



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door blootstelling aan hexamethyleen di-isocyanaat (HDI)

RIVM-rapport 2020-0013
J. Ezendam et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

**Nadelige gezondheidseffecten en
ziekten veroorzaakt door
blootstelling aan hexamethyleen
di-isocyanaat (HDI)**

Literatuuronderzoek en consultatie van deskundigen

RIVM-rapport 2020-0013

Colofon

© RIVM 2020

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

DOI 10.21945/RIVM-2020-0013

J. Ezendam (auteur), RIVM
S.P. den Braver-Sewradj (auteur), RIVM
H.J. Heusinkveld (auteur), RIVM
E.V.S. Hessel (auteur), RIVM

Contact:
Ellen Hessel
Centrum voor Gezondheidsbescherming (GZB)
ellen.hessel@rivm.nl

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van het Ministerie van Defensie, in het kader van het project 'Gezondheidsonderzoek gebruik gevaarlijke stoffen bij Defensie: POMS-locaties, chroom-6 en CARC'.

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Voorwoord

Dit rapport maakt onderdeel uit van een serie van acht rapporten over het onderzoek naar HDI uit CARC op de POMS-locaties van Defensie. Dit rapport bevat geen afzonderlijke publiekssamenvatting. Een overkoepelende publiekssamenvatting van de acht rapporten is te vinden op de website van het RIVM:

“CARC op de POMS-locaties van Defensie: blootstelling en gezondheidsrisico's. Bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen, met speciale aandacht voor het bestanddeel HDI”
[RIVM Rapport 2020-0017](#)

Inhoudsopgave

Samenvatting – 7

1 Achtergrond – 9

1.1 Hexamethyleen di-isocynaat (HDI) – 10

2 Materiaal en methoden – 13

2.1 Evaluaties van (inter)nationale instanties en officiële organen – 13

2.2 Aanvullend literatuuronderzoek – 13

2.2.1 Zoekstrategie – 13

2.2.2 Inclusie & exclusie criteria – titel en abstract screening – 13

2.2.3 Inclusie – exclusie criteria voor de volledige tekst van de artikelen – 13

2.2.4 Oorzakelijk verband tussen de ziekte en blootstelling aan HDI: wegingsproces ('weight of evidence') – 14

2.3 Consultatie externe deskundigen – 15

2.4 Klankbordgroep – 15

3 Overzicht van de nadelige gezondheidseffecten en ziekten die in verband zijn gebracht met blootstelling aan HDI – 17

3.1 Intrinsieke gevaarseigenschappen van HDI (CLP) – 17

3.2 Luchtwegen – 18

3.2.1 Lokale effecten: irritatie van de luchtwegen – 19

3.2.2 Luchtwegaandoeningen – 19

3.2.2.1 Beroepsastma – 19

3.2.2.2 Rhinitis – 25

3.2.2.3 Hypersensitivity pneumonitis – 28

3.2.2.4 Chronisch obstructief longlijden (COPD) – 30

3.3 Huid – 32

3.3.1 Lokale effecten: huidirritatie – 32

3.3.2 Huidaandoeningen: contactdermatitis – 33

3.4 Oog – 35

3.4.1 Oogirritatie en corrosie – 35

3.4.2 Conjunctivitis – 36

3.5 Neurotoxiciteit – 37

3.6 Genotoxiciteit / Carcinogeniteit – 39

3.7 Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit – 41

3.8 Systemische effecten – 42

4 Conclusie – 45

5 Referenties – 47

Samenvatting

Het ministerie van Defensie heeft aan het RIVM gevraagd om te onderzoeken wat de mogelijke nadelige effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-)medewerkers van Defensie na het werken met chroomhoudende verf en Chemical Agent Resistant Coating (CARC). Het chroom-6-onderzoek aan de POMS is inmiddels voor een groot deel afgerond. Het huidige onderzoek richt zich op CARC. In een eerder RIVM-rapport is in kaart gebracht welke stoffen in CARC aanwezig zijn geweest gedurende de POMS-periode. Daarnaast is onderzocht of er iets bekend is over de gevaarseigenschappen van deze stoffen uit CARC. Op basis van deze informatie is er geconcludeerd dat het prepolymeer van hexamethyleen di-isocyaanaat (HDI), samen met HDI zelf, de hoogste prioriteit krijgt in het onderzoek naar CARC.

In dit rapport is op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur een overzicht gemaakt van de nadelige effecten en ziekten die in verband zijn gebracht met blootstelling aan HDI monomeer of HDI prepolymeren. Dit overzicht is besproken met externe deskundigen. Op basis hiervan kunnen de volgende conclusies getrokken worden: Er is voldoende wetenschappelijk bewijs dat blootstelling aan HDI monomeer en HDI prepolymeer op de werkplek kan leiden tot:

- reversibele effecten:
 - irritatie van bovenste en onderste luchtwegen;
 - irritatie van de huid en van de ogen;
- irreversibele effecten:
 - (chronische) aandoeningen van de bovenste en onderste luchtwegen:
 - allergische en irritatieve beroepsastma;
 - door het werk verergerend astma (bestaande astma vlamt op door inademing van HDI op de werkplek);
 - allergische en irritatieve rhinitis;
 - hypersensitivity pneumonitis;
 - allergische en irritatieve contactdermatitis;
 - allergische en irritatieve conjunctivitis.

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor een verband tussen HDI-blootstelling en chronische obstructief longlijden (COPD).

HDI monomeer en de HDI prepolymeren worden gekenmerkt door een hoge reactiviteit (met glutathion en eiwitten) en een lage chemische stabiliteit (hydrolyse naar 1,6-hexamethyleen diamine (HDA)). HDI zal dus vooral met de oppervlaktes waar het na blootstelling mee in aanraking komt reageren en hier nadelige effecten veroorzaken (bovenste en onderste luchtwegen, huid, oog). Op basis van bovengenoemde kenmerken is het aannemelijk dat er voor zowel het monomeer als de prepolymeren een lage systemische blootstelling is en er dientengevolge nauwelijks of geen systemische effecten te verwachten zijn.

Op grond van de kwalitatief goede maar beperkte hoeveelheid beschikbare wetenschappelijke gegevens, en in lijn met de verwachte beperkte systemische beschikbaarheid worden er geen carcinogene,

neurologische en reproductie- en ontwikkelingstoxische effecten van HDI verwacht.

Daarnaast worden er geen andere irreversibele systemische gezondheidseffecten en aandoeningen waargenomen in de beschikbare wetenschappelijke studies. In proefdierstudies is aangetoond dat inhalatoire blootstelling aan HDI, HDI isocyanuraat of HDI biureet geen effecten veroorzaakt in het maag-darmkanaal, de lever, de nieren, het spier- en skeletstelsel, hart en bloedvaten, op het bloed, en de milt. De resultaten worden als basis gebruikt voor de risicobeoordeling van de relevante ziekten en nadelige gezondheidseffecten die een gevolg kunnen zijn van de blootstelling aan HDI uit CARC bij de POMS-locaties van Defensie.

1 Achtergrond

Het ministerie van Defensie heeft aan het RIVM gevraagd om te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-)werknemers van Defensie na het werken met chroomhoudende verf en Chemical Agent Resistant Coating (CARC). Om militaire voertuigen en materieel te beschermen tegen corrosie en chemische stoffen uit bijvoorbeeld strijdgassen gebruikte de Koninklijke Landmacht CARC en materialen die chroom-6-verbindingen bevatten, zoals verf, washprimers, primers en topcoatings. Van 1984 tot 2006 konden de werknemer van Defensie worden blootgesteld aan deze materialen tijdens bijvoorbeeld schilder- en laswerkzaamheden op de voormalige Prepositioned Organizational Materiel Storage (POMS)-locaties van de NAVO in Nederland. De POMS-locaties bevinden zich in Brunssum, Eygelshoven, Vriezenveen, Coevorden en Ter Apel. Deze werknemers kunnen beroepsmatig zijn blootgesteld aan concentraties chroom-6-verbindingen en/of stoffen uit CARC. Afhankelijk van de route, dosis of concentratie, frequentie en duur van de blootstelling kunnen hierdoor nadelige gezondheidseffecten en ziekten zijn veroorzaakt bij blootgestelde werknemers. Het chroom-6-onderzoek aan de POMS is inmiddels voor een groot deel afgerond [1-3].

Het huidige onderzoek richt zich op CARC. In het kader van dit project is in een eerder RIVM-rapport in kaart gebracht welke stoffen in CARC aanwezig zijn geweest gedurende de POMS-periode [4]. Er is een inventarisatie gemaakt van de gehalten van deze stoffen in CARC.

Daarnaast is onderzocht of er iets bekend is over de gevaarseigenschappen van deze stoffen uit CARC. Op basis van al die informatie is er geconcludeerd dat het prepolymeer van hexamethyleen di-isocyanaat (HDI), samen met HDI zelf, de hoogste prioriteit krijgt in het onderzoek naar CARC. CARC bevat namelijk een relatief hoog gehalte van deze stoffen, waarvan bekend is dat ze luchtwegallergieën, zoals beroepsastma kunnen veroorzaken [4]. Het doel van het onderzoek beschreven in dit rapport is om aan de hand van de kennis uit de beschikbare wetenschappelijke literatuur in kaart te brengen welke nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt kunnen worden door blootstelling aan HDI monomeren en prepolymeren. Andere di-isocyanaten, zoals methyleendifenyldi-isocyanaat (MDI) en 2,4-toluendi-isocyanaat (TDI) zitten niet in CARC en zijn buiten beschouwing gelaten, behalve als ze aanvullend bewijs leveren voor aandoeningen waarvan verwacht wordt dat ze tevens veroorzaakt kunnen worden door structureel verwante di-isocyanaten.

Dit rapport geeft een overzicht van de bestaande wetenschappelijke kennis over nadelige gezondheidseffecten en ziekten gerelateerd aan HDI-blootstelling op basis van studies bij mensen en proefdieren. De wetenschappelijke kennis is vergaard door het raadplegen van grondige evaluaties uitgevoerd door internationale instanties en officiële organen, en is aangevuld met een literatuuronderzoek om aanvullend bewijs uit de wetenschappelijke literatuur te verkrijgen.

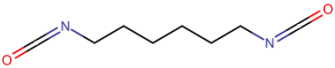
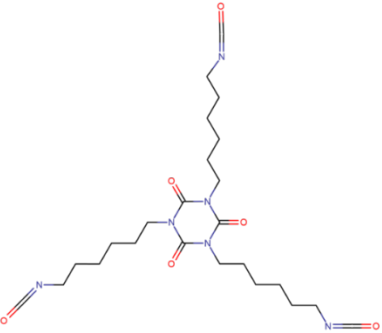
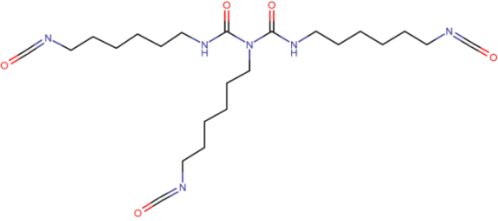
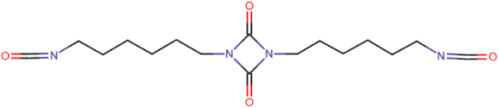
De gegevens over de kinetiek, beschreven door Heringa et al. [5], zijn meegenomen bij de wetenschappelijke onderbouwing en de discussie of er een oorzakelijk verband is tussen de nadelige gezondheidseffecten of ziekten en HDI-blootstelling. Of er blootstelling heeft plaatsgevonden

aan HDI en HDI prepolymeren wordt in een ander rapport beschreven [6]. Het voorliggende rapport wordt als basis gebruikt voor de risicobeoordeling van de relevante ziekten en nadelige gezondheidseffecten die een gevolg kunnen zijn van de blootstelling aan HDI uit CARC bij de POMS-locaties van Defensie [1, 6, 7]. Deze informatie kan ook waardevol zijn voor eventueel vereiste risicobeoordelingen op andere locaties waar werknemers aan HDI zijn blootgesteld.

