



## **ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9654**

### **Gezondheidsrisico's van stoffen mondklappers behandeld met biocide op basis van zilver ter bescherming tegen COVID-19 infectie**

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides a risk assessment of textile face masks treated with a silver-based biocide for protection against SARS-CoV-2 infection.

This report aims at providing policy makers with guidance on the handling of and the scientific research on textile face masks.

Versie gevalideerd op het College van  
7 juli 2021

## **I INLEIDING EN VRAAGSTELLING**

Naar aanleiding van een tussentijds rapport van het AgMask-onderzoek naar de door de Belgische overheid uitgedeelde gemeenschapsmaskers ontving de Hoge Gezondheidsraad (HGR) op 15 januari 2021 een tweeledige adviesvraag vanwege de federale Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid.

Dit AgMask-onderzoek wordt uitgevoerd door Sciensano. Het beoogt te peilen naar de mogelijke gezondheidsrisico's voor de mens veroorzaakt door het dragen van dergelijke maskers die behandeld zijn met zilver omwille van zijn antimicrobiële eigenschappen.

Uit het tussentijdse rapport blijkt dat er zilver- en titaniumdioxide onder verschillende fysische vormen en ook als nanodeeltjes te vinden zijn in de vezels van de betrokken maskers. In het eerste luik van de adviesvraag vraagt de minister daarom dat de HGR experts samenbrengt voor een analyse op de gezondheidsrisico's die ontstaan bij blootstelling door langdurige inademing via dergelijke maskers. Deze vraag zal parallel met het lopende Sciensano-onderzoek behandeld worden.

Het tweede luik van de adviesvraag vraagt om een hoorzitting met de dienst biociden van de Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu (FOD VVVL) en om te bekijken welke acties moeten worden ondernomen betreffende de resterende maskers die nog bij apothekers te vinden zijn.

Een mail van 19 februari 2021 vanwege het kabinet van de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid gaf aan dat de druk om te communiceren over het onderwerp van mondklappers zeer groot was en dat er sneller diende geschakeld te worden. Daarom werd er afgestapt van het concept van een hoorzitting en werd er gekozen voor een overleg met de deskundigen, waarbij een vertegenwoordiger van Sciensano en een vertegenwoordiger van de FOD VVVL aanwezig waren. De essentiële bevindingen van dit overleg werden op 23

februari 2021 via een briefadvies overgemaakt aan de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid (HGR, 2021).

Het hier voorliggende advies werkt dit dringende briefadvies verder uit met wetenschappelijke achtergrond en bijhorende referenties.

## II CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

Het advies van de HGR is beperkt tot het geven van een wetenschappelijke risico-evaluatie (*Risk Assessment*). Risicomanagement (*Risk Management*) en risicocommunicatie (*Risk Communication*) is de bevoegdheid van de uitvoerende overheidsinstanties. Beslissingen over de te nemen remediërende maatregelen vallen dus buiten de bevoegdheid van de HGR. Uitspraken hieromtrent zijn bedoeld als raadgevend. Dit geldt o.a. voor het gevraagde advies omtrent te nemen acties inzake *stocks*, etc.

De HGR formuleert de volgende bevindingen:

- De mondmaskers zijn een behandeld artikel met een biocide PT9 op basis van zilvernitraat. Zilver komt voor als ionisch zilver ( $Ag^+$ ), als metallisch zilver ( $Ag^0$ ) en als nanopartikel.
- Als biocide PT9 is zilver in de EU toegelaten en in België erkend. Het is echter belangrijk bij het specifieke gebruik van mondmaskers om rekening te houden met de specifieke toxiciteit van de verschillende fysicochemische vormen van zilver (zilverionen of in nanovorm) en de mate van inademing. Het zilver in de Avrox-maskers is gebonden in een polyanionische polymeer dat de zilverkationen bindt en geleidelijk vrijstelt ("slow release"). Gezien de onzekerheid over bepaalde risicogerelateerde factoren (de chemische vorm van zilver, de toxiciteit van nanozilver, de afgiftekinetiek van zilver uit de maskers, etc.) moet de nodige voorzichtigheid aan de dag gelegd worden met de huidige erkenning van deze producten. De HGR besluit daarom om met de nodige voorzorg om te gaan met het gebruik van deze mondmaskers in afwachting van (1) meer wetenschappelijke informatie omtrent de blootstelling en de blootstellingsvorm van zilver via de ademhaling van de gebruiker en (2) de specifieke toxicologische evaluatie van nanozilver. Deze problematiek zou best op Europees niveau opgehelderd worden.
- Titaniumdioxide wordt gebruikt als additief bij synthetische vezels, bijvoorbeeld als matteringsmiddel. Het is een genotoxische en mogelijk carcinogene stof (categorie 2B). De aanwezigheid van titaniumdioxide in het weefsel van de mondmaskers kan een risico zijn als dit in betekenisvolle mate zou vrijkomen bij inhalatie. Dergelijke afgifte is echter gering omdat in de literatuur indicatie is van zeer geringe afgifte zelfs onder zeer agressieve experimentele omstandigheden (schuurtesten, extreem wassen). Men kan momenteel niet wetenschappelijk vaststellen of de zeer beperkte potentiële inhalatoire blootstelling geen risico zou inhouden. Zelfs bij perorale inname kan een genotoxisch effect niet worden uitgesloten (*Safety assessment of titanium dioxide*, E171 (EFSA, 2021)).

Dit leidt dan tot volgende besluiten:

- Het is niet uitgesloten dat bij gebruik van de Avrox-mondmaskers toxicologische drempelwaarden kunnen overschreden worden maar dit risico moet gerelativeerd worden gezien de vele onzekerheden met betrekking tot de blootstellingsgraad en de conservatieve toxicologische benadering.
- Alhoewel dit eerder een opinie is dan een wetenschappelijke vaststelling is het duidelijk dat het potentieel nadelig gezondheidsrisico van het gebruik van mondmaskers niet opweegt tegen het voordeel van hun gebruik ter preventie van een COVID-19 besmetting.
- Het gebruik van maskers die aanleiding zouden kunnen geven tot het inademen van titaniumdioxide is tegenaangewezen, behalve wanneer ze het enige voorhanden zijnde middel zijn om COVID-19 te voorkomen.

Meer specifiek kunnen volgende suggesties gedaan worden:

- Alhoewel een biocidebehandeling van mondmaskers wel bepaalde voordelen heeft ter voorkoming van infectie van de drager met microben en schimmels kan de vraag gesteld worden of dergelijke behandeling wel altijd noodzakelijk is.
- Het is aan te raden om bij de fabricatie van mondmaskers geen textielstoffen te gebruiken die titaandioxide bevatten.
- Gezien de onzekerheden die momenteel nog bestaan en in afwachting van meer wetenschappelijke informatie (o.a. AgMask-studie van Sciensano) omtrent de problematiek van zilvernanopartikels en de aanwezigheid van titaandioxidepartikels is het momenteel niet aangewezen om de *stocks* van de Avrox-maskers te gebruiken. Dit is echter een *Risk Management* beslissing.
- De maskers van *Tweeds&Cotton* zijn nog ongebruikt in *stock*. Aangezien er geen informatie is omtrent hun samenstelling, is het aangeraden ze voorlopig niet in gebruik te nemen en het resultaat van de analyses af te wachten.
- Aangezien er nog heel wat onzekerheid is omtrent het veilig gebruik, zouden de resterende maskers die zich nog in de apotheken bevinden eventueel *on hold* kunnen gezet worden in afwachting van verdere informatie (AgMask-studie).
- Het gebruik van maskers die momenteel in omloop zijn en verkocht worden door privébedrijven, zijn niet onderzocht op hun mogelijke behandeling met biociden en de aanwezigheid van titaniumdioxide.
- Er is nood aan informatie bij de gebruiker van de maskers betreffende de behandeling van de maskers voor, tijdens en na hun gebruik.
- Er is nog steeds nood aan heel wat wetenschappelijk onderzoek omtrent de toxiciteit van biociden en andere toxische stoffen die aanwezig kunnen zijn in mondmaskers. Dit betreft o.a.:
  - o De fysicochemische vorm waaronder zilver en andere producten in de maskers voorkomen (species ( $\text{Ag}^0$  of  $\text{Ag}^+$ ), partikelgrootte en -vorm) en de mogelijke omzettingen ervan bij het gebruik van de maskers,
  - o de inhalatoire giftigheid van deze diverse vormen van voorkomen,
  - o de mate van vrijstelling van deze producten uit de maskers,
  - o de invloed van het gebruik van de maskers en andere factoren die de afgifte van de werkzame stof beïnvloeden.

