfremkaldende (Group 2B) [20], og forårsager lungekræft ved indånding hos rotter.

Derover vil en lille del af nanopartiklerne vandre fra lungerne over i blodbanen og blive deponeret i leveren hvor dyreforsøg har vist mulig genotoksisk effekt.[21, 22]

Derudover:

Dyrestudier viser desuden at eksponering for partikler i nanostørrelse kan påvirke produktionen af sædceller i hanmus, og at sædproduktionen i afkom fra kan tage skade hvis hunmus eksponeres for nanopartikler mens de er drægtige. Mekanismen bag effekten er fortsat uklar.[23]

Andre effekter af nanomaterialer er fortsat under udredning. Her viser forskning fra Dansk Center for Nanosikkerhed og international forskning via dyreforsøg, at indånding af nanopartikler giver kraftigere og længerevarende reaktioner end større partikler med samme kemiske sammensætning.[24]

Dyrestudie tyder også på, at stoffer i nanoform kan udløse reaktioner ved langt lavere koncentrationer end større partikler med samme kemiske karakteristisk.[25]

Dermed er omfanget af helbredspåvirkninger ved stigende indførsel af nanobaserede produkter potentielt set et stigende problem.

Diagnosekoder

- DJ68.0 Bronchitis eller pneumonitis forårsaget af indåandede kemikalier, gasser, røg eller dampe
- J809 Alveolebeskadigelse med respirationssvigt (ARDS)
- J45.0 astma bronchiale allergicum
- J45.1 astma bronchiale non allergicum
- J45.8 astma bronchiale af blandet type
- J45.9 astma bronchiale uden specifikation
- J41.0 Bronchitis chronica simplex
- J41.1 Bronchitis chronica mucopurulenta
- J42.9 Kronisk bronchitis uden specifikation
- J43.9 Emphysema uden specifikation
- J44.9 Kronisk obstruktiv lungesygdom uden specifikation
- DC34.9 Neoplasma malignum bronchi et pulmonis.
- C67.0 Neoplasma malignum vesicae urinariae, trigonum
- C67.1 Neoplasma malignum vesicae urinariae, loft
- C67.2 Neoplasma malignum vesicae urinariae, sidevæg
- C67.3 Neoplasma malignum vesicae urinariae, forvæg
- C67.4 Neoplasma malignum vesicae urinariae, bagvæg
- C67.5 Neoplasma malignum vesicae urinariae, cervix
- C67.6 Neoplasma malignum vesicae urinariae, orificiumureteris
- C67.7 Neoplasma malignum vesicae urinariae, urachus
- C67.8 Neoplasma malignum vesicae urinariae, flere regioner
- C67.9 Neoplasma malignum vesicae urinariae, uden specifikation

Prognose og prognostiske faktorer

- ARDS har høj mortalitet
 - 34-55 % mortalitet på sygehus.
- Selv ved vellykket behandling for ARDS vil patienten ofte være præget af sequelae efter sygdommen og evt. intensivbehandling.

For øvrige lidelser se relevant Armoni vejledning: <https://dasam.dk/om-armoni/>

Rådgivning

Ved arbejde, hvor der er risiko for, at de ansatte kan blive udsat for indånding af nanomaterialer i pulver- og aerosolform, skal arbejdet foregå i et lukket system. Derudover vil værnemidler, der yder den tilstrækkelige beskyttelse, normalt være støvafvisende arbejdstøj, egnede handsker og tætsluttende briller samt egnet åndedrætsværn.

Ved brug af egnede handsker, der beskytter effektivt mod nanomaterialer, skal der i øvrigt tages højde for de andre stoffer og materialer, som den ansatte arbejder med på samme tid fx opløsningsmidler.

Hvis der er risiko for, at de ansatte kan blive udsat for luftforurening med nanomaterialer, vil der, for at yde den bedste beskyttelse, mindst skulle anvendes åndedrætsværn med P3-filtre.

Hvis der er risiko for, at de ansatte kan blive udsat for luftforurening med nanomaterialer i høje koncentrationer, eller hvis luftforureningens sammensætning eller koncentration er ukendt, skal åndedrætsværnet være luftforsynet.

Hvis der er risiko for, at de ansatte kan blive udsat for kulstofnanorør eller andre uopløselige nanofibermaterialer, vil der, for at yde den bedste beskyttelse, skulle bruges friskluftforsynet åndedrætsværn og tætsluttende støvafvisende heldragt med hætte.[26]

Administrative forhold

Anerkendelseskriterier

- Lungecancer kan anderkendes efter eksponering for asbest, udstødningsgasser fra dieselmotorer
- Urinblærecancer kan anderkendes efter eksponering for udstødningsgasser fra dieselmotorer.
- Kronisk bronchitis/KOL kan anderkendes efter eksponering for Dampe/gasser/støv og/eller røg i mange år
- Astma (*allergisk og ikke-allergisk*) kan anderkendes efter eksponering for støv eller dampe fra Krom og visse af dets forbindelser, Kobolt, Aluminium, Hårdmetal, Nikkel mm.
- ARDS står ikke på erhvervssygdomsfortegnelsen, men kan anderkendes efter ulykke som arbejdsrelateret skade.
- Toksisk alveolitis er ikke på Arbejdsskadestyrelsens erhvervssygdomsfortegnelse. Kan forelægges erhvervssygdomsudvalget.