1.1 Hexamethyleen di-isocyaanat (HDI)

Wanneer gesproken wordt over hexamethyleen di-isocyaanat (HDI) ontstaat gemakkelijk verwarring over de terminologie rondom de verschillende vormen van HDI. Gebruikte termen zoals di-, tri-, en oligomeren, prepolymeren en homopolymeren zijn gedeeltelijk overlappend. Om spraakverwarring te voorkomen volgt hieronder eerst een begripsomschrijving en afbakening voor dit rapport.

Tabel 1: Overzicht van HDI-structuren

Identificatie	Structuur
A: Hexamethyleen di-isocyaanat (HDI; monomeer) CASRN 822-06-0	
B: Isocyanuraat (Trimeer) Tris(6-isocyanatohexyl)isocyanuraat CASNR: 3779-63-3	
C: Biureet (Trimeer) N,N',2-Tris(6-isocyanatohexyl)-imidodicarbonzuur diamide CASNR: 4035-89-6	
D: Uretidon (Dimeer) 2,4-Dioxo-1,3-diazetidine-1,3-bis(hexamethyleen) CASNR: 23501-81-7	

HDI wordt geproduceerd als monomeer (Tabel 1, figuur A), een structuur met een lage tot matige vluchtigheid (dampdruk 0.07 hPa (20°C)). Bij verneveling of verhitting is er wel kans op blootstelling door inademing. Om deze reden en vanwege schadelijke gezondheidseffecten die HDI monomeer kan veroorzaken wordt HDI niet meer direct als monomeer toegepast in technische mengsels, maar als prepolymer (Tabel 1, figuur B-D). Prepolymeren bestaan uit meerdere monomeren die aan elkaar verbonden zijn. In plaats van prepolymeren wordt ook de term oligomeren gebruikt in de literatuur. Oligomeren zijn verbindingen die bestaan uit een beperkt aantal (oligo-, 'weinig') aan elkaar verbonden monomeren, zoals dimeren en trimeren. Als prepolymeren gevormd worden uit één soort monomeren, worden deze ook wel homopolymeren genoemd. De prepolymeren van HDI, die in CARC worden toegepast, zijn in alle gevallen homopolymeren, deze term wordt daarom verder niet meer gebruikt. Op de POMS-locaties is CARC gebruikt dat zowel het prepolymer van HDI als een fractie van het monomeer HDI bevat [4]. In dit rapport worden de termen monomeer en prepolymer gebruikt om de verschillende varianten aan te duiden. HDI prepolymeren hebben een hoger molecuulgewicht en een lagere vluchtigheid dan monomeer HDI, maar een vergelijkbare reactiviteit (resultierend in een snelle binding glutathion en eiwitten) en chemische instabiliteit (als gevolg van hydrolyse in aanwezigheid van water en CO₂) [5, 8]. Het metabolisme van de prepolymeren lijkt uiteindelijk grotendeels hetzelfde te zijn als dat van monomeer HDI, hier is echter weinig informatie over gevonden [5].

2 Materiaal en methoden

2.1 Evaluaties van (inter)nationale instanties en officiële organen

Het onderzoek is gestart met een inventarisatie van evaluaties van de gezondheidsrisico's van HDI (monomeer en prepolymeren) die door (inter)nationale instanties en officiële organen zijn uitgevoerd. De gezondheidsrisico's van HDI zijn uitgebreid onderzocht door de Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) in een publicatie uit 1998 [9]. Aanvullend zijn er rapporten uitgebracht over isocyanaten, waaronder HDI, door het National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) in een publicatie uit 2004 [10], het International Agency for Research on Cancer (IARC) in een publicatie uit 2010 [11], het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten uit 2016 over PUR-schuim [12] en de Gezondheidsraad uit 2018 [13]. De gevaarseigenschappen van HDI monomeer en prepolymeren zoals vermeld in de Europese CLP Verordening (EG nr. 1272/2008) zijn ook opgenomen in deze rapportage. Deze evaluaties en de conclusies uit de evaluaties fungeerden als uitgangspunt om in kaart te brengen welke ziekten en nadelige effecten veroorzaakt kunnen worden door HDI.

2.2 Aanvullend literatuuronderzoek

2.2.1 Zoekstrategie

Aanvullend heeft een informatiespecialist van het RIVM een literatuuronderzoek uitgevoerd naar recent gepubliceerde wetenschappelijke studies die nog niet waren opgenomen in deze eerdere evaluaties. Dit onderzoek bestreek de periode januari 1996 tot april 2018. In de databases van EMBASE.com, Scopus en Toxicology Literature Online (TOXLINE) is gezocht naar humane studies en proefdierstudies over de blootstelling aan HDI en nadelige gezondheidseffecten en ziekten. De zoekstrategie bevat onderstaande zoektermen: Hexamethylene diisocyanate major keyword OR (hexamethylen* diisocyan* / HDMI / HDI in titel AND hexamethylene diisocyanate keyword) OR (hexamethylen* diisocyan* / HDMI / HDI in titel, abstract AND reviews).

2.2.2 Inclusie & exclusie criteria – titel en abstract screening

Er werden 898 artikelen gevonden die waren gepubliceerd tijdens de geselecteerde periode (januari 1996 tot april 2018). Als eerste stap werden artikelen beoordeeld op basis van de exclusiecriteria door het screenen van de titel en het abstract. Deze exclusie criteria waren: 1) blootstelling aan HDI niet bestudeerd, 2) talen anders dan Engels en Nederlands, 3) studies over milieutoxicologie. Na screening van de titel en het abstract aan de hand van de exclusiecriteria zijn er 31 studies bij mensen, 41 studies bij proefdieren en 57 studies bij mensen en proefdieren geselecteerd voor verdere bestudering.

2.2.3 Inclusie – exclusie criteria voor de volledige tekst van de artikelen

Aanvullend vond een selectie plaats op basis van de volledige tekst van de geselecteerde artikelen. Een specifiek exclusie criterium voor de studies bij

mensen was dat er geen gezondheidseffecten en ziekten in relatie tot HDI-blootstelling zijn onderzocht bij mensen.

De exclusiecriteria voor de volledige artikelen over proefdierstudies waren:

- 1) er zijn geen gezondheidseffecten en ziekten in relatie tot HDI-blootstelling onderzocht in proefdieren;
- 2) er werden alleen mengsels van stoffen getest en niet de individuele stof;
- 3) de blootstelling heeft intraveneus (IV) of intraperitoneaal (IP) plaatsgevonden, omdat deze manieren van blootstelling niet representatief zijn voor de manier waarop de werknemers zijn blootgesteld op de POMS-locaties.

Samenvattend werden de volgende inclusiecriteria voor de screening van de volledige artikelen (mens en proefdier) gehanteerd:

- 1) er zijn gezondheidseffecten en ziekten na orale, inhalatoire, dermale, subcutane (SC), intranasale, of intratracheale (IT) blootstelling aan HDI onderzocht;
- 2) het artikel is geschreven in het Nederlands of Engels;
- 3) de toxische eigenschappen van HDI bij mens of proefdier zijn onderzocht. De op basis van deze criteria uitgevoerde analyse van de volledige teksten leverde uiteindelijk 29 studies bij mensen en 39 studies bij proefdieren op.

2.2.4 Oorzakelijk verband tussen de ziekte en blootstelling aan HDI: wegingsproces ('weight of evidence')

RIVM-deskundigen hebben een wetenschappelijke onderbouwing opgesteld om een oorzakelijk verband vast te stellen tussen de blootstelling aan HDI en de aandoening, het nadelige gezondheidseffect of het toxicologische eindpunt. De conclusies van de evaluaties van (inter)nationale instanties en officiële organen zijn als uitgangspunt gebruikt en aangevuld met de recente literatuur. Indien vermeld in de publicatie, wordt per studie de vorm van HDI (monomeer of prepolymeer) beschreven die is gebruikt in de dierstudie of waaraan de populatie is blootgesteld. De eindconclusie is in eerste instantie gebaseerd op studies bij mensen, mits deze van voldoende wetenschappelijke kwaliteit waren, dat werd bepaald aan de hand van de populatie, de blootstelling, de statistiek en de aanwezigheid van een controlegroep. Vervolgens zijn de studies in dieren meegenomen mits deze relevant waren voor ziekten en nadelige effecten bij de mens. Als studies over andere di- en tri-isocyanaten relevant gevonden werden voor de nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door HDI dan zijn deze studies meegenomen. Dit is in de weging vermeld.

Om tot de conclusie 'voldoende wetenschappelijke bewijs' te komen is een weging gemaakt van de beschikbare wetenschappelijke studies waarin een verband is onderzocht tussen blootstelling aan HDI (of andere isocyanaten) en de ziekte of het nadelige gezondheidseffect. De bewijskracht is afhankelijk van het type en de kwaliteit van de studies. Gegevens uit humane studies en dierstudies zijn in samenhang bekeken en leveren complementaire bewijskracht op. Het RIVM heeft in samenspraak met onafhankelijke deskundigen alle humane studies en dierstudies beoordeeld op kwaliteit en relevantie van de bevindingen voor de mens. De gevolgde procedure leidt tot een wetenschappelijke weging en de totale bewijskracht is de basis om vast te stellen of er voldoende wetenschappelijk bewijs is voor de ziekten die door HDI-blootstelling veroorzaakt kunnen worden.

2.3 Consultatie externe deskundigen

De schriftelijke wetenschappelijke onderbouwing van nadelige gezondheidseffecten en ziekten die door HDI veroorzaakt kunnen worden zijn besproken tijdens een workshop met RIVM-deskundigen en externe deskundigen op 29 oktober 2018. De lijst met betrokken deskundigen staat in Bijlage 1. Tijdens deze workshop werden de uitkomsten van de literatuurstudie mondeling gepresenteerd in een PowerPoint-presentatie en werden de RIVM en externe deskundigen om input gevraagd. Na afloop heeft het RIVM de input van de deskundigen en conclusies van de workshop verwerkt in het rapport. De deskundigen kregen vervolgens nog een aangepaste versie van het rapport om te reageren op de inhoud hiervan.

Twee deskundigen konden niet aanwezig zijn tijdens de expertworkshop. Zij zijn geconsulteerd op 15 januari 2019 en hun input is ook verwerkt in dit rapport. In het rapport wordt de inhoudelijke discussie tijdens de consultatie met de deskundigen per toxicologisch eindpunt besproken onder het kopje 'Input externe consultatie van deskundigen'.