## Sleutelwoorden en MeSH *descriptor terms*<sup>1</sup>

<b>MeSH terms*</b>	<b>Keywords</b>	<b>Sleutelwoorden</b>	<b>Mots clés</b>	<b>Schlüsselwörter</b>
<i>Covid-19</i>	<i>Covid-19</i>	Covid-19	<i>Covid-19</i>	<i>Covid-19</i>
<i>pandemics</i>	<i>pandemic</i>	pandemie	<i>pandémie</i>	<i>Pandemie</i>
<i>nanoparticles</i>	<i>nanoparticles</i>	nanodeeltjes	<i>nanoparticules</i>	<i>Nanopartikel</i>
<i>silver</i>	<i>silver</i>	zilver	<i>argent</i>	<i>Silber</i>
<i>titanium dioxide</i>	<i>titanium dioxide</i>	titaandioxide	<i>dioxyde de titane</i>	<i>Titandioxid</i>
<i>textiles</i>	<i>textile</i>	textiel	<i>textile</i>	<i>Textilwaren</i>
<i>masks</i>	<i>face mask</i>	mondmasker	<i>masque buccal</i>	<i>Gesichtsmaske</i>
-	<i>human exposure</i>	humane blootstelling	<i>exposition humaine</i>	<i>menschliche Exposition</i>
<i>toxicity</i>	<i>toxicity</i>	toxiciteit	<i>toxicité</i>	<i>Toxizität</i>
-	<i>biocide</i>	biocide	<i>biocide</i>	<i>Biozid-Produkt</i>

MeSH (*Medical Subject Headings*) is de thesaurus van de NLM (*National Library of Medicine*) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

<sup>1</sup> De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de *scope* van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

### III METHODOLOGIE

Na analyse van de vraag hebben het College en de voorzitter van de *ad-hoc*werkgroep de nodige expertises bepaald. Op basis hiervan werd de *ad-hoc*werkgroep samengesteld met deskundigen met expertise inzake toxicologie, nanotoxicologie, pneumologie, respiratoire aandoeningen, humane blootstelling en textielengineering. De experts van de werkgroep hebben een algemene belangenverklaring en een *ad-hoc*verklaring ingevuld en de Commissie voor Deontologie heeft het potentieel risico op belangenconflicten beoordeeld.

Het advies berust op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur, zowel uit wetenschappelijke tijdschriften als uit rapporten van nationale en internationale organisaties die in deze materie bevoegd zijn, alsook op het oordeel van de experts.

Na goedkeuring van het advies door de werkgroep werd het advies gevalideerd door het College.

## IV UITWERKING EN ARGUMENTATIE

### Lijst van afkortingen

AhR	<i>Aryl hydrocarbon Receptor</i>
ANSES	<i>Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail</i>
BfR	<i>Bundesinstitut für Risikobewertung</i>
Covid-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FFP	<i>Filtering Facepiece Particals</i>
FOD	Federale Overheidsdienst
FOD VVVL	Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu
HGR	Hoge Gezondheidsraad
ICP-OES	<i>Inductive Coupled Plasma - Optical Emission Spectrometry</i>
LOAEL	<i>Lowest Observed Adverse Effect Level</i>
NOAEL	<i>No Observed Adverse Effect Level</i>
PBM	persoonlijke beschermingsmiddelen
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
p.o.	per os
PT	<i>Product Type</i>
RAC	<i>Risk Assessment Committee</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
STEM-EDX	<i>Scanning Transmission Electron Microscopy – Energy Dispersion</i>
TiO <sub>2</sub>	titaandioxide
TPA	12-O-tetradecanoylforbol-13-acetaat
WHO	<i>World Health Organization (Wereldgezondheidsorganisatie)</i>

### 1. Stoffen mondklappers ter bescherming tegen Covid-19 infectie

Mondklappers zijn bedoeld als aanvulling op de beschermingsmaatregelen ter voorkoming van verspreiding van ziektes (zoals COVID-19) bij de bevolking, in combinatie met handhygiëne en de regels van *social distancing* ([www.info-coronavirus.be](http://www.info-coronavirus.be)). Ze zijn het onderwerp van heel wat vragen omtrent hun nut, gebruik, de gebruikte materialen, het testen van hun efficiëntie (Ming Hui Chua et al, 2020; Palmieri et al, 2021) en de certificatie en *testing* (Centexbel, 2020). Het is belangrijk om een duidelijk onderscheid te kunnen maken tussen de verschillende soorten klappers:

1. Artisanale klappers: worden niet in serieproductie gemaakt.
2. Gemeenschapsklappers; worden gemaakt in serieproductie, uit materialen die hun specifieke functie bewezen hebben.
3. Medische mondklappers (of chirurgische mondklappers): moeten voldoen aan alle vereisten vastgelegd in de Verordening (EU) 2017/745 / Richtlijn 93/42/EEG betreffende medische hulpmiddelen (<http://data.europa.eu/eli/reg/2017/745/oj>).
4. PBM FFP2 (*Filtering Facepiece Particals 2*) en FFP3 mondklappers: zijn persoonlijke beschermingsmiddelen (PBM). Deze moeten voldoen aan alle vereisten vastgelegd in de Verordening (EU) 2016/425 betreffende persoonlijke beschermingsmiddelen. Deze klappers beschermen de drager tegen partikels/deeltjes.

Voor de al dan niet herbruikbare gemeenschapsmaskers gelden minimale vereisten voor confectie, onderhoud en gebruik, bedoeld om de risicofactor voor algemene overdracht van het infectieuze agens te beperken (NBN/DTD, 2020). Het dragen van de maskers is beperkt tot maximaal 4 uur en heeft tot doel een barrière te vormen om zo een eventuele besmetting door ziekteverwekkers via de neus en/of via de mond te bemoeilijken, zowel bij de drager van het masker als van een persoon in zijn/haar directe omgeving.

Zowel een gemeenschaps- als een artisaan masker kunnen bestaan uit één of meer lagen en zijn gemaakt uit stof (textiel, bijv. vliesstof (*nonwoven*), weefsel, breisel, etc.) met of zonder *coating*. Het gemeenschapsmasker waarborgt zijn efficiëntie gedurende zijn volledige levensduur. De fabrikant verzorgt alle bijhorende noodzakelijke documentatie. De gebruikte materialen voor de maskers moeten gedurende de volledige levensduur van het masker een optimale werking garanderen. De levensduur wordt door de fabrikant opgegeven.

Materialen die mogelijk in contact kunnen komen met de huid van de gebruiker mogen geen risico's van irritatie of nadelige gezondheidseffecten met zich meebrengen. Er mogen ook geen schadelijke chemicaliën en/of kleurstoffen aanwezig zijn. Een behandeling met een *biocidecoating* mag geen nadelig gezondheidseffect opleveren via inhalatoire blootstelling. Biociden kunnen hun werkzaamheid verliezen na wassen en drogen en zijn onderworpen aan de Verordening (EU) nr. 528/2012 betreffende het op de markt aanbieden en het gebruik van biociden.