Aktuelle kriterier for anerkendelse af erhvervssygdomme kan ses i 'Erhvervssygdomslisten' [27] og vejledning til listen med eksempler på anerkendte sager findes i 'Vejledning om erhvervssygdomme' [28]

Dokumentation

Forfatter: Bjørn Riddervold

Review: Ulla Vogel

Dato: Oktober 2020 (publiceret juni 2024)

Revideres:

Referencer:

1. Kommissionen, E., *KOMMISSIONENS HENSTILLING af 18. oktober 2011 om definitionen af nanomaterialer*. 2011: Den Europæiske Unions Tidende.

2. <https://at.dk/arbejdsmiljoeoproblemer/kemi/saerligt-for-kemisk-arbejdsmiljoe/nanopartikler/>
3. Schneider, T. and K.A. Jensen, *Relevance of aerosol dynamics and dustiness for personal exposure to manufactured nanoparticles*. Journal of Nanoparticle Research, 2009. **11**(7): p. 1637-1650.
4. <https://euon.echa.europa.eu/da/reach-test-methods-for-nanomaterials>
5. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:da:PDF#page=16>
6. <https://at.dk/regler/at-vejledninger/anmeldelse-farlige-stoffer-materialer-45-2/>
7. Nørgaard, A.W., et al., *Pulmonary toxicity of perfluorinated silane-based nanofilm spray products: solvent dependency*. Toxicol Sci, 2014. **137**(1): p. 179-88.
8. Larsen, S.T., et al., *Mechanism of action of lung damage caused by a nanofilm spray product*. Toxicol Sci, 2014. **140**(2): p. 436-44.
9. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/lunger/tilstande-og-sygdomme/oevrigesygdomme/ards/>
10. <https://www.kemifokus.dk/wp-content/uploads/sites/7/DAK1-2014-s12-13.pdf>
11. <https://dasam.dk/wp-content/uploads/2019/03/Toksisk-pneumosis.pdf>
12. Roach, K.A., A.B. Stefaniak, and J.R. Roberts, *Metal nanomaterials: Immune effects and implications of physicochemical properties on sensitization, elicitation, and exacerbation of allergic disease*. J Immunotoxicol, 2019. **16**(1): p. 87-124.
13. Shang, L., K. Nienhaus, and G.U. Nienhaus, *Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters*. J Nanobiotechnology, 2014. **12**: p. 5.
14. Ryu, J.Y., et al., *Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and Vapors, Gases, Dusts, or Fumes (VGDF): A Meta-analysis*. Copd, 2015. **12**(4): p. 374-80.
15. <https://dasam.dk/wp-content/uploads/2020/05/KOL.pdf>
16. <https://www.kemifokus.dk/wp-content/uploads/sites/7/DAK1-2014-s12-13.pdf>
17. Vogel, U. and F.R. Cassee, *Editorial: dose-dependent ZnO particle-induced acute phase response in humans warrants re-evaluation of occupational exposure limits for metal oxides*. Particle and Fibre Toxicology, 2018. **15**(1): p. 7.
18. https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/pr213_E.pdf
19. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono111-01.pdf>
20. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono93.pdf>
21. Modrzynska, J., et al., *Primary genotoxicity in the liver following pulmonary exposure to carbon black nanoparticles in mice*. Part Fibre Toxicol, 2018. **15**(1): p. 2.
22. Sadauskas, E., et al., *Biodistribution of gold nanoparticles in mouse lung following intratracheal instillation*. Chem Cent J, 2009. **3**: p. 16.
23. <http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1502.pdf>
24. Husain, M., et al., *Carbon black nanoparticles induce biphasic gene expression changes associated with inflammatory responses in the lungs of C57BL/6 mice following a single intratracheal instillation*. Toxicol Appl Pharmacol, 2015. **289**(3): p. 573-88.
25. Kyjovska, Z.O., et al., *DNA damage following pulmonary exposure by instillation to low doses of carbon black (Printex 90) nanoparticles in mice*. Environ Mol Mutagen, 2015. **56**(1): p. 41-9.
26. <https://at.dk/regler/at-vejledninger/arbejde-nanomaterialer-9-3-1/>
27. <https://www.retsinformation.dk/eli/lta/2020/1064>
28. <https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2020/9563>