2.4 Klankbordgroep

Een externe klankbordgroep heeft de wetenschappelijke onderbouwing en de lijst met nadelige gezondheidseffecten en ziekten die veroorzaakt kunnen worden door HDI, opgesteld door het RIVM en door de externe deskundigen, besproken met het RIVM op 21 januari 2019 en op 15 april 2019. Na afloop heeft het RIVM de input van de leden van de klankbordgroep verwerkt in onderliggend rapport.

3 Overzicht van de nadelige gezondheidseffecten en ziekten die in verband zijn gebracht met blootstelling aan HDI

In dit hoofdstuk worden de nadelige gezondheidseffecten en ziekten die in verband zijn gebracht met HDI in de wetenschappelijke literatuur beschreven. Hierbij is de input van de consultatie van RIVM-deskundigen, externe deskundigen en de klankbordgroep ook meegenomen. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk een overzicht gegeven van de intrinsieke gevaarseigenschappen van HDI op basis van de Europese CLP Verordening (EG nr. 1272/2008).

3.1 Intrinsieke gevaarseigenschappen van HDI (CLP)

De Europese CLP Verordening (EG nr. 1272/2008) betreffende de indeling, etikettering en verpakking (Classification, Labelling and Packaging - CLP) is gebaseerd op het mondiaal geharmoniseerde systeem (GHS) van de Verenigde Naties. Het systeem is erop gericht om, op basis van de intrinsieke gevaarseigenschappen van een stof (hazard), gevaarlijke stoffen te identificeren en de gebruikers over de gevaren te informeren. De indeling en etikettering van bepaalde gevaarlijke chemische stoffen is geharmoniseerd om te zorgen voor een toereikend beheersen van risico's in de gehele EU. Stoffen met een geharmoniseerde classificatie staan vermeld op bijlage VI van de CLP Verordening. Daarnaast kunnen fabrikanten, importeurs of gebruikers gevaarlijke stoffen en mengsels zelf indelen, dit wordt 'zelf-classificatie' genoemd. CLP informatie is te vinden op de website van het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA): <https://echa.europa.eu/nl/> (zoek op CAS registratie nummer zoals vermeld in Tabel 2). Tabel 2 vat de geharmoniseerde classificatie en de zelfclassificatie door bedrijven van HDI monomeer en de verschillende HDI prepolymeren. CLP is dus gericht op het vaststellen van de intrinsieke gevaarseigenschappen (hazard) van een stof. Het uiteindelijke risico van een stof wordt bepaald door de combinatie van gevaarseigenschappen en de hoogte, duur en frequentie van de blootstelling.

HDI monomeer en prepolymeren zijn niet geclassificeerd voor CMR (carcinogeniteit, mutageniteit, reproductietoxiciteit)-gevaren.

HDI monomeer is geharmoniseerd geclassificeerd als een stof die huidirritatie (H315), allergische huidreacties (H317) en ernstig oogletsel/oogirritatie (H319) kan veroorzaken. Ook is HDI geharmoniseerd geclassificeerd als een stof die giftig kan zijn bij inademing (H331), die bij inademing allergie, astma of ademhalingsproblemen kan veroorzaken (H334) en die irritatie van de luchtwegen kan veroorzaken (H335).

Daarnaast is er voor HDI monomeer informatie ingediend door bedrijven zelf bij ECHA in het kader van de Europese verordening voor chemische stoffen (Registratie, Evaluatie en Autorisatie van Chemische Stoffen, REACH). Op basis van deze zelfclassificatie is HDI ook geclassificeerd als een stof die schadelijk kan zijn bij inslikken (H302), die dodelijk kan zijn bij inademing (H330) en die ernstige brandwonden en oogletsel (H314) kan veroorzaken.

Er is geen geharmoniseerde classificatie voor de HDI prepolymeren. HDI isocyanuraat (trimeer) is op basis van zelfclassificatie door bedrijven bij ECHA geclassificeerd als een stof die schadelijk kan zijn bij inademing (H332), die allergische huidreacties (H317) en irritatie van de luchtwegen (H335) kan veroorzaken.

HDI biureet is op basis van zelfclassificatie door bedrijven geclassificeerd als een stof die allergische huidreacties kan veroorzaken (H317) en die bij inademing allergie, astma of ademhalingsproblemen kan veroorzaken (H334).

HDI uretidion (dimeer) is niet geclassificeerd.

Tabel 2: Samenvatting van de classificatie van HDI en HDI prepolymeren

Identificatie	Classificatie
Hexamethyleen di-isocyanaat (HDI) CASRN 822-06-0	<i>Geharmoniseerde classificatie:</i> Huid irr. 2 (H315); Oog irr. 2 (H319); Sens. huid 1 (H317); Acute Tox. 3 (H331); STOT SE 3 (H335); Resp. sens. 1 (H334) <i>Zelfclassificatie*:</i> Acute Tox. 4 (H302) (1907 bedrijven) Acute Tox. 1 (H330) (1911 bedrijven) Huid corr. 1C (H314) (74 bedrijven) Niet geclassificeerd (1 bedrijf)
HDI isocyanuraat CASRN 3779-63-3	<i>Zelfclassificatie:</i> Sens. huid 1 (H317) (92 bedrijven) Sens. huid 1 (H317); Acute Tox. 4 (H332); STOT SE 3 (H335) (1 bedrijf) Niet geclassificeerd (5 bedrijven)
HDI Biureet CASRN 4035-89-6	<i>Zelfclassificatie:</i> Sens. huid 1 (H317); Resp. sens. 1 (H334) (16 bedrijven) Niet geclassificeerd (100 bedrijven)
HDI Uretidon CASRN 23501-81-7	<i>Zelfclassificatie:</i> Niet geclassificeerd (90 bedrijven)

* Voor HDI zijn bij zelfclassificatie alleen de gevaarszinnen toegevoegd die anders zijn dan de geharmoniseerde classificatie voor HDI.

Afkortingen: Irr. irriterend; Resp. sens. Respiratoir sensibiliserend; Sens. Sensibiliserend; Corr. Corrosief; Tox. Toxisch; STOT - Specific target organ toxicity; SE single exposure.

3.2 Luchtwegen

Inademing is een belangrijke route van blootstelling aan HDI monomeren en prepolymeren. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van nadelige effecten op de luchtwegen en chronische luchtwegaandoeningen die kunnen ontstaan door eenmalige of langdurige inhalatoire blootstelling aan HDI monomeer en/of HDI prepolymeren. De effecten en aandoeningen van zowel de bovenste luchtwegen (neusholte en bijholten, mondholte, keel (farynx) en strottenhoofd (larynx) boven de stembanden) als de onderste luchtwegen (strottenhoofd onder de stembanden, luchtpijp en longen) worden beschreven. Aangezien HDI monomeer en/of prepolymeren in verband wordt gebracht met verschillende chronische luchtwegaandoeningen is er voor gekozen om de definities en het klinisch beeld per aandoening kort te omschrijven.

3.2.1 *Lokale effecten: irritatie van de luchtwegen*

Humane studies

Inademing van HDI monomeer en/of prepolymeren kan leiden tot lokale acute irritatie van de neus, keel en longen, waardoor klachten als hoesten, benauwdheid en een branderig gevoel in de keel en longen kunnen ontstaan [9, 13-15]. Deze acute effecten treden op door eenmalige blootstelling aan relatief hoge concentraties HDI. Hoe hoog de blootstelling is waarbij dit soort acute klachten ontstaan is onbekend. Dit komt omdat de werkelijke concentratie HDI in de lucht niet is gemeten in werksituaties waar dit soort klachten ontstaan. Meestal zijn de klachten van voorbijgaande aard als de blootstelling stopt. Echter, afhankelijk van de hoogte en duur van de blootstelling kan irritatie van de luchtwegen leiden tot schade en ontsteking in de luchtwegen waardoor de klachten langdurig aanhouden (zie hieronder bij irritatieve beroepsastma).

Proefdierstudies

Irritatie van de luchtwegen door HDI is ook aangetoond in proefdierstudies [9, 16-21]. Acute irritatie van de luchtwegen kan worden vastgesteld door verschillende parameters te meten in longspoelingen na eenmalige inhalatoire blootstelling aan HDI monomeer of HDI prepolymer. Inhalatie van HDI veroorzaakt een dosisafhankelijke toename van eiwit en lactaat dehydrogenase in de longspoeling, een maat voor schade aan het longepitheel. Daarnaast is er ook sprake van een dosisafhankelijke toename van neutrofiële cellen, een maat voor ontsteking. Voor HDI prepolymeren is op basis van proefdiergegevens een blootstelling van 1-4 mg HDI/m³ lucht afgeleid waaronder geen irritatie is te verwachten bij mensen [20, 22]. Deze blootstelling ligt ruim boven de toegestane beroepsmatige grenswaarden die internationaal zijn vastgelegd voor HDI (0.035 mg/m³ lucht).

Conclusie RIVM

Inademing van relatief hoge concentraties HDI monomeer en prepolymeren kan leiden tot irritatie van de bovenste en onderste luchtwegen. Deze klachten zijn meestal van kortdurende en van voorbijgaande aard, behalve als er sprake is van zeer hoge eenmalige of repeterende blootstelling waarbij permanente schade aan de luchtwegen kan ontstaan, mogelijk leidend tot irritatieve beroepsastma (zie hieronder).

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusie van het RIVM.

3.2.2 *Luchtwegaandoeningen*

3.2.2.1 Beroepsastma

Definities en klinisch beeld

Beroepsastma is astma veroorzaakt door blootstelling aan agentia op de werkvloer. Het is een luchtwegaandoening die gekenmerkt wordt door verhoogde gevoeligheid van de onderste luchtwegen, veroorzaakt door ontsteking en vernauwing van de luchtwegen. De symptomen van astma zijn kortademigheid, benauwdheid, piepen en hoesten. In de beginfase zullen deze klachten alleen worden opgewekt als er blootstelling is aan de chemische stof. Als er geen blootstelling is, bijvoorbeeld in het

weekend of vakanties van werknemers, verdwijnen de klachten. Als er echter niet op tijd wordt ingegrepen om blootstelling te vermijden of voorkomen kan beroepsastma overgaan in een chronische vorm, waarbij klachten ook optreden als er geen blootstelling is. Er is dan sprake van bronchiale hyperreactiviteit: dit is een toestand waarbij bronchiën overmatig heftig reageren op specifieke prikkels (sigarettenrook, irriterende stoffen), waardoor de spieren samentrekken en de patiënt benauwd wordt [23].

Er wordt bij beroepsastma onderscheid gemaakt tussen allergische (immunologische) en irritatieve (niet-immunologische) astma. Deze indeling is gebaseerd op de mechanismen waardoor astma ontstaat, de klinische symptomen zijn vergelijkbaar. De verschillende vormen van beroepsastma worden hieronder toegelicht en in Tabel 3 kort samengevat. Naast beroepsastma, kan inademing van irriterende stoffen op de werkvloer ook bestaande astma verergeren door irritatie van de luchtwegen, dit wordt 'door werk verergerde astma' genoemd [23, 24].