Gemeenschapsmaskers moeten getest worden op diverse criteria (NBN EN 149:2001+A1:2009; AFNOR SPEC S76-001:2020). De efficiëntie moet aangetoond worden door een weerstandtest van de hoofdbevestiging, een test op filtercapaciteit voor vaste en vloeibare deeltjes en een test op de luchtdoorlaatbaarheid.

## **2. Gemeenschapsmondmaskers van de federale staat, aangekocht door het ministerie van Defensie**

Er werden in 2020 in totaal 18 miljoen gemeenschapsmaskers aangekocht voor de Belgische bevolking. Via groothandelaars werden 12 miljoen maskers aan de apotheken geleverd voor verdeling onder de bevolking (1 masker per persoon). Na recuperatie van niet geleverde maskers en rekening houdend met extra verdelingen zijn er momenteel nog circa 6,5 miljoen maskers in *stock*. Het aantal nog niet uitgedeelde maskers bij de apotheken is niet gekend. Twee firma's hebben de maskers geleverd: Avrox en *Tweeds&Cotton*. Alleen de Avrox-maskers zijn in omloop gebracht.

Het ministerie van Defensie nam de taak op zich om de kwalitatieve en kwantitatieve controle van de levering uit te voeren. Het is de HGR echter niet bekend welke de criteria voor aanvaarding zijn en of de aanwezigheid van biociden een kwaliteitscriterium is.

In juni 2020 vernam de dienst Biociden van de FOD VVVL via de pers dat deze maskers behandeld waren met een biocide en nam hij vervolgens contact op met het ministerie van Defensie. Op basis van de verstrekte informatie heeft de dienst Biociden een advies uitgebracht waarin wordt bevestigd dat de behandeling van maskers met zilvernitraat voldoet aan de biocidenwetgeving BPR 528/201 en de behandeling beschouwd wordt als een PT9 (*Product Type 9*): conserveringsmiddel voor textiel.

Betreffende deze erkenning was er aanvankelijk enige verwarring omdat er hier onderscheid moet gemaakt worden tussen een "behandeld artikel" en een "biocide". In het specifieke geval



van de mondkmaskers, waarin een biocide werkzame stof is toegevoegd, is dit niet altijd gemakkelijk te maken omdat het kan gaan over twee verschillende types biocidegebruik:

- Behandeld artikel: opname van een stof (PT9) in de textielvezel om het textiel zelf te beschermen tegen alle vormen van bederf (bijv. schimmel, geur).
- Biocide: opname van een stof (PT2) in de vezel van het textiel om een primaire biocide werking te verlenen aan de stof die bedoeld is om schadelijke organismen (bijv. COVID-19-virus, influenza, etc.) te vernietigen, af te schrikken of onschadelijk te maken.

Aangezien de activiteit van zilver als virucide beperkt is en het in eerste instantie de bedoeling is om de maskers te beschermen tegen bederf wordt het biocide beschouwd als PT9 en dus is de eerste definitie te hanteren.

### 3. De erkenning van mondkmaskers behandeld met een zilverhoudend biocide

De Avrox-maskers zijn samengesteld uit 3 lagen weefsel: (1) een buitenste laag (100 % polyester), (2) een middenlaag (60 % polyester en 40 % katoen) en (3) een binnenste laag (60 % polyester en 40 % katoen). De middenlaag en de binnenlaag bevatten volgens de AgMask-studie (Sciensano, 2020) zilvernano-partikels.

Uit de *Technical Data Sheet* van *Silvadur 930 Antimicrobial* (Dow, 2015), dat aangegeven wordt als het gebruikte biocide van de Avrox-maskers, blijkt dat zilverionen de biocide werking bepalen. De *Silvadur* technologie is gebaseerd op een polyanionisch polymeer dat de zilverkationen ( $\text{Ag}^+$ ) bindt en geleidelijk vrijstelt. Zilver zou dus eerder in een ionaire vorm aanwezig moeten zijn. De AgMask-studie toont echter duidelijk ook de aanwezigheid van Ag-(nano)partikels aan. Met de methodologie gebruikt in deze studie kon de aanwezigheid van zilverionen niet gemeten worden. Nanopartikels hebben specifieke en zeer reactieve scheikundige eigenschappen die extra risico's kunnen veroorzaken (ECHA, 2020).

Het is belangrijk om verder in het advies rekening te houden met de (specifieke) toxiciteit van de verschillende fysicochemische vormen van zilver. Er blijven vragen over de giftigheid van zilverionen en van zilvernano-partikels bij inhalatie (Schneider, 2017). De dienst Biociden, verantwoordelijk voor de erkenning van de toelating van biociden op de Belgische markt, stelt zich wel vragen omtrent het feit dat er voor nanopartikels momenteel nog steeds geen grenswaarden (*endpoints*) geëvalueerd zijn in de ECHA's (*European Chemicals Agency*) *Risk Assessment Committee* (RAC) (ECHA, 2020).

### 4. Toxiciteit van de aanwezigheid van zilverbiociden in mondkmaskers

Blootstelling aan zilver kan aanleiding geven tot toxische effecten (CLH, 2020; NIOSH, 2015). Voor kortdurende blootstelling worden geen ernstige nadelige effecten op de menselijke gezondheid verwacht (Sung et al, 2009). Er zijn ook geen meldingen gemaakt in het Antigifcentrum. Het blijft wel belangrijk om verder in het advies rekening te houden met de (specifieke) toxiciteit van de verschillende fysicochemische vormen van zilver. Er blijven vragen over giftigheid van zilverionen en van metallisch zilver in nanovorm bij inhalatie (Singh et al, 2017; Theodorou et al, 2014; Rodriguez-Garraus et al, 2020; Sung et al, 2009).

Ji & Ju (2012) vonden een NOAEL (*no observed adverse effect level*) voor zilvernano-partikels in een 90-dagen inhalatie studie – rat, subcronisch, 6 uur/dag, 5 dagen per week, 13 weken - en vonden  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Zij ontwikkelden een model voor de overgang van rat naar mens en vonden voor de mens een NOAEL van  $59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Omgerekend voor een volwassen persoon

die theoretisch gedurende 8 uur blootgesteld wordt aan zilvernano-partikels overeenkomend met 10 m<sup>3</sup> ingeademde lucht, komt dit neer op een totale maximale lichaamsblootstelling van 0,590 mg/8 uur. Een blootstelling van 6u/24u en 5 dagen/7 dagen komt dan op  $100 \times \frac{6}{24} \times \frac{5}{7} = 18 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

Volgens Kim et al (2010) is de NOAEL voor rat in een 90 dagen p.o. (per os) toediening van 3 doses zilvernano-partikels (30, 125 en 500 mg/kg) gelijk aan 30 mg/kg en de LOAEL (*lowest observed adverse effect level*) gelijk aan 125 mg/kg. Er worden geen waarden voor de mens gegeven.

De WHO (*World Health Organization* - Wereldgezondheidsorganisatie) (WHO, 2003) heeft op basis van argyria-aandoening de NOAEL voor het brede publiek (dus blootstelling aan alle bronnen) van metallisch zilver bepaald op 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  lichaamsgewicht/dag, wat neerkomt op 0,35 mg/dag voor een volwassene van 70 kg (WHO, 2003). Voor arbeiders in de zilverindustrie is de drempelwaarde voor metallisch zilver 0,1 mg/m<sup>3</sup> (d.i. 1,0 mg/dag) en 0,01 mg/m<sup>3</sup> (d.i. 0,1 mg/dag) voor zilverzouten.

Heel wat aspecten zijn bepalend voor de vrijstelling en toxiciteit van zilver uit de mondmaskers:

- Afmetingen van de nano-partikels: de partikels met kleinste afmetingen (10 - 20 nm) blijken toxischer te zijn dan de grotere door een groter relatief oppervlak en snellere vrijgave van ionen (Lee & Jun, 2019).
- Enkele gegevens over toxicologie zitten in een presentatie van de FDA (*U.S. Food and Drug Administration*), (Boudreau et al, 2016).
- Een zeer volledig overzicht van de effecten van zilvernano-partikels is gegeven door Ferdous en Nemmar (2020). Zilvernano-partikels worden opgeslagen in de hersenen en de testes. De "gevoelige" organen zijn lever en nier. De vrouwelijke nier heeft dubbel zoveel partikels als de mannelijke nier.

## 5. De afgifte van zilver bij gebruik van behandelde mondmaskers

In verband met de chronische blootstelling is er een studie in Frankrijk van het ANSES (*Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail*) op maskers behandeld met zeolieten van zilver en koper (ANSES, 2015). Zowel de Avrox-mondmaskers als de mondmaskers bestudeerd door ANSES gebruiken systemen die er op gericht zijn om een geleidelijke vrijstelling (*slow release*) van zilverionen te bekomen. Deze systemen zijn echter wel verschillend:

- Avrox gebruikt de *Silvadur*-technologie gebaseerd op een polyanionische polymeer dat Ag<sup>+</sup> bindt.
- De technologie die gebruikt werd voor de maskers die ANSES bestudeerde, zijn gebaseerd op een zeoliet dat zilverionen bevat.

De risicobeoordeling van deze beide soorten maskers is dus wel verschillend. Het ANSES-rapport vermeldt bijvoorbeeld dat de poriegrootte van het zeoliet enkel vrijgave van zilverionen toelaat en de vrijgave van zilver nano-partikels, mochten deze worden gevormd, in het zeoliet verhindert.

De risicobeoordeling voor blootstelling door inademing in de ANSES-studie werd uitgevoerd volgens twee scenario's:

- A. Een inschatting van het risico bij het achtereenvolgens dragen, op dezelfde dag, van twee nieuwe maskers zonder voorafgaande wasbeurt.
- B. Een inschatting van het risico rekening houdend met het 8 uur per dag dragen van eerder gewassen maskers (minimaal één keer).

In het scenario A wordt de toxicologische drempelwaarde overschreden. Dit moet echter gerelativeerd worden, enerzijds gezien de vele onzekerheden met betrekking tot blootstelling en anderzijds gezien het feit dat van een gebruiker niet wordt verwacht dat hij alleen nieuwe maskers draagt zonder voorafgaande wasbeurt. In het scenario B is er geen schadelijk effect te zien op de menselijke gezondheid. In een “*extreme worst case*”-scenario dat in dit advies wordt beschreven, kunnen de risico's gezien alle onzekerheden niet worden uitgesloten. ANSES beveelt aan om alles op Europees niveau te doen.

In het AgMask-project is het de bedoeling om een juiste bepaling te doen van zilver (in al zijn fysische vormen) dat vrijkomt en ingeademd kan worden bij gebruik van de maskers.

Momenteel is het slechts mogelijk om aan de hand van de schaarse literatuurgegevens een ruwe en benaderende raming te maken van de hoeveelheid zilver die kan vrijkomen uit bepaalde gecommercialiseerde gemeenschapsmaskers. Hiervoor kan men gebruik maken van volgende informatie:

- *High-tech mask made in Vietnam – nanosilver Fabric Mask* (<https://nanosilverfabricmask.com/>):
  - o Gewicht masker: 18 - 20 kg/1 000 pcs, dus: 18 - 20 g/masker.
  - o (Zelf gewogen maskers : ongeveer 8 g voor dubbellagige maskers.)
  - o Het masker heeft 2 of 3 lagen maar waarschijnlijk is er maar 1 laag geïmpregneerd met zilver. Stel: 3 lagen.
  - o Gewicht van 1 laag: 6 g, in de veronderstelling dat het gewicht van de 3 lagen ongeveer gelijk is.
  - o Gehalte aan zilver: de firma *Acticoat* stelt dat er 3,6 – 8,1 % w/w aan zilver aanwezig is. Stel: 5 % w/w.
  - o In het gehele masker zit bijgevolg  $6 \text{ g} \times 5 \% = 0,3 \text{ g}$  of 300 mg.
- *3M Tegaderm Alginate AG silver dressing* ([https://www.3m.com/3M/en\\_US/company-us/all-3m-products/~/3M-Tegaderm-Alginate-Ag-Silver-Dressing/?N=5002385+3293321936&rt=rud](https://www.3m.com/3M/en_US/company-us/all-3m-products/~/3M-Tegaderm-Alginate-Ag-Silver-Dressing/?N=5002385+3293321936&rt=rud)):
  - o Melding van  $0,12 \text{ mg/cm}^2$  masker, onafhankelijk van het aantal lagen.
  - o De totale oppervlakte van het masker is  $17 \times 9 \text{ cm}$  (gemeten op een rechthoekig masker) of  $153 \text{ cm}^2$ .
  - o Totale hoeveelheid zilver in het masker:  $0,12 \times 153 = 18,36 \text{ mg}$ .
  - o Stel daarentegen de afmetingen van de oppervlakte met zilver van een masker:  $6 \times 6 \text{ cm}$  of  $36 \text{ cm}^2$ .
  - o Hoeveelheid zilver in dit masker is dan  $0,12 \times 36 = 4,32 \text{ mg}$ .
- *CAXXA silver io face mask* (<https://www.amazon.com/CAXXA-Washable-Reusable-Adjustable-Ear-Loop/dp/B087ZDJ5P4>) (Deze website is wel een commerciële website – Amazon.):
  - o Bestaat uit 3 lagen waarvan de buitenste laag 94 % polyester is en 6 % Ag-ionen bevat (verondersteld als w/w) uitgedrukt als “*silver ion fiber*”.
  - o Stel opnieuw: 1 masker weegt 18 gram, 1 laag weegt 6 gram, 6 % van 6 g =  $0,36 \text{ g}$  of 360 mg.
- Barata-Silva et al (2021):
  - o Bepaalde zilver in commerciële mondmaskers en vond  $14 - 72 \mu\text{g/g}$  weefsel.
  - o Voor een masker van 20 g is dit gemiddeld  $50 \times 20 = 1 \text{ mg/masker}$ .
  - o Deze concentratie is zeer laag in vergelijking met de andere studies.
- Bianco et al (2015) bepaalde de vrijstelling van 3 commerciële wond-dekkende tissues:

- *Acticot*, een tweede materiaal met 20 % w/w metallisch zilver en een derde met 3 % zilver. De hoeveelheden zilver in het weefsel worden getoond in volgende tabel:

**Table 1** The concentration of silver in the textile and in donor chambers after 24 hours of soaking

Ag concentration	Material 1 mean ± SD	Material 2 mean ± SD	Material 3 mean ± SD
Textile (mg/cm <sup>2</sup> )	1.37±0.05	0.33±0.05	0.67±0.09
Textile (% w/w)	8.1±1.3	7.1±0.2	3.6±0.1
Donor fluid (µg/cm <sup>2</sup> )	4.0±1.6	0.6±0.1	1.8±0.1
Donor fluid (µg/mL)	4.7±1.9	0.7±0.1	2.2±0.1

**Abbreviations:** SD, standard deviation; w/w, weight per weight.

- Deze referentie geeft dus een informatie over de hoeveelheid zilver in textiel.
- Hoewel het speculatief is om de wondzorgverbanden te vergelijken met de mondmaskers heeft men toch een ruw idee over de hoeveelheden zilver in de maskers. Per 100 cm<sup>2</sup> masker kan er ongeveer 100 mg zilver aanwezig zijn.

Het gehalte aan zilver in maskers kan dus variëren tussen 1 mg en 360 mg per masker. Er zijn echter geen cijfers terug te vinden over de vrijstelling van zilver uit mondmaskers bij normaal gebruik. Er zijn wel wat cijfers over de hoeveelheden die teruggevonden worden als de maskers geïncubeerd worden in fosfaatgebufferde zoutoplossing (*phosphate buffered saline* - PBS) of een cultuurmedium. Dit is echter minder relevant voor de situatie met mondmaskers.