Allergische astma ontstaat door een reactie van het afweersysteem, gericht tegen een lichaamsvreemde stof, een allergeen. Chemische stoffen met een laag molecuulgewicht (haptenen) (zoals HDI) zijn te klein om te worden herkend door het immuunsysteem. Eiwit-reactieve chemische stoffen kunnen haptenen vormen na binding aan een lichaamseigen eiwit en op die manier het immuunsysteem activeren. Allergische astma ontstaat in twee fases: sensibilisatie en elicitatie. In de sensibilisatiefase wordt het immuunsysteem geactiveerd en wordt een specifiek immunologisch geheugen ontwikkeld voor het allergeen. Sensibilisatie kan optreden na inhalatie, maar voor sommige chemische stoffen, is aangetoond dat huidcontact ook een rol kan spelen bij sensibilisatie [25, 26]. Als een persoon gesensibiliseerd is voor een bepaalde allergene stof is dat onomkeerbaar. Allergische astma ontwikkelt zich na een latentietijd, dit is de tijd tussen de eerste blootstelling en het optreden van de eerste klachten. Dit komt omdat sensibilisatie vaak pas na langdurige herhaalde blootstelling ontstaat. In de elicitatiefase ontstaan de klinische symptomen bij hernieuwde blootstelling via de luchtwegen.

Er is nog veel onduidelijk over de immunologische mechanismen die ten grondslag liggen aan het ontstaan van allergische astma door chemische stoffen, zoals isocyanaten [13, 23]. De diagnostiek is lastig, omdat anders dan bij astma geïnduceerd door eiwitten, niet bij alle personen specifiek immuunglobuline E (IgE) of immuunglobuline G (IgG) kan worden gedetecteerd. Serologische testen die positief zijn voor allergeen-specifieke antilichamen (IgE of IgG), tonen aan dat het allergeen de beroepsastma kan hebben veroorzaakt. Als de testen negatief zijn, betekent dat nog niet dat HDI niet de oorzaak is van deze ziekte [27-29]. Waarschijnlijk spelen zowel IgE-gemedieerde als niet-IgE-gemedieerde mechanismen een rol bij het ontstaan van astma. Naast serologische testen was het bepalen van longfunctie in oudere studies een veelgebruikte methode om astma vast te stellen. De longfunctie kan echter afnemen door verschillende luchtwegaandoeningen en is daarom geen specifiek kenmerk van beroepsastma. Op basis van de huidige kennis wordt bronchiale hyperreactiviteit als een belangrijk karakteristiek kenmerk van zowel

allergische als irriterende astma gezien [9]. Bronchiale hyperreactiviteit wordt gemeten met behulp van een bronchiale provocatietest waarbij een persoon methacholine (een stof die de luchtwegen prikkelend) via de mond inademt. Epidemiologische studies waarin bronchiale hyperreactiviteit is gemeten worden beschouwd als het meest informatief om een relatie tussen blootstelling aan een stof en beroepsastma vast te stellen [13, 23].

Tabel 3: Indeling van allergische astma en irriterende astma*

	Allergische astma	Irriterende astma		
		Acuut	Subacuut	Gradueel
Blootstellings-frequentie en duur	Herhaaldelijk, chronisch	Eenmalig	Herhaaldelijk	Continu
Mate van blootstelling[§]	Laag	Zeer hoog	Hoog	Gemiddeld, regelmatige piekblootstelling
Latentie-periode	Ja, door sensibilisatie	Nee, symptomen treden op binnen 24 uur	Ja	Ja

* Bronnen: Vandenplas et al., 2014, en de Richtlijn Werkgerelateerd Astma van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (www.nvalt.nl).

[§] Er is geen informatie beschikbaar over de luchtconcentraties van HDI waarbij de verschillende vormen van irriterende astma ontstaan.

Irriterende astma ontstaat door relatief hoge inhalatoire blootstelling aan stoffen, gassen of dampen met irriterende eigenschappen. Deze stoffen zorgen voor schade aan het epitheel en ontstekingen en vernauwing van de luchtwegen, waardoor astma ontstaat. Net als bij allergische astma is een latentietijd mogelijk, maar niet op basis van sensibilisatie. Zoals in Tabel 3 is weergegeven verschilt de mate van blootstelling tussen allergische astma en de drie vormen van irriterende astma. De Europese Academie voor Allergie en Klinische Immunologie (EAACI) heeft de verschillende vormen van irriterende astma ingedeeld op mate, frequentie en duur van blootstelling [30] (Tabel 3).

- *Acute irriterende astma (acute-onset astma)*
Deze vorm van irriterende astma werd vroeger RADS (Reactie Airways Dysfunctioning Syndrome) genoemd. Acute irriterende astma ontstaat na een eenmalige zeer hoge blootstelling via de inhalatie aan een irriterende stof. Meestal gaat het hier om een ernstig ongeluk waardoor een hoge concentratie wordt ingeademd [30, 31]. De klinische klachten treden binnen 24 uur na blootstelling op als gevolg van schade aan de longen. Er is dus geen latentieperiode. De luchtwegklachten, zoals benauwdheid, kunnen langdurig aanhouden en er kan een chronische irreversibele luchtwegaandoening ontstaan [30].
- *Subacute irriterende astma*
Deze vorm van irriterende astma ontwikkelt zich geleidelijk na herhaaldelijke blootstelling aan relatief hoge concentraties irriterende stoffen, gassen of dampen. Er is sprake van een relatief korte latentieperiode. De precieze tijdsduur van deze latentieperiode is vaak niet bekend. De luchtwegklachten, zoals

benauwdheid, kunnen langdurig aanhouden en er kan een chronische irreversibele luchtwegaandoening ontstaan [30].

- *Graduele irritatieve astma*

Deze vorm van irritatieve astma ontstaat door een lagere blootstelling in vergelijking met de acute en subacute vorm. De blootstelling is meer continu van aard, er treden regelmatig piekblootstellingen op of er is sprake van blootstelling aan meer irriterende stoffen tegelijk.

HDI en beroepsastma

Alle vormen van HDI (en andere di-isocyanaten) worden chemisch gekenmerkt door eiwit-reactieve NCO groepen (zie ook Tabel 1). Via deze NCO-groepen kan HDI aan lichaamseigen eiwit binden en zo een allergeen vormen. Daarom worden de NCO-groepen gerelateerd aan sensibilisatie en wordt er in sommige onderzoeken voor gekozen om de luchtconcentraties van isocyanaten uit te drukken in $\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$ lucht in plaats van in $\mu\text{g HDI}/\text{m}^3$ lucht [13, 32].

Humane studies

Beroepsastma is de meest voorkomende chronische luchtwegaandoening die wordt veroorzaakt door HDI [24, 33-35]. Er zijn uitgebreide evaluaties van (inter)nationale autoriteiten en instanties beschikbaar waarin een oorzakelijk verband tussen beroepsmatige inhalatoire blootstelling aan HDI en beroepsastma is beschreven [9, 13, 23, 36]. Ook is aangetoond dat beroepsastma veroorzaakt kan worden door zowel blootstelling aan HDI monomeer als aan HDI prepolymeren [9, 32, 34, 37]. Aangezien er al uitgebreide evaluaties zijn gedaan is er voor gekozen om in dit rapport niet alle individuele epidemiologische studies en proefdierstudies te bespreken, maar wordt met een kort overzicht volstaan. Daarbij zal vooral aandacht zijn voor de kwantitatieve aspecten van de relatie tussen blootstelling aan HDI en beroepsastma.

Uit de beschikbare literatuur komt naar voren dat zowel eenmalige als herhaalde blootstelling aan HDI kan leiden tot beroepsastma. Welke mechanismen betrokken zijn bij het ontstaan van beroepsastma door HDI is niet volledig bekend, waarschijnlijk spelen zowel irritatie als immunologische mechanismen een rol. Voor HDI ligt de latentietijd tussen enkele maanden en een jaar [38].

HDI en andere isocyanaten zijn in verband gebracht met acute irritatieve astma [39-43]. Eenmalige zeer hoge blootstelling aan HDI kan leiden tot ernstige langdurige luchtwegklachten, zoals is beschreven in een aantal casussen over boilerschilders. Deze werknemers brachten urethaan verf die voornamelijk HDI biureet en een laag gehalte aan de monomeer vorm van HDI bevatte aan op gloeiend hete boilers. Hierdoor was er waarschijnlijk sprake van relatief hoge blootstelling aan HDI prepolymeren en monomeren en mogelijk ook aan verschillende afbraakproducten van HDI die werden gevormd door verhitting. De luchtconcentratie HDI waaraan de schilders zijn blootgesteld is niet gemeten. Alle acht blootgestelde boilerschilders ontwikkelden acute luchtwegklachten, gekenmerkt door benauwdheid. Deze klachten waren na vier jaar af en toe nog aanwezig in zes van de acht werknemers. Een schilder ontwikkelde chronische progressieve astma [39]. Deze studie

toont aan dat ongebruikelijk hoge blootstelling aan HDI kan leiden tot acute irritatieve astma en langdurige luchtwegklachten.

Herhaalde blootstelling aan HDI monomeer en prepolymeer kan ook leiden tot zowel allergische als subacute en graduele irritatieve beroepsastma [9, 13, 32, 36]. Het is vaak niet helemaal helder welke mechanismen betrokken zijn bij het ontstaan van beroepsastma. De meeste literatuur over HDI in relatie tot beroepsastma is relatief oud en is gebaseerd op het bepalen van longfunctie. Zoals eerder in dit rapport al is aangegeven is vermindering van longfunctie geen specifiek kenmerk van astma. Andere luchtwegaandoeningen kunnen de longfunctie ook verminderen. Er zijn maar weinig epidemiologische studies waarin bronchiale hyperreactiviteit, dat wordt beschouwd als de meest informatieve parameter voor beroepsastma, is gemeten in HDI blootgestelde werknemers [13]. De enige studies waarin dit wel is gedaan, betreft de studies van Pronk et al. (2007, 2009) in een cohort van werknemers die waren blootgesteld aan HDI. In deze studie is de persoonlijke blootstelling aan HDI gemeten en vergeleken met luchtwegaandoeningen, waaronder beroepsastma. De blootgestelde werknemers zijn verdeeld in twee subcohorten: verfspuiters (n=241) en andere werknemers (n=290). De blootstelling aan HDI was hoger in de verfspuiters dan in de andere werknemers. De uitkomsten werden vergeleken met niet-blootgestelde collega's die op kantoor werkten (n=50). Gezondheidsklachten werden in kaart gebracht door middel van vragenlijsten. Daarnaast werden HDI-specifieke (IgG en IgE) antilichamen in het serum gemeten, om te onderzoeken of de werknemers waren gesensibiliseerd. In een subcohort van 229 werknemers werd daarnaast ook bronchiale hyperreactiviteit gemeten na provocatie met methacholine, om astma vast te stellen.

Uit deze studie kwam naar voren dat de werknemers die blootgesteld waren aan HDI vaker luchtwegklachten en astma-achtige symptomen (piepen en benauwdheid) rapporteerden dan mensen die op kantoor werkten. Er werd maar in een klein percentage (4,2%) van de blootgestelde werknemers HDI-specifiek IgE aangetoond. In 50% van de blootgestelde werknemers werd wel HDI-specifiek IgG aangetoond. Er was een duidelijke dosisgerelateerd verband tussen de hoogte van de blootstelling aan HDI en bronchiale hyperreactiviteit. Deze studie toont een blootstellings-response relatie aan tussen blootstelling aan HDI monomeer en prepolymeer en beroepsastma [32, 44].