Een deel van de variatie in deze meetwaarden kan door analytische moeilijkheden worden verklaard. Het is in deze context belangrijk om te noteren dat er, voor zover de HGR weet, voor de extractie en de meting van de hoeveelheid zilver - en van titaniumdioxide - in mondmaskers geen gecertificeerde normen en richtlijnen zijn. Vergelijking van de hoeveelheid zilver en titaniumdioxide in secties van verschillende mondmaskers met *Scanning Transmission Electron Microscopy – Energy Dispersion X ray spectrometry* (STEM-EDX) bevestigde dat er een grote variatie is, die niet alleen kan worden verklaard door de meetonzekerheid.

## 6. Gezondheidsrisico bij gebruik van mondmaskers behandeld met zilver

In het geval dat we aannemen dat de maskers tot 300 mg zilver kunnen bevatten dan is het "*worst case scenario*" waarbij alle zilver in 1 dag wordt vrijgegeven een flinke overschrijding van de WHO-limiet. Zelfs als we de laagst gevonden waarde van 1 mg/masker aanhouden (Bareta-Silva et al, 2021), is dit nog een overtreding van deze norm. Hierbij wordt echter verondersteld dat al het zilver zou vrijkomen. Dit is echter weinig waarschijnlijk gezien de *coating*procedure bedoeld is om het zilver te fixeren aan de textielvezels. In de reclamefolders staat dat je ze tot 20 maal (!) kan wassen. Er is dus nood aan wetenschappelijk onderzoek daaromtrent om meer duidelijkheid te hebben over de gezondheidsrisico's bij het gebruik van mondmaskers behandeld met zilver.

Gezien deze beperkte wetenschappelijke kennis, zowel omtrent de fysische vorm als over de mate van vrijstelling, blijft er onzekerheid omtrent de humane blootstelling en de gezondheidsrisico's van het gebruik van de maskers. In deze context zijn de onzekerheden die worden samengevat in het artikel van het *Bundesinstitut für Risikobewertung* (BfR) zeer relevant: "*Considering the uncertainty about the risk-related properties of nanomaterials, the new regulation clarifies that any approval for a biocide active substance will not include its*

*nanoform unless specified, and a separate dossier will usually need to be submitted.*" (Schäfer et al, 2013).

## 7. Oorzaak van de aanwezigheid van titaandioxide (TiO<sub>2</sub>) in mondmaskers.

In de studie van Sciensano (AgMask-project) wordt in mondmaskers van verschillende oorsprong de aanwezigheid van TiO<sub>2</sub> partikels vastgesteld. Preliminair ICP-OES (*Inductive Coupled Plasma - Optical Emission Spectrometry*) metingen in de AgMask-studie van Sciensano geven bijvoorbeeld aan dat in de Avrox-maskers 2041 mg TiO<sub>2</sub> per kg of 106 µg/cm<sup>2</sup> mondmasker wordt gedetecteerd.

Nano-TiO<sub>2</sub> is één van de meest voorkomende nanomaterialen. Pigment-TiO<sub>2</sub> is een handelsartikel dat wordt gebruikt op de schaal van een miljoen ton/jaar. Informatie over het vrijkomen van TiO<sub>2</sub> uit consumentenproducten is daarom een belangrijk onderdeel van de analyse van de mogelijke milieublootstelling aan TiO<sub>2</sub>. Het gebruik van TiO<sub>2</sub> als PT9 is niet erkend en dus verboden en een gecombineerd gebruik is dus ook niet veroorloofd.

De vraag stelt zich hoe TiO<sub>2</sub> in de maskers kan terechtgekomen zijn. Er zijn diverse mogelijkheden:

1. TiO<sub>2</sub> (in combinatie met zilverzouten) is in de EU wel erkend als PT10 (conserveringsmiddelen voor bouwmaterialen) en PT11 (conserveringsmiddelen voor vloeistofkoelings- en verwerkingssystemen met uitzondering van drinkwater en zwemwater).
2. De ECHA fiche van de werkzame stof "zilverchloride" (<https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.029.121>) vermeldt als een van de benamingen "silver chloride deposited on titaniumdioxide". Het is dus ook mogelijk dat het TiO<sub>2</sub> via deze toepassing aanwezig kan zijn in de maskers.
3. In de EU wordt TiO<sub>2</sub> onder meer gebruikt in verven, kunststoffen, papier, inkt, geneesmiddelen, etc. Als fotokatalysator kan TiO<sub>2</sub> worden toegevoegd aan verven, cement, ramen. Als wit pigment is TiO<sub>2</sub> één van de belangrijkste grondstoffen voor verven en deklagen.
4. Het gebruik van TiO<sub>2</sub> is toegelaten in consumentenproducten, zoals zonnebrandcrèmes en tandpasta, als witte kleurstof of als huidbescherming tegen schadelijke uv-straling. Op persoonlijke verzorgingsmiddelen staat TiO<sub>2</sub> vaak aangeduid als CI 77891.
5. TiO<sub>2</sub> kan ook in en op textiel zitten, zoals uv-beschermende (zwem)kleding, *outdoor* (sport)kleding, in de bekleding van autostoelen en banken of in gordijnen. Hier werkt de stof als uv-filter en zorgt ze ervoor dat het textiel niet snel verkleurt door het zonlicht. Ook wordt het toegevoegd als matteringsmiddel, omdat synthetische vezels anders een onaangename glans vertonen.
6. TiO<sub>2</sub> was in de EU erkend als additief E171 in voedingsmiddelen zoals snoep, koffiemoes, bak- en taartdecoratieproducten, witte sausen, *cottage cheese*, mozzarella, afgeroomde melk en dergelijke meer. Na de erkenning van 2016 heeft EFSA (*European Food Safety Authority*) op basis van nieuwe wetenschappelijke studies de evaluatie van TiO<sub>2</sub> als additief E171 herzien (EFSA, 2021), en besliste EFSA om het niet langer als veilig te beschouwen als voedseladditief. Een cruciaal element om tot deze conclusie te komen is de genotoxiciteit na consumptie van titaandioxide-deeltjes, gezien E171 tot 50 % deeltjes in het nanobereik (minder dan 100 nanometer) kan bevatten.

De meest voor de hand liggende oorzaken van mogelijke contaminatie van TiO<sub>2</sub> in mondmaskers zijn:

- A. Het (illegaal) gebruik van TiO<sub>2</sub> -houdende biociden PT10 en PT11 als PT9 (punt 1).
- B. Bij de Avrox-maskers werd niet zilverchloride gebruikt, zoals vermeld in de ECHA-fiche (punt 2), maar zilvernitraat, een andere formulering (*Silvadur*) op basis van zilverionen, zodat deze optie niet geldt.
- C. Het incorporeren van TiO<sub>2</sub> in het textiel bij de productie van de polyestervezels (punt 5).

Het grote verschil bij de risico-evaluatie van de twee resterende contaminatiemogelijkheden is de wijze van binding en mogelijke desorptie van het TiO<sub>2</sub> uit deze vezels:

- In geval A mag men veronderstellen dat de TiO<sub>2</sub>-deeltjes, door een *coating*proces bij de biocidetoepassing, zich bijna uitsluitend op de vezels zullen bevinden. Dit wordt bevestigd door de vaststelling dat bij de biocide PT9-behandeling van de maskers met zilver, de deeltjes zich uitsluitend buiten op de katoenvezels bevinden en niet op de polyestervezels zoals blijkt uit de AgMask-studie.
- In geval C zullen de deeltjes geïncorporeerd zitten in de vezels. De analyses in de AgMask-studie duiden op deze technologische toepassing. Uit de eerste resultaten van de AgMask-studie blijkt dat de TiO<sub>2</sub>-deeltjes zich hoofdzakelijk bevinden binnenin de vezels en dat er slechts een fractie van de deeltjes zich op de buitenkant bevinden. Er werden wel een aantal deeltjes waargenomen die zijn vrijgekomen uit de matrix. Dit had mogelijk een experimentele oorzaak waarbij abrasie kon plaatsvinden tijdens het maken van de ultradunne secties.

Er moet worden opgemerkt dat de partikels in de polyestervezels vlot kunnen worden gedetecteerd met STEM-EDX, wat aangeeft dat de concentratie van de TiO<sub>2</sub>-partikels relatief hoog is. Preliminare ICP-OES metingen door Sciensano bevestigen dit: in de Avrox-maskers werd 2 041 mg TiO<sub>2</sub> per kg, of 106 µg/cm<sup>2</sup> mondmasker gedetecteerd. STEM-EDX in Sciensano heeft aangetoond dat de partikels zich in de matrix van polyestervezels bevinden.

Uit deze vaststellingen en in afwachting van bevestigende conclusies van het lopende AgMask-onderzoek mag geconcludeerd worden dat de aanwezigheid van TiO<sub>2</sub> in de maskers te wijten is aan de incorporatie van het middel bij de productie van het polyester (dat gebruikt is in de verschillende lagen bij de aanmaak van de maskers). Dit is in de EU toegelaten bij de productie van vezels voor kledingtextiel. De vraag kan echter gesteld worden of dit textiel geen specifiek risico heeft als het toegepast wordt in mondmaskers.

## 8. De blootstelling aan TiO<sub>2</sub> uit mondmaskers

Er is momenteel weinig informatie in de literatuur beschikbaar die indicaties geeft over de desorptie/erosie van TiO<sub>2</sub> uit TiO<sub>2</sub>-houdende vezels. De AgMask-studie heeft aangetoond dat de partikels zich meestal in de matrix van polyestervezels bevinden. Op basis van de richtlijnen die voor *polymer-based nanocomposite* (nanocomposiet op polymeerbasis) voedselcontactmaterialen worden toegepast (Franz et al, 2020) kan worden aangenomen dat de migratie van de waargenomen TiO<sub>2</sub>-(nano)partikels (grootteorde 40 - 150 nm) verwaarloosbaar klein is. Er moet nog onderzocht worden in hoeverre de partikels aan het oppervlak (eventueel na beschadiging van de vezels) vrij komen en of er toepassingen bestaan waarbij er meer TiO<sub>2</sub> voorkomt aan het vezeloppervlak. In het AgMask-project is onderzoek gepland om te bepalen welke fractie van de deeltjes zich aan het oppervlak van de polyestervezels bevinden (en die mogelijk/waarschijnlijk zullen kunnen vrijkomen).

Het vrijkomen van TiO<sub>2</sub> uit zes verschillende functionele textielvezels tijdens het wassen werd onderzocht (Windler et al, 2012). Analyse van vezeldoorsneden toonde aan dat het TiO<sub>2</sub>

aanwezig was in de vezelmatrix. Het zonwerende textiel had ultraviolette beschermingsfactoren die na het wassen tussen 58 en 6 100 lagen en dus boven de gelabelde factor van 50+. Vijf van de textielsoorten (zonwerende kleding) gaven lage hoeveelheden Ti (titanium) (0,01 tot 0,06 gew% van totaal Ti) af in één wascyclus. Eén textiel (met antimicrobiële functionaliteit) gaf veel grotere hoeveelheden Ti vrij (5 mg/l, overeenkomend met 3,4 gew% van het totale Ti in één wascyclus). Groottefractionering toonde aan dat ongeveer gelijke hoeveelheden vrijkwamen als deeltjes onder en boven 0,45 µm. Na 10 wasbeurten werden slechts in twee soorten textiel significant lagere Ti-gehalten gemeten. Elektronenmicroscopie toonde aan dat de TiO<sub>2</sub>-deeltjes in de wasoplossing een rond uiterlijk hadden met primaire deeltjesgrootten tussen 60 en 350 nm die agglomeraten vormden met maximaal 20 deeltjes. De resultaten geven aan dat functioneel textiel wat TiO<sub>2</sub>-deeltjes afgeeft, maar dat de hoeveelheden relatief laag zijn.

De beoordeling van de blootstelling door inademing kan worden uitgevoerd in een trapsgewijze ("tiered") benadering:

- Als eerste stap (*tier*) bepaalt men de blootstelling *in silico* (wiskundige modellen). Dit is meestal een eerste *worst-case* schatting. Binnen deze wiskundige blootstellingsmodellen worden standaardannahes (bijv. blootsteldingsduur, menselijke ademhalingsnelheid, etc.) gebruikt als invoerparameters voor het model dat gebaseerd is op volgende berekening:  
$$\text{TiO}_2\text{-longblootsteldingsdosis } (\mu\text{g}) = \text{TiO}_2\text{-concentratie } (\mu\text{g afgegeven TiO}_2/\text{m}^3 \text{ ingeademde lucht})/1\ 000 \text{ (omrekening m}^3 \text{ naar l)} \times \text{menselijke ademhalingsnelheid (13 l/minuut)} \times \text{periode van dragen van het masker (4 uur x 60 minuten)}.$$

Deze conservatieve modellen kunnen de inhalatoire blootstelling overschatten in vergelijking met de werkelijke omstandigheden. Bovendien zijn er dikwijls geen geschikte inputparameters beschikbaar, waardoor de gemaakte schatting van de blootstelling nog onzekerder worden. In de EU wordt het Consexpo model ([www.consexpo.nl](http://www.consexpo.nl)) gebruik om de blootstelling van de consument te berekenen.
- In een tweede trap (*tier*) maakt men gebruik van blootsteldingsmetingen tijdens gesimuleerd gebruik van het product als een meer realistische benadering. Er zijn momenteel geen blootsteldingsmetingen en realistische simulaties van de blootstelling van gebruikers van mondmaskers beschikbaar in de literatuur. Het is de bedoeling van het AgMask-project om dergelijke studies uit te voeren.

## 9. De toxiciteit van inhalatoire TiO<sub>2</sub>-blootstelling uit mondmaskers

Er zijn in de literatuur (Hadrup et al, 2018; Camu et al, 2020; Brand, 2020; Han et al, 2020) gegevens beschikbaar die TiO<sub>2</sub> beschouwen als een toxische stof die, tenminste wanneer ze in het organisme kan binnendringen, tal van cytotoxische (Hashem, 2020), oxidatieve stress gerelateerde (Chen et al, 2020; Medina-Reyes, 2020; Patel et al, 2017), genotoxische (Carriere et al, 2020; Grissa et al, 2015), mutagene (Proquin et al, 2017) en carcinogene (Liu and Kong, 2012) effecten heeft. Een kritische evaluatie werd gemaakt in een recente EFSA publicatie (EFSA, 2021). Op 18 februari 2020 heeft de EU TiO<sub>2</sub> in poedervorm geclassificeerd als vermoed carcinogeen (categorie 2b) door inademing. Deze classificatie is gebaseerd op gegevens over de inademing door ratten. Recent heeft EFSA (2021) in een wetenschappelijke opinie besloten dat er voor TiO<sub>2</sub> gebruikt als voedseladditief (orale blootstelling) geen voldoende sterke studies kunnen worden geïdentificeerd in verband met het mogelijke carcinogene effect van TiO<sub>2</sub>-nanopartikels. Anderzijds kunnen de beschikbare gegevens een genotoxisch karakter niet uitsluiten. Dermate blootstelling wordt momenteel niet beoordeeld als een potentieel risico voor de gezondheid.