Er is dus sprake van een verband tussen de hoogte van blootstelling aan HDI en het optreden van beroepsastma. De drempelwaarde voor sensibilisatie door isocyanaten als HDI is naar verwachting erg laag en men gaat ervan uit dat het praktisch gezien onmogelijk is om een concentratie vast te stellen waaronder sensibilisatie niet optreedt. Daarom gaat de Gezondheidsraad ervan uit dat er voor sensibilisatie door isocyanaten geen drempelwaarde kan worden afgeleid [13, 23]. De Gezondheidsraad heeft er voor gekozen om voor di- en tri-isocyanaten (waaronder HDI) een gezondheidskundige advieswaarde af te leiden. Deze waarde is gebaseerd op de beroepsmatige blootstelling die overeenkomt met een extra risico van 1% op het optreden van nadelige effecten op de luchtwegen. Een extra risico betekent dat als er in de algemene bevolking twee op de 100 mensen gesensibiliseerd zijn, er bij

deze advieswaarde als extra risico hooguit één extra persoon gesensibiliseerd kan worden (drie op de 100 personen) [13]. Voor beroepsmatige blootstelling aan di- en tri-isocyanaten (waaronder HDI) is een gezondheidkundige advieswaarde van 0.10 µg NCO/m³ afgeleid. Deze is gebaseerd op de uitkomsten van de hierboven beschreven epidemiologische studies van Pronk et al. (2006, 2007) en op de studie van Collins et al. (2017) [45] waarin de relatie tussen blootstelling aan TDI en luchtwegaandoeningen is onderzocht.

Naast beroepsastma, kunnen irriterende stoffen zoals HDI ook bestaande astma op de werkplek verergeren door irritatie van de luchtwegen, dit wordt 'door werk verergerde astma' genoemd [24].

Proefdierstudies

Er zijn geen gestandaardiseerde diermodellen waarmee kan worden vastgesteld of chemische stoffen tot respiratoire sensibilisatie kunnen leiden. In de wetenschappelijke literatuur zijn wel verschillende proefdierstudies beschreven, waarin is aangetoond dat respiratoire blootstelling aan HDI kan leiden tot immunologische effecten in de bovenste en onderste luchtwegen, zoals een toename van ontstekingscellen en verhoging van immunologische parameters (o.a. cytokines). Ook zijn veranderingen in het longepitheel waargenomen [9, 14, 36, 46-48]. Deze studies ondersteunen het overtuigende wetenschappelijke bewijs uit humane studies over een verband tussen inademing van HDI en beroepsastma.

Conclusie RIVM

Er is voldoende wetenschappelijk bewijs dat inademing van HDI kan leiden tot irritatieve en allergische beroepsastma bij mensen. Daarnaast is er voldoende wetenschappelijk bewijs dat HDI bestaande astma kan verergeren.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusies van het RIVM dat er een duidelijk causaal verband bestaat tussen blootstelling aan HDI en beroepsastma.

Vanuit de deskundigen kwamen onderstaande opmerkingen naar voren:

- Beroepsastma heeft vaak een slechte prognose, ongeveer 2/3 van de patiënten ontwikkelt een chronische vorm van astma en houdt dus last van luchtwegklachten, ook als zij niet meer worden blootgesteld.
- De diagnose van astma veroorzaakt door di-isocyanaten is lastig, ook omdat het onderliggende mechanisme niet helemaal helder is. De beschikbare epidemiologische studies betreffen veelal oude literatuur, waarin de diagnose is gesteld op basis van vragenlijsten en longfunctietesten. Bronchiale hyperreactiviteit als parameter voor klinische astma wordt bijna nooit gemeten in deze studies. Voor HDI zijn de studies van Pronk et al. (2007, 2009) een uitzondering.

3.2.2.2 Rhinitis

Definitie en klinisch beeld

Rhinitis wordt gedefinieerd als een ontstekingsziekte van de neus veroorzaakt door blootstelling aan stoffen op de werkplek. Deze aandoening wordt gekarakteriseerd door periodieke of chronische symptomen (zoals een verstopte neus, niezen, zwelling in de neusholte en jeuk) en/of een variabele beperking van inademing via de neus en/of overmatige productie van slijm (loopneus) [49].

Er is sprake van een associatie tussen de mechanismen waardoor rhinitis en astma ontstaan en er is overlap in agentia die deze aandoeningen veroorzaken [50]. Net als beroepsastma kan rhinitis worden ingedeeld in allergische en irritatieve rhinitis. Bij allergische rhinitis is er sprake van een activatie van het immuunsysteem waardoor de ziekte ontstaat. Waarschijnlijk spelen zowel IgE- als niet-IgE-gemedieerde immunologische responsen een rol als het gaat om blootstelling aan chemische stoffen. Irritatieve rhinitis kan ontstaan door eenmalige of herhaalde blootstelling aan relatief hoge concentraties irriterende stoffen. Door irritatie kan het epitheel in de neus beschadigen en hierdoor kunnen ontstekingen en neusklachten ontstaan. De EAACI heeft een indeling gemaakt van drie vormen van irritatieve beroepsrhinitis [49].

- *Acute-onset rhinitis (RUDS: Reactive Upper Airways Dysfunctioning Syndrome):*
Bij dit type rhinitis is er sprake van eenmalige ongebruikelijk hoge blootstelling aan irriterende stoffen. Net als bij acute-onset astma is er geen latentieperiode, de klachten ontstaan binnen 24 uur na blootstelling.
- *Irritatie-geïnduceerde rhinitis:*
Deze vorm van rhinitis ontstaat na herhaalde relatief hoge blootstelling op de werkplek aan agentia met irriterende eigenschappen (vluchtige chemische stoffen, dampen, stof(deeltjes), rook). De klachten ontstaan na een korte latentieperiode, hoe lang deze periode duurt is onbekend. De symptomen treden in het begin alleen op wanneer de persoon wordt blootgesteld op de werkplek en verdwijnen als er geen blootstelling meer is. Deze vorm van rhinitis kan echter ook chronisch worden. Dan is er ook sprake van klachten als er geen blootstelling is.
- *Corrosieve rhinitis:*
Deze term wordt gebruikt om de meest ernstige vorm van irritatieve rhinitis te omschrijven, die kan ontstaan na herhaalde blootstelling aan hoge concentraties irriterende oplosbare chemische stoffen. Deze aandoening wordt gekarakteriseerd door een permanente ontsteking van het neusslijmvlies, waarbij er sprake kan zijn van zweren en perforaties van het neustussenschot.

Naast het induceren van rhinitis, kunnen irriterende stoffen ook bestaande rhinitis verergeren.

HDI en rhinitis

Humane studies

Op basis van onze zoekstrategie zijn weinig humane studies gevonden waarin blootstelling aan HDI in verband werd gebracht met rhinitis. In de studie van Pronk et al. (2007) is met behulp van vragenlijsten in kaart gebracht welke luchtwegklachten de aan HDI monomeer en prepolymeren blootgestelde werknemers ervaren. Werkgerelateerde rhinitis werd niet vaker gerapporteerd door de werknemers die aan HDI waren blootgesteld in vergelijking met de niet-blootgestelde controlegroep. Er was wel sprake van een significante positieve associatie tussen HDI-IgE en werkgerelateerde rhinitis.

In een oudere epidemiologische studie van Bauer et al. (1980) is in kaart gebracht welke klachten werknemers blootgesteld aan di-isocyanaten rapporteerden. In een cohort van 621 werknemers die aan di-isocyanaten waren blootgesteld, hadden 247 personen verschillende klinische klachten. Rhinitis kwam bij 17% van de werknemers voor die waren blootgesteld aan di-isocyanaten, waaronder HDI. Hoe de diagnose is gesteld is niet beschreven in deze studie. Ook is niet onderzocht of het allergische of irritatieve rhinitis betrof. Een controlegroep ontbrak in deze studie [51].

Aangezien er weinig kwalitatief goede studies waren voor HDI is gekeken in de literatuur of er studies waren waarin blootstelling aan andere di-isocyanaten in verband is gebracht met rhinitis. Er zijn enkele studies die een dergelijk verband beschrijven, deze zijn hieronder kort samengevat.

In een verfspuiter die werkte met polyurethaan lak die TDI bevatte werd enkele uren na de werkzaamheden symptomen van rhinitis vastgesteld. Twee jaar later had de werknemer last van chronische rhinitis. In zijn serum werd TDI-specifiek IgE gemeten, een indicatie dat er sprake is van sensibilisatie en allergische rhinitis [52].

In een Amerikaanse studie zijn de gezondheidsklachten van 243 werknemers in kaart gebracht die werkten in een fabriek waar de luchtconcentraties MDI onder de gezondheidskundige grenswaarde van 0,005 ppm (0,035 mg/m³) lagen. Met behulp van vragenlijsten zijn werknemers met klachten geïdentificeerd. In dit cohort rapporteerde 36% van de werknemers rhinitis (op basis van minstens een van de drie nasale symptomen (loopneus, verstopte neus en niezen) [53].

In een Turkse studie bij werknemers (n=312) werkzaam als autospuiter of meubelspuiter is een verband aangetoond tussen blootstelling aan TDI en rhinitis (op basis van vragenlijsten). Rhinitis werd gerapporteerd door 40% van de 282 werknemers die geen beroepsastma hadden en in 67% van de 30 werknemers die gediagnosticeerd waren met beroepsastma [54].

In een Zweedse studie met werknemers van een fabriek waarin werd gespoten met verhitte polyurethaan lijm (met MDI of HDI) en werd gewerkt met polyurethaan schuim (met TDI), werden gezondheidsklachten in kaart gebracht door middel van vragenlijsten en interviews met een arts. De controlegroep waren mensen die op kantoor werkten. In deze groep werden geen neusklachten gerapporteerd. In de blootgestelde medewerkers (n=152) werden biomarkers van blootstelling aan diisocyanaten aangetoond in de urine. In deze groep, had 21% neusklachten [55]. In een vervolgstudie werden 38 werknemers met klachten en 15 zonder klachten verder onderzocht en werd een ontsteking in het neusslijmvlies gevonden bij werknemers die

neusklachten rapporteerden. Er was ook een correlatie gevonden tussen de neusklachten en de biomarkers voor blootstelling aan di-isocyanaten in de urine [56].

In een Poolse studie zijn de nadelige gezondheidseffecten in kaart gebracht in 30 werknemers van een fabriek waar polyurethaan schuim wordt geproduceerd. In de productie werd voornamelijk TDI gebruikt en soms MDI. Rhinitis werd door 23,3% van de werknemers gerapporteerd middels vragenlijsten [57].

Deze humane studies tonen aan dat inhalatoire blootstelling aan di- en tri-isocyanaten mogelijk kan leiden tot rhinitis.

Proefdierstudies

Er zijn geen proefdierstudies gevonden waarin is onderzocht of HDI rhinitis-achtige klachten kan veroorzaken. Voor TDI zijn wel dergelijke proefdierstudies gevonden.

In cavia's die 5 tot 10 dagen intranasaal waren blootstelling aan TDI (10%) werden symptomen waargenomen die kenmerkend zijn voor allergische rhinitis. De nasale slijmproductie was toegenomen en morfologisch onderzoek toonde een ontsteking aan in het nasale slijmvlies die bestond uit eosinofiele granulocyten. Drie weken na de toediening van TDI werd door middel van een challenge aangetoond dat de cavia's gesensibiliseerd waren voor TDI [58].

Voor TDI is ook een rhinitis-model ontwikkeld in muizen. Muizen werden 12 dagen 4 uur per dag gesensibiliseerd door herhaalde inhalatoire blootstelling aan TDI damp (50 ppb). Na een rustperiode van twee weken werd er een provocatie met TDI uitgevoerd. In het neusslijmvlies waren Th1, Th2 en proinflammatoire cytokines toegenomen, indicatief voor een activatie van het immuunsysteem. Er was ook sprake van een toename van ontstekingscellen (vooral eosinofielen) in het slijmvlies van de neus. Deze effecten werden weer opgewekt na een provocatie met TDI, wat aantoont dat de muizen gesensibiliseerd waren voor TDI waardoor een allergische response in de neus werd veroorzaakt [59].

Conclusie RIVM

Er zijn weinig kwalitatief goede epidemiologische studies gevonden die een oorzakelijk verband aantonen tussen HDI-blootstelling en rhinitis. In de studie van Bauer [51] is wel aangetoond dat rhinitis vaker voorkomt in werknemers die zijn blootgesteld aan di-isocyanaten, waaronder HDI. Deze studie had echter verschillende tekortkomingen en is ongeschikt om een oorzakelijk verband tussen HDI en rhinitis vast te stellen. In de studie van Pronk et al. werd werkgerelateerde rhinitis niet vaker gerapporteerd door de werknemers die aan HDI waren blootgesteld in vergelijking met de niet-blootgestelde controlegroep. Er was wel sprake van een significante positieve associatie tussen HDI-IgE en werkgerelateerde rhinitis, wat erop kan duiden dat mensen die gesensibiliseerd zijn door HDI, vaker last hebben van rhinitis. Beroepsmatige blootstelling aan TDI of MDI is in verschillende studies wel in verband gebracht met zelfgerapporteerde rhinitis. In proefdierstudies is aangetoond dat de symptomen van rhinitis kunnen worden opgewekt in proefdieren die via de inhalatie zijn blootgesteld aan TDI.

HDI, MDI en TDI zijn structureel verwant voor wat betreft het hebben van eiwit reactieve NCO groepen. Het is bekend dat deze NCO-groepen van belang zijn bij sensibilisatie en het optreden van allergische

aandoeningen, zoals astma en rhinitis. De humane studies waarin TDI en MDI in verband zijn gebracht met rhinitis kunnen worden gebruikt om de conclusie te onderbouwen dat blootstelling aan di-isocyanaten, inclusief HDI, mogelijk tot rhinitis kan leiden. Bij welke blootstelling deze ziekte kan ontstaan is onbekend, omdat in de beschikbare studies de blootstelling aan isocyanaten niet is gemeten.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusies van het RIVM dat er weinig kwalitatief goede studies zijn die een oorzakelijk verband tussen HDI en rhinitis hebben onderzocht. Dit wil echter niet zeggen dat HDI geen rhinitis kan veroorzaken. De deskundigen geven aan dat in veel epidemiologische studies gericht op di- en tri-isocyanaten alleen naar astma en niet naar rhinitis wordt gekeken. Er is daarom waarschijnlijk sprake van onderrapportage van deze aandoening. Daarnaast wordt opgemerkt dat astma en rhinitis volgens dezelfde onderliggende mechanismen (irritatie of sensibilisatie) ontstaan, alleen treden de klachten op andere plekken op. Het is dus mechanistisch waarschijnlijk dat HDI naast astma ook rhinitis kan veroorzaken. Op basis van mechanistische plausibiliteit en wetenschappelijk bewijs dat structureel verwante isocyanaten rhinitis kunnen veroorzaken, kan geconcludeerd worden dat inademing van HDI tot rhinitis kan leiden.

- Er is tijdens de bijeenkomst ook nog gesproken over acute irritant-induced rhinitis (RUDS). Dit is een aandoening waarbij sprake is van chronische neusklachten die ontstaat na eenmalige zeer hoge blootstelling aan irriterende stoffen [46]. Irritatie van de neus kan leiden tot schade aan het epitheel en de zenuwuiteinden. Bij mensen zou dit als gevolg kunnen hebben dat de smaak en reuk vermindert of verandert. Er zijn in de literatuur geen aanwijzingen dat HDI of andere di-isocyanaten RUDS kunnen veroorzaken bij mensen. Dit is mogelijk te verklaren door het feit dat mensen in geval van (ernstige) irritatie vaak door de mond gaan ademen in plaats van door de neus, waardoor de schade in de neus beperkt wordt.

3.2.2.3 Hypersensitivity pneumonitis

Definitie en klinisch beeld

Hypersensitivity pneumonitis is een zeldzame luchtwegaandoening die klassiek ingedeeld werd in acuut/subacuut en chronisch, afhankelijk van de blootstellingscondities en de klinische kenmerken. Er is waarschijnlijk overlap tussen deze drie vormen. Hypersensitivity pneumonitis wordt ook wel Extrinsic Allergic Alveolitis (EAA) genoemd. Door de EAACI wordt deze aandoening gedefinieerd als een immunologische longziekte met een variabel klinisch beeld. De klinische klachten worden veroorzaakt door een lymfocytair en vaak ook granulomateuze ontsteking in de perifere luchtwegen, longblaasjes en het omliggende interstitiële longweefsel. De ontsteking ontstaat door een niet-IgE-gemedieerde allergische reactie gericht tegen een variatie van organische agentia of door chemische stoffen met een laag-moleculair gewicht [60].

Symptomen die bij hypersensitivity pneumonitis horen zijn een griepachtig gevoel, hoesten, benauwdheid, koorts en soms pijn op de borst. Het is uitdagend om deze complexe aandoening te diagnosticeren en een oorzakelijk verband met beroepsmatige blootstelling vast te

stellen. Er is geen gouden standaard diagnostische test en daarom moet er in de praktijk gebruik worden gemaakt van een combinatie van procedures, waaronder het maken van longfoto's om een longontsteking vast te stellen [60].

HDI en hypersensitivity pneumonitis

Humane studies

In verschillende (inter)nationale rapporten en publicaties is blootstelling aan HDI in verband gebracht met hypersensitivity pneumonitis [8, 9, 60-62].

Om te onderzoeken of hypersensitivity pneumonitis veroorzaakt kan worden door di- en tri-isocyanaten zijn de medische dossiers van 1780 aan di- en tri-isocyanaten blootgestelde werknemers geëvalueerd. Bij de werknemers die mogelijk hypersensitivity pneumonitis hadden werd een longfoto gemaakt om de definitieve diagnose te stellen. In dit onderzoek werd bij veertien werknemers die met isocyanaten werkten hypersensitivity pneumonitis gediagnosticeerd. Drie hiervan waren blootgesteld aan HDI [63].

Er zijn twee casussen gepubliceerd waarin blootstelling aan HDI in verband is gebracht met hypersensitivity pneumonitis. Daarnaast zijn er twee casussen gepubliceerd waarin blootstelling aan meerdere di-isocyanaten in verband wordt gebracht met deze aandoeningen. De casussen worden hieronder kort samengevat.

Een autospuiter ontwikkelde klachten als benauwdheid, hoesten, en koorts. De klachten begonnen een maand nadat hij met verf waarin HDI zat was gaan werken. De klachten verdwenen tijdens het weekend. Op zijn longfoto's was een ontsteking zichtbaar rondom het longinterstitium. Een longbiopt toonde aan dat er lymfocyten en neutrofielen aanwezig waren in de ontstekingshaard. Hierna ging de autospuiter een beschermend masker dragen tijdens de werkzaamheden, waarna zijn klachten verdwenen [64].

In de andere casus gaat het om een werkneemster van een verffabriek die een acute vorm van hypersensitivity pneumonitis ontwikkelde nadat ze ongeveer zes uur was blootgesteld aan HDI op de werkplek. Ze kreeg last van benauwdheid, hoesten, zweten en rillingen. De klachten gingen over in een levensbedreigende vorm van longfalen waarvoor ze in het ziekenhuis werd opgenomen. Op longfoto's was duidelijk een ontsteking in de longen te zien. Verder onderzoek toonde aan dat de patiënte IgG-antilichamen tegen HDI in haar serum had. Ook reageerde ze positief op plakproeven met HDI, een indicatie dat ze mogelijk al eerder was gesensibiliseerd [65].

Een secretaresse ontwikkelde hypersensitivity pneumonitis kort nadat ze bij een autospuiterij ging werken. Ze kreeg last van benauwdheid, hoesten, vermoeidheid en koorts. De klachten werden in de tijd langzaam erger, maar verminderden gedurende vakanties. Na drie jaren werkzaam te zijn geweest bij de autospuiterij kreeg ze de diagnose subacute hypersensitivity pneumonitis. De diagnose werd gesteld onder andere op basis van longfoto's, longfunctietesten en longspoelingen die aantoonde dat er sprake was van een lymfocyttaire ontsteking in de longen. In haar serum werden IgG-antilichamen tegen HDI, TDI en MDI

aangetoond. De klinische klachten verdwenen geleidelijk nadat ze niet meer werkzaam was in de autospuiterij. De blootstelling in de autospuiterij is in kaart gebracht. Er werd met twee-componenten verharder gewerkt, dat 25-50% HDI prepolymeer en 1% HDI monomeer bevatte. Daarnaast werd er met lijm gewerkt waarin MDI zat. In de lucht waar de patiënt toegang toe had werd een NCO-concentratie van minder dan 1 µg/m³ gemeten [66].

Een werkneemster van een fabriek waarin airbag-jassen werden gemaakt, ontwikkelde ernstige luchtwegklachten en koorts waarvoor ze opgenomen moest worden op de intensive care. Haar werkzaamheden waren het bereiden en lassen van polyurethaan airbags aan een apparaat. Analyse van de longspoelingen toonde aan dat ze een ontsteking in haar longen had die voornamelijk bestond uit lymfocyten en macrofagen. Ze had geen infectieziekte en daarom werd de diagnose hypersensitivity pneumonitis gesteld. Haar klachten waren werk gerelateerd, omdat ze verdwenen toen ze niet meer op haar werkplek was. Op haar werk was ze aan di-isocyanaten blootgesteld tijdens de laswerkzaamheden, in het artikel werd niet vermeld om welke di-isocyanaten het ging [67].

Proefdierstudies

Er zijn geen gestandaardiseerde proefdiermodellen voor hypersensitivity pneumonitis, maar het is mogelijk om pathologische kenmerken van deze aandoening in proefdieren op te wekken. Voor HDI zijn dergelijke proefdierstudies niet gevonden, maar wel voor TDI. Herhaalde intranasale blootstelling aan 5 of 20% TDI-oplossing induceerde pneumonitis-achtige ontstekingen bestaande uit mononucleaire cellen en eosinofielen [68].

Conclusie RIVM

Blootstelling aan HDI op de werkvloer is in enkele gevallen in verband gebracht met hypersensitivity pneumonitis. In twee van deze gevallen is sensibilisatie voor HDI aangetoond. Op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur kan geconcludeerd worden dat HDI deze luchtwegaandoening kan veroorzaken, maar dat dit vrij zeldzaam is. Het is onbekend bij welke blootstelling deze ziekte kan ontstaan.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusies van het RIVM.