De Europese autoriteiten hebben bij de classificatie wel vermeld dat dit risico zich kan voordoen als stof (zoals TiO<sub>2</sub> in poedervorm) in extreem hoge concentraties wordt ingeademd gedurende een langere periode, wat longinsufficiëntie veroorzaakt. TiO<sub>2</sub> is niet gevaarlijk als de voorwaarde betreffende extreme inademing, waarvan sprake in de classificatie, wegvalt. Daarenboven zit TiO<sub>2</sub> in de meeste producten in gebonden vorm en kan het risico van inademing beperkt of nagenoeg onbestaand zijn. Daarbij werd geconcludeerd dat het niet aannemelijk is dat het risico zich onder normale en te voorspellen omstandigheden voordoet. Deze conclusie betreft de aanwezigheid van TiO<sub>2</sub> in textielproducten (kleding, gordijnen, etc.). De vraag moet nu gesteld worden of, niettegenstaande de beperkte desorptie van TiO<sub>2</sub> uit de vezels, het gebruik van TiO<sub>2</sub>-houdende mondklappers extra inhalatoire risico's kan geven.

Omdat (1) het niet kan worden uitgesloten dat TiO<sub>2</sub> genotoxische en mutagene eigenschappen heeft; (2) er niet kan gesteld worden dat zulke effecten slechts bij hogere dosissen optreden en (3) omdat carcinogene effecten van TiO<sub>2</sub> in het werkelijke leven kunnen bevorderd worden door tumorpromoverende agentia (zie nota over tumorpromotie in bijlage), is het niet uit te sluiten dat TiO<sub>2</sub> in werkelijke omstandigheden ook bij lage concentraties bijdraagt tot het risico op longkanker. Dit effect zal uiteraard, gezien de veelheid aan kankerverwekkende en kankerbevorderende invloeden, uiterst moeilijk epidemiologisch aan te tonen zijn. Er is momenteel geen duidelijk bewijs voor het kankerverwekkende vermogen van TiO<sub>2</sub> bij de mens, maar gezien de positieve dierstudies en het potentieel genotoxisch karakter is het voorkomen van blootstelling aan nano-TiO<sub>2</sub> belangrijk.

Als mag verondersteld worden dat de afgifte van TiO<sub>2</sub> uit de maskers uiterst gering is, kan men voorlopig besluiten dat de blootstelling uit de maskers verwaarloosbaar is. Deze veronderstelling is echter nog niet ondersteund door wetenschappelijke gegevens en experimentele data (o.a. in onderzoek in de AgMask-studie).

We kunnen dus besluiten dat maskers die aanleiding zouden kunnen geven tot het inademen van TiO<sub>2</sub> tegenaangewezen zijn, behalve wanneer ze het enige voorhanden zijnde middel zijn om besmetting met SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) te voorkomen.



## V REFERENTIES

ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire alimentation, environnement, travail. Evaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit. 2015.

Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/masques-en-tissu-lavables-de-la-marque-dim-%C3%A9valuation-des-risques-li%C3%A9s-au-traitement-par-des#overlay-context=fr:https://www.anses.fr/fr/system/files/BIOC2020SA0134.pdf>

Barata-Silva C, Neto SAV, Magalhães CD, Couto Jacob S, Costa Moreira J, Gobbo dos Santos LM. Quality evaluation of masks marketed In Brazil during the COVID-19 pandemic for the presence of silver and silver nanoparticles. 2020.

Bianco C, Kezic S, Crosera M, Svetličić V, Šegota S, Maina G et al. In vitro percutaneous penetration and characterization of silver from silver-containing textiles. International journal of nanomedicine 2015;10:1899-1908.

Boudreau MD, Imam MS, Paredes AM, Bryant MS, Cunningham CK, Felton RP et al. Differential effects of silver nanoparticles and silver ions on tissue accumulation, distribution and toxicity in the sprague dawley rat following daily oral gavage administration for 13 weeks. Toxicol Sci 2016;150:131-60.

Brand W, Peters RJ, Braakhuis HM, Maślankiewicz L, Oomen AG. Possible effects of titanium dioxide particles on human liver, intestinal tissue, spleen and kidney after oral exposure. Nanotoxicology 2020;14:985-1007.

Canu IG, Fraize-Frontier S, Michel C, Charles S. Weight of epidemiological evidence for titanium dioxide risk assessment: current state and further needs. J Expo Sci Environ Epidemiol 2020;30:430-5.

Carriere M, Arnal ME, Douki T. TiO<sub>2</sub> genotoxicity: An update of the results published over the last six years. Mutat Res 2020;854-5.

Chen Z, Zheng P, Han S, Zhang J, Li Z, Zhou S et al. Tissue-specific oxidative stress and element distribution after oral exposure to titanium dioxide nanoparticles in rats. Nanoscale 2020;12:20033-46.

Chua MH, Cheng W, Goh SS, Kong J, Li B, Lim JYC et al. Face Masks in the new COVID-19 Normal: Materials, Testing and Perspectives. Research 2020;ID7286735.

Community- en Artisanale maskers - Gids van de minimale vereisten, confectie, onderhoud en gebruik. NBN/DTD 2020; S65-001.

Dow Technical Data Sheet. 2015;253-03032.

ECHA – European Chemicals Agency. A critical review of studies on the reproductive and developmental toxicity of nanomaterials. 2020.

Available from: [https://euon.echa.europa.eu/documents/23168237/24095696/critical\\_review\\_of\\_studies\\_on\\_reproductive\\_and\\_developmental\\_toxicity\\_of\\_nanomaterials\\_en.pdf/c83f78ef-7136-ef4b-268c-c5d9b7bf1fea](https://euon.echa.europa.eu/documents/23168237/24095696/critical_review_of_studies_on_reproductive_and_developmental_toxicity_of_nanomaterials_en.pdf/c83f78ef-7136-ef4b-268c-c5d9b7bf1fea)

ECHA - European Chemicals Agency. 2020. Titanium dioxide proposed to be classified as suspected of causing cancer when inhaled.

Available from: <https://echa.europa.eu/nl/-/titanium-dioxide-proposed-to-be-classified-as-suspected-of-causing-cancer-when-inhaled>

EFSA – European Food Safety Authority. Safety assessment of titanium dioxide (E171) as a food additive. EFSA Journal 2021;19:6585.

Ferdous Z, Nemmar A. Health impact of silver nanoparticles : a review of the biodistribution and toxicity Following Various Routes of Exposure . Int J mol sci 2020;21:2375.

Franz R, Bott J, Störmer A. Considerations for and Guidance to Testing and Evaluating Migration/Release of Nanoparticles from Polymer Based Nanocomposites. Nanomaterials 2020;10:1113.

Grissa I, Elghoul J, Ezzi L, Chakroun S, Kerkeni E, Hassine M et al. Anemia and genotoxicity induced by sub-chronic intragastric treatment of rats with titanium dioxide nanoparticles. Mutat Res.Genet Toxicol Environ Mutagen 2015;794:25-31.

Hadrup N, Sharma AK, Loeschner K. Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure: A review. Regul Toxicol Pharmacol 2018;98:257-67.

Han HY, Yang MJ, Yoon C, Lee GH, Kim DW, Kim TW et al. Toxicity of orally administered food-grade titanium dioxide nanoparticles. J Appl Toxicol 2020;10:1002.

Hashem MM, Abo-El-Sooud K, Abd-Elhakim YM, Badr YAH, El-Metwally A, Bahy-El-Dien A. The long-term oral exposure to titanium dioxide impaired immune functions and triggered cytotoxic and genotoxic impacts in rats. J Trace Elem Med Biol 2020;60:126473.

HGR – Hoge Gezondheidsraad. Dringend voorlopig antwoord op adviesvragen in verband met het rapport van Sciensano over de met zilver behandelde maskers. Brussel: HGR; 2021. Advies nr. 9623.

Ji JH, Yu IJ. Estimation of human equivalent exposure from rat inhalation toxicity study of silver nanoparticles using multi-path particle dosimetry model. Toxicol Res 2012;1:206-10.

Kim YS, Song MY, Park JD, Song KS, Ryu HR, Chung YH et al. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles. Particle and fibre toxicology 2010;7:20.

Lee SH, Jun BH. Silver nanoparticles: synthesis and application for nanomedicine. Int J Mol Sci 2019;20:865.

Liu L, Kong L. Research progress on the carcinogenicity of metal nanomaterials. Journal of applied toxicology 2021;10:4145.

Medina-Reyes EI, Rodriguez-Ibarra C, Déciga-Alcaraz A, Diaz-Urbina D, Chirino YL, Pedraza-Chaverri J. Food additives containing nanoparticles induce gastrotoxicity, hepatotoxicity and alterations in animal behavior: The unknown role of oxidative stress. Food Chem Toxicol 2020;146:111814.

NIOSH - National Institute for Occupational Safety and Health. External Review Draft - NIOSH Current Intelligence Bulletin: Health Effects of Occupational Exposure to Silver Nanomaterials. Department of Health and Human Services. 2015.

Palmieri V, De Maio F, De Spirito M, Papi M. Face masks and nanotechnology: Keep the blue side up. Nano Today 2021;37:101077.

Patel S, Patel P, Bakshi SR. Titanium dioxide nanoparticles: an in vitro study of DNA binding, chromosome aberration assay, and comet assay. *Cytotechnology* 2017;69:245-63.

Proquin H, Rodriguez-Ibarra C, Moonen CGJ, Ortega IMU, Briedé JJ, de Kok TM et al. Titanium dioxide food additive (E171) induces ROS formation and genotoxicity: contribution of micro and nano-sized fractions. *Mutagenesis* 2017;32:139-49.

Rodriguez-Garraus A, Azqueta A, Vettorazzi A, Lopez de Cerain A. Genotoxicity of Silver Nanoparticles. *Nanomaterials* 2020;10:251.

Schäfer B, vom Brocke J, Epp A, Götz M, Herzberg F, Kneuer C et al. State of the art in human risk assessment of silver compounds in consumer products: a conference report on silver and nanosilver held at the BfR in 2012. *Archives of Toxicology* 2013;87:2249–62.

Schneider G. Antimicrobial silver nanoparticles – regulatory situation in the European Union. *Materials Today* 2017;4:200-7.

Sciensano. AgMask: Evaluation of the types, efficient use and health risks of application of silver-based biocides to provide antimicrobial properties to face masks applied during the Covid-19 crisis. 2020.

Singh SP, Bhargava CS, Dubey V, Mishra A, Singh Y. Silver nanoparticles: biomedical applications, toxicity and safety issues. *International Journal of research in Pharmacy and Pharmaceutical sciences* 2017;2:1-10.

Sung JH, Ji JH, Park JD, Yoon JU, Kim DS, Jeon KS et al. Subchronic Inhalation Toxicity of Silver Nanoparticles. *Toxicological Sciences* 2009;108:452-61.

Sung JH, Ji JH, Song KS, Lee JH, Choi KH, Lee SH, Yu IJ. Acute inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicology and Industrial Health* 2011;27:149-54.

Theodorou IG, Ryan MP, Tetley TD, Porter AE. Inhalation of Silver Nanomaterials — Seeing the Risks. *Int J Mol Sci* 2014;15:23936-23974.

Windler L, Lorenz C, Von Goetz N, Hungerbühler K, Amberg M, Heuberger M et al. Release of Titanium Dioxide from Textiles during Washing. *Environ Sci Technol* 2012;46:8181-8.

## VI BIJLAGE

### Tumorpromotie

Tumorpromotie is een synergistisch fenomeen dat kan bijdragen tot het kankerverwekkend effect van genotoxische agentia. Het was reeds vroeg in het onderzoek omtrent carcinogenese een belangrijk onderwerp dat uitvoerig werd bestudeerd middels *in vivo* experimenten (Slaga, 1983). Tumorpromotors zoals de forbolester 12-O-tetradecanoylforbol-13-acetaat (TPA) hebben een sterk synergistisch effect op de carcinogenese wanneer ze na een initiërend (genotoxisch) carcinogeen gegeven worden (Slaga, 1983). Blootstelling aan tumorpromotors bevordert de klonale expansie en genetische instabiliteit van preneoplastische cellen (Marks et al, 2007) en kan ertoe leiden dat zelfs een lage dosis van een carcinogeen kankers induceert (Burns et al, 1983; Ehrenberg et al, 1996). Dioxines en sommige andere stoffen die binden op de *aryl hydrocarbon receptor* (AhR), zoals de polycyclische aromatische koolwaterstoffen aanwezig in gepollueerde lucht, hebben zeer waarschijnlijk tumorpromoverende eigenschappen en kunnen het ontstaan van kanker bevorderen door in te werken op cellen die reeds geïnitieerd zijn voor carcinogenese door endogene of environmentele mutagenen (Schwarz and Appel, 2005; Andrysik et al, 2011; McGregor et al, 1998; Van Larebeke et al, 2015).

### Referenties

Andrysik Z, Vondracek J, Marvanova S, Ciganek M, Neca J, Pencikova K et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor is the major toxic mode of action of an organic extract of a reference urban dust particulate matter mixture: the role of polycyclic aromatic hydrocarbons. *Mutat Res* 2011;714:53-62.

Burns F, Albert R, Altshuler B, Morris E. Approach to risk assessment for genotoxic carcinogens based on data from the mouse skin initiation-promotion model. *Environ Health Perspect* 1983;50:309-20.

Ehrenberg L, Granath F, Törnqvist M. Macromolecule adducts as biomarkers of exposure to environmental mutagens in human populations. *Environ Health Perspect* 1996;104:423-8.

Marks F, Furstenberger G, Muller-Decker K. Tumor promotion as a target of cancer prevention. *Recent Results Cancer Res* 2007;174:37-47.

McGregor DB, Partensky C, Wilbourn J, Rice JM. An IARC evaluation of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans as risk factors in human carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1998;106:755-60.

Schwarz M, Appel KE. Carcinogenic risks of dioxin: mechanistic considerations. *Regul Toxicol Pharmacol* 2005;43:19-34.

Slaga TJ. Overview of tumor promotion in animals. *Environ Health Perspect* 1983;50:3-14.

Van Larebeke N, Sioen I, Den Hond E, Nelen V, Van De Mierop E, Nawrot T et al. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: a prospective study. *Int J Hyg Environ Health* 2015;218:232-45.

## VII SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experts is beschikbaar op de website van de HGR: [wie zijn we?](#).

Al de experts hebben **op persoonlijke titel** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR ([belangenconflicten](#)).

De volgende experts hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies. Het voorzitterschap werd waargenomen door **Walter STEURBAUT** en het wetenschappelijk secretariaat door Marleen VAN DEN BRANDE.

<b>FRAEYMAN Norbert</b>	Toxicologie en milieutoxicologie	UGent
<b>HOET Peter</b>	Milieu en gezondheid, toxicologie	KULeuven
<b>KEIRSBILCK Stephan</b>	Raadpleging voor beroepsmatige en milieugebonden aandoeningen, arbeidsgeneeskunde	UZLeuven/IDEWE
<b>STEURBAUT Walter</b>	Humane blootstelling	UGent
<b>VAN LAREBEKE Nicolas</b>	Toxicologie	UGent/VUB
<b>VAN LANGENHOVE Lieva</b>	Textielengineering	UGent
<b>VERSTEGEN Geert</b>	Toxicologie	Antigifcentrum

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

AZDAD Karima	MRB - Biociden	FOD VVVL – DGEM
MAST Jan	Dienst spoorelementen en nanomaterialen	Sciensano

## Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experts (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 30 leden van de pool van benoemde experts). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website ([www.hgr-css.be](http://www.hgr-css.be)). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar [info.hgr-css@health.belgium.be](mailto:info.hgr-css@health.belgium.be).