3.2.2.4 Chronisch obstructief longlijden (COPD)

Definitie en klinisch beeld

COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) is een ernstige ongeneeslijke progressieve chronische longziekte. Het is een verzamelnaam voor chronische bronchitis en longemfyseem. Chronische bronchitis wordt gekenmerkt door een abnormale ontstekingsreactie van de bronchiën. Longemfyseem wordt gekenmerkt door permanente schade van de longblaasjes. Beide luchtwegaandoeningen belemmeren de ademhaling. Bij COPD is er dus sprake van een sterk verminderde longfunctie en luchtwegobstructie. Klinische klachten zijn chronisch hoesten, overmatige slijmproductie, kortademigheid en benauwdheid. Deze klinische klachten zijn niet specifiek voor COPD en hierdoor is het lastig om de diagnose te stellen.

Roken is de belangrijkste oorzaak van COPD. Daarnaast kan beroepsmatige blootstelling het risico op COPD verhogen. Het bewijs voor een relatie tussen werk en COPD is het sterkst voor werknemers in koolmijnen en voor werk waarbij sprake is van blootstelling aan silica, katoenstof en cadmiumrook [69, 70]. Op basis van de beschikbare studies lijkt er een verband te bestaan tussen chronische inhalatoire blootstelling aan een combinatie van dampen, gassen, stof en/of rook (VGDF: vapours, gases, dusts or fumes) en het ontstaan van COPD [69].

HDI en COPD

Humane studies

Voor een cohort van 621 werknemers die beroepsmatig waren blootgesteld aan de isocyanaten HDI, TDI en MDI is in kaart gebracht of er sprake was van werkgerelateerde klinische klachten. Dit is gedaan op basis van medische dossiers. In dit cohort zaten 82 werknemers die alleen aan HDI waren blootgesteld. Een controlegroep ontbrak in deze studie. Van de aan isocyanaten blootgestelde werknemers hadden 247 personen klinische klachten en 11% hiervan had de diagnose COPD, waarvan één persoon was blootgesteld aan HDI. De diagnose COPD was gebaseerd op afgenomen longfunctie (FEV1-waardes) en/of toegenomen luchtwegweerstand [51].

In de studies van Pronk et al. (2007, 2009) is aangetoond dat verfspuiters die blootgesteld waren aan HDI vaker COPD-achtige klachten (chronisch hoesten, benauwdheid, verhoogde slijmproductie) rapporteerden dan de niet-blootgestelde controles. Obstructie van de luchtwegen werd ook vastgesteld in de blootgestelde werknemers. Dit is echter geen specifiek kenmerk van COPD, het kan ook bij astma voorkomen.

Proefdierstudies

Er zijn geen gestandaardiseerde proefdiermodellen die voorspellen of een chemische stof COPD kan veroorzaken.

Conclusie RIVM

Er zijn weinig humane studies die een verband tussen HDI-inademing en COPD aantonen. De enige studie waarin een verband tussen HDI-blootstelling en COPD wordt gerapporteerd is een relatief oude studie. De diagnose is gebaseerd op afname van longfunctie, maar dit is niet specifiek voor COPD en kan ook bij ander luchtwegaandoeningen, zoals astma optreden. Een controlegroep ontbrak in deze studie. Op basis van de gevonden literatuur kan geconcludeerd worden dat er onvoldoende wetenschappelijk bewijs is voor een causaal verband tussen inademing van HDI en COPD.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusie van het RIVM.

Vanuit de deskundigen kwamen onderstaande opmerkingen naar voren:

- Een causale relatie tussen COPD en beroepsmatige blootstelling is lastig vast te stellen. De enige studie die een verband aantoonde tussen HDI-blootstelling en COPD is een oude studie (Baur et al., 1984). In die tijd werd nog geen goed onderscheid gemaakt tussen de verschillende chronische luchtwegaandoeningen.

- In de studies van Pronk et al. (2007, 2009) zijn op basis van vragenlijsten COPD-achtige klachten in kaart gebracht, maar de genoemde klachten zijn niet specifiek gerelateerd aan COPD, ze kunnen ook voorkomen bij andere ziekten, zoals astma. In deze studies is geen klinische diagnose van COPD gesteld in de werknemers. Deze studies kunnen niet gebruikt worden om een verband tussen HDI en COPD vast te stellen.

3.3 Huid

Naast blootstelling via inademing, is het bij bepaalde werkzaamheden ook mogelijk dat mensen via de huid aan HDI worden blootgesteld. In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van nadelige lokale effecten op de huid en huidandoeningen die in verband zijn gebracht met blootstelling aan HDI.

3.3.1 Lokale effecten: huidirritatie

Humane studies

Er zijn geen wetenschappelijke studies gevonden waarin huidirritatie veroorzaakt door HDI is aangetoond bij mensen. Er is één studie gevonden waarin dit wel is aangetoond voor andere di-isocyanaten. In een orthopedische kliniek rapporteerden verpleegkundigen kortdurende huidklachten (roodheid, jeuk) tijdens werkzaamheden waarbij ze blootgesteld waren aan verschillende di-isocyanaten. Om te onderzoeken of deze klachten werden veroorzaakt door sensibilisatie werden in acht verpleegkundigen diagnostische patchtesten met de di-isocyanaten TDI, MDI en 4,4-isophorene di-isocyanate (IPDI) uitgevoerd. Deze patchtesten waren negatief, wat betekent dat er geen sprake was van allergische contactdermatitis. Op grond hiervan concludeerden de auteurs dat de huidklachten niet werden veroorzaakt door een allergische reactie, maar door irritatie als gevolg van blootstelling aan isocyanaten [71].

Proefdierstudies

In verschillende proefdierstudies is aangetoond dat HDI huidirritatie kan veroorzaken na eenmalige blootstelling [9, 13, 61, 72].

Conclusie RIVM

Op basis van proefdierstudies kan geconcludeerd worden dat HDI een huidirriterende stof is. HDI is in de EU ook geharmoniseerd geclassificeerd als huidirriterend. Daarnaast is er ook beperkt bewijs uit humane studies dat huidblootstelling aan di-isocyanaten kan leiden tot huidirritatie en kortdurende klachten als roodheid en jeuk. Voor de humane studies geldt dat het mogelijk is dat dit soort nadelige effecten niet worden gerapporteerd, omdat ze meestal van voorbijgaande aard zijn.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusies van het RIVM.

Vanuit de experts kwamen onderstaande opmerkingen naar voren: In lijn met de wetenschappelijke literatuur, zijn er bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten weinig meldingen van acute huidirritatie

door HDI bij mensen. Dit kan betekenen dat dergelijke acute effecten niet voorkomen of niet worden gerapporteerd.

3.3.2 *Huidaandoeningen: contactdermatitis*

Definitie en klinisch beeld

Contactdermatitis (ook wel contacteczeem genoemd) is een vorm van eczeem die kan ontstaan als gevolg van huidcontact met chemische stoffen. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door roodheid, jeuk en soms ook zwelling of blaasjes. De klachten verdwijnen meestal als de blootstelling stopt en vervolgens vermeden wordt. Echter, afhankelijk van de hoogte, duur en frequentie van de blootstelling kan contactdermatitis chronisch worden. Deze huidaandoening kan ontstaan door irritatie of door een allergische reactie. Beide vormen hebben hetzelfde klinisch beeld.

Irritatieve contactdermatitis ontstaat door herhaalde langdurige blootstelling aan irriterende stoffen, waardoor eczeem kan ontstaan. *Allergische contactdermatitis* wordt veroorzaakt door blootstelling aan sensibiliserende stoffen.

Dit zijn reactieve chemische stoffen, ook wel haptenen genoemd, die in de huid aan lichaamseigen eiwitten binden en zo een allergeen vormen. Dit allergeen activeert het immuunsysteem (sensibilisatiefase) en er ontwikkelt zich een geheugen voor het allergeen. Na hernieuwde blootstelling aan dezelfde stof wordt het immuunsysteem geactiveerd wat leidt tot een ontstekingsreactie in de huid. Sensibilisatie is onomkeerbaar, de klachten kunnen alleen voorkomen worden als huidcontact met de allergene stof wordt vermeden.

Allergische contactdermatitis is een vertraagde overgevoelighedsreactie. Dit betekent dat de allergische klachten na ongeveer 48 uur ontstaan op de plek van blootstelling. Allergische contactdermatitis kan worden vastgesteld door het uitvoeren van een diagnostische patchtest (plakproef).

HDI en contactdermatitis

Humane studies

Er zijn verschillende studies waarin met behulp van diagnostische patchtesten is aangetoond dat dermale blootstelling aan HDI kan leiden tot allergische contactdermatitis.

In twee kledingfabrieken ontwikkelden 19 werknemers werkgerelateerde dermatitis nadat ze met een bepaald product hadden gewerkt. De diagnostische patchtest met het product zelf was in 11 van de 19 werknemers positief. Verder onderzoek toonde aan dat zes van de werknemers positief reageerden op een patchtest met HDI. Dit toont aan dat HDI in een deel van de werknemers allergische contactdermatitis heeft veroorzaakt [73].

Om vast te stellen hoe vaak allergische contactdermatitis door di- en tri-isocyanaten voorkomt is de database van een dermatologie kliniek in België gebruikt. In de periode van 1978-2001 zijn in 8117 patiënten patchtesten uitgevoerd. Werkgerelateerde allergische contactdermatitis door di-isocyanaten werd aangetoond in 22 patiënten. In één geval ging het om HDI [74].

In een casus uit Engeland is allergische contactdermatitis door HDI beschreven in een huisvrouw. Ze ontwikkelde ernstige eczeem toen ze

haar badkamer renoveerde met een kit. Uit de patchtest bleek dat de allergie door HDI was veroorzaakt [75].

Een Finse dermatologieafdeling heeft alle patchtesten uitgevoerd in de periode van 1997-2007 geanalyseerd om in kaart te brengen wat de meest voorkomende oorzaken waren. In deze periode werd de patchtest bij 7585 patiënten uitgevoerd. HDI zit niet standaard in deze test, maar een patchtest met isocyanaten wordt uitgevoerd als er een verdenking is dat contactallergie mogelijk door een isocyanaat is veroorzaakt. In dit ziekenhuis werd bij 433 patiënten een patchtest met HDI uitgevoerd, hiervan reageerden twee patiënten positief op HDI [76].

In een Finse studie worden vier casussen beschreven over werkgerelateerde allergische contactdermatitis veroorzaakt door HDI. De eerste casus betrof een werkneemster van een verffabriek, die contactdermatitis ontwikkelde tijdens het verpakken van verfverharder. Ze reageerde niet op de commerciële patchtest met HDI en werd daarom verder getest met andere vormen van HDI. Uit deze testen bleek dat ze allergisch was voor HDI biureet. De tweede casus betrof ook een medewerkster van een verffabriek. Zij ontwikkelde contactdermatitis nadat ze verfverharder op haar arm en been had gemorst. Zij reageerde positief in de patchtest op HDI isocyanuraat. De derde casus was een schilder die werkte in een werkplaats waar vliegtuigen werden gerepareerd. Hij kreeg huidklachten in zijn gezicht en op zijn benen en voeten tijdens het schuren van twee-componenten verf. Hij reageerde positief op de patchtest met HDI isocyanuraat. De vierde casus betrof een laboratoriummedewerkster van een verffabriek, die dermatitis op haar gezicht, handen en armen ontwikkelde op haar werk. De patchtest toonde aan dat ze was gesensibiliseerd voor HDI biureet, HDI isocyanuraat en HDI trimeer [77].

Over het algemeen zijn de dermatitisklachten van voorbijgaande aard als de blootstelling vermeden wordt. Dermatitis kan chronisch worden, dit is afhankelijk van de stof waaraan wordt blootgesteld en de hoogte van blootstelling. Voor HDI is chronische dermatitis gerapporteerd in de eerder genoemde studie van Franklin et al. (2000), waarin boilerschilders als gevolg van het aanbrengen van verf op een gloeiend heet oppervlak, eenmalig waren blootgesteld aan HDI. Vier van de acht boilerschilders kregen last van eczeem (dermatitis). Deze klachten waren tijdelijk bij twee schilders, maar bij twee andere schilders hielden de dermatitisklachten 4 tot 10 maanden aan. Na vier jaar had één werknemer nog steeds last van chronische dermatitis. Deze gevallen tonen aan dat bij een eenmalige ongebruikelijke en hoge blootstelling blijvende huidklachten kunnen ontstaan. In deze studie is het niet duidelijk of het om irritatieve of allergische contactdermatitis gaat [39].

Proefdierstudies

Er is voldoende wetenschappelijk bewijs uit proefdierstudies dat dermale blootstelling aan HDI leidt tot huidsensibilisatie [9, 72, 78, 79]. In de EU is HDI monomeer geharmoniseerd geclassificeerd als een stof die allergische huidreacties kan veroorzaken. HDI isocyanuraat en biureet zijn op basis van zelfclassificatie als huidallergeen geclassificeerd.

Conclusie RIVM

HDI monomeer en prepolymeren kunnen allergische en irritatieve contactdermatitis veroorzaken. Hiervoor is voldoende bewijs uit zowel humane als proefdierstudies. Op basis van de beschikbare literatuur lijkt

het erop dat contactdermatitis door HDI niet heel vaak voorkomt. Dit kan komen omdat het daadwerkelijk weinig voorkomt of omdat het weinig wordt gerapporteerd.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusies dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is dat HDI prepolymeren en monomeer allergische en irritatieve contactdermatitis kunnen veroorzaken.

3.4 Oog

Bij onvoldoende bescherming van de ogen kan tijdens werkzaamheden directe blootstelling van HDI in het oog plaatsvinden door middel van spatten en dampen. Het kan bij accidentele situaties gaan om eenmalige hoge blootstelling. Hieronder wordt weergegeven wat er bekend is over HDI-blootstelling en nadelige effecten aan het oog. Nadelige effecten die kunnen ontstaan na blootstelling via andere routes dan directe blootstelling aan het oog worden ook meegenomen.

3.4.1 Oogirritatie en corrosie Humane studies

Er zijn geen humane studies gevonden die blijvende schade aan het oog hebben aangetoond na eenmalige blootstelling van HDI. Er is wel een studie waarin werknemers irritaties op het oog gerapporteerd hebben gedurende verfwerkzaamheden waarbij geen oogbescherming werd gebruikt. Het was niet duidelijk bij welke concentraties dergelijke effecten optraden [80].

Proefdierstudies

Er zijn verschillende proefdierstudies die aantonen dat directe eenmalige blootstelling aan vloeibaar onverdund HDI in de ogen leidt tot irritatie en corrosie [9]. HDI is bijtend (corrosief) voor het oog en bindvlies. (Herhaalde) blootstelling aan dampvormig HDI resulteert in mildere irritatie (tranende ogen en bindvliesontsteking) tijdens en vlak na de blootstelling. Deze symptomen waren volledig omkeerbaar binnen een dag [9]. Daarnaast kan HDI ook conjunctivitis veroorzaken.

Conclusie RIVM

Er is voldoende bewijs uit proefdierstudies dat direct contact van HDI met de ogen kan leiden tot oogirritatie en corrosie. In de proefdierstudies die waarschijnlijk de basis vormen voor de geharmoniseerde classificatie van HDI als oogirriterende stof, werd onverdund HDI in de ogen gedruppeld. Het is niet duidelijk in hoeverre humane data beschikbaar waren en of deze humane data zijn meegenomen voor de geharmoniseerde classificatie. Een dergelijke hoge blootstelling in de ogen is bij mensen niet te verwachten onder normale werkomstandigheden, maar zou wellicht bij incidenten kunnen optreden, maar daar is geen wetenschappelijk bewijs voor gevonden. Dit zou tot oogirritatie kunnen leiden als de blootstelling hoog genoeg is. Er zijn geen studies bij mensen die blijvende schade aan het oog rapporteren voor HDI.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusies van het RIVM.

Vanuit de experts kwamen onderstaande opmerkingen naar voren: In lijn met de wetenschappelijke literatuur, zijn er weinig meldingen van oogirritatie door HDI bij mensen. Dit kan betekenen dat dergelijke acute effecten niet voorkomen of niet worden gerapporteerd. Blijvende irreversibele schade aan de ogen kan optreden als er sprake is van cornea etsing (corrosie). Deze effecten treden bij proefdieren op als HDI onverdund in het oog wordt gedruppeld.

3.4.2

Conjunctivitis

Definitie en klinisch beeld

Conjunctivitis wordt gedefinieerd als een ontstekingsziekte van het oog veroorzaakt door blootstelling aan stoffen op de werkplek. Deze aandoening wordt gekarakteriseerd door periodieke of chronische symptomen (rood en jeukend oog, het oog wordt bedekt door een laagje slijmvlies).

Er is sprake van een associatie tussen de mechanismen waardoor conjunctivitis, rhinitis en astma ontstaan en er is overlap in agentia die deze aandoeningen veroorzaken [50]. Net als beroepsastma en rhinitis kan conjunctivitis worden ingedeeld in allergische en irritatieve conjunctivitis. Er is in alle gevallen sprake van een activatie van het immuunsysteem waardoor de aandoening ontstaat. Irritatieve conjunctivitis kan ontstaan door eenmalige of herhaalde blootstelling aan relatief hoge concentraties irriterende stoffen. De klachten kunnen vrijwel continu aanwezig zijn en kunnen sterk variëren in intensiteit. Doorgaans treden de verschijnselen in beide ogen op, maar is niet altijd symmetrisch.

Humane studies

Naast oogirritatie kan ook conjunctivitis optreden na blootstelling aan isocyanaten. Werkgerelateerde conjunctivitis werd niet vaker gerapporteerd in de werknemers die aan HDI waren blootgesteld in vergelijking met de niet-blootgestelde controlegroep [32]. Conjunctivitis is wel in verband gebracht met blootstelling aan andere isocyanaten (MDI en TDI). In een cohort van 621 werknemers die aan di-isocyanaten waren blootgesteld, hadden 247 personen klinische klachten. Conjunctivitis kwam voor in 11% van de werknemers. Hier zaten ook werknemers bij die alleen waren blootgesteld aan HDI [51]. In een Poolse studie zijn de nadelige gezondheidseffecten in kaart gebracht in dertig werknemers van een fabriek die polyurethaan schuim produceerde. In de productie werd voornamelijk TDI gebruikt en soms MDI. Conjunctivitis werd door 10% van de werknemers gerapporteerd in de vragenlijst [57]. Vaak ging conjunctivitis gepaard met rhinitis en/of astma. Astma, rhinitis en conjunctivitis kunnen volgens dezelfde onderliggende mechanismen ontstaan (irritatie of sensibilisatie), alleen treden de klachten op andere plekken op (respectievelijk long, neus en oog).

Proefdierstudies

Er zijn geen proefdierstudies die aantonen dat HDI specifiek conjunctivitis veroorzaakt.

Conclusie RIVM

Naast oogirritatie kan ook conjunctivitis optreden. Ondanks dat conjunctivitis beperkt is gerapporteerd in de wetenschappelijke

literatuur, is het mechanistisch waarschijnlijk dat HDI naast astma en rhinitis ook conjunctivitis kan veroorzaken, maar in veel (oude) epidemiologische studies wordt niet naar conjunctivitis gekeken. Er is daarom waarschijnlijk sprake van onderrapportage van conjunctivitis in de wetenschappelijke literatuur.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusies van het RIVM.

3.5 Neurotoxiciteit

De neurotoxicologie onderzoekt de mogelijke effecten van stoffen op het zenuwstelsel. Hieronder staat beschreven wat er bekend is over HDI en eventuele effecten op het zenuwstelsel.

Humane studies

Binnen de humane (epidemiologische) literatuur is een beperkt aantal case studies gevonden die rapporteren over neurologische effecten na blootstelling aan di-isocyanaten, waaronder HDI [9, 39, 81].

Neurologische klachten zijn beschreven in de eerder genoemde studie van Franklin et al. (2000) voor een groep van zeven schilders en een installateur die korte tijd blootgesteld zijn aan hoge concentraties HDI toen ze het hete oppervlak van boilers in een energiecentrale schilderden [39]. De precieze blootstelling is niet gekarakteriseerd maar toepassing van het gebruikte product (HDI biureet) op een heet oppervlak heeft waarschijnlijk geleid tot de vorming van een damp bestaande uit monomeer HDI, afbraakproducten die ontstaan bij het uiteenvallen van de stof bij hogere temperatuur (thermische decompositie) en oplosmiddelen. De patiënten maakten melding van verlies van kortetermijngeheugen en concentratieproblemen. Daarnaast scoorden vier van de zeven schilders afwijkend in een neuropsychologische test.

Een andere casus rapporteert symptomen zoals tintelende ledematen en distale gemengde polyneuropathie bij een groep dakdekkers. Deze mensen zijn voor een ongedefinieerde periode blootgesteld aan onder andere HDI én organische oplosmiddelen waaronder toluen, n-hexaan en xyleen [81, 82]. De auteurs trekken de conclusie dat de neurologische symptomen met name toe te schrijven zijn aan de blootstelling aan het oplosmiddel n-hexaan.

Uit de details over de samenstelling en het gebruik van CARC gedurende de POMS-periode is gebleken dat gebruik/toepassing van CARC gepaard ging met blootstelling aan verschillende oplosmiddelen waaronder xyleen, Aromatic 100 (Nafta), toluen en methyl isoamyl/isobutyl ketonen [4]. Het is bekend dat blootstelling aan deze oplosmiddelen aanleiding kan geven tot symptomen variërend van hoofdpijn, misselijkheid en duizeligheid tot verlies van bewustzijn. Langdurige blootstelling aan verschillende oplosmiddelen waaronder de hierboven genoemde, wordt in verband gebracht met neuropsychologische veranderingen en polyneuropathie [83]. Doordat werknemers bij verwerking van CARC zonder uitzondering blootgesteld zijn aan een combinatie van di-isocyanaten en één of meer van deze oplosmiddelen is niet te zeggen of eventuele gerapporteerde neurologische symptomen gerelateerd zijn aan blootstelling aan di-isocyanaten of aan oplosmiddelen.

Proefdierstudies

In een aantal studies uit de jaren tachtig is aangetoond dat di-isocyanaten, waaronder HDI, in vitro kunnen binden aan het enzym acetylcholinesterase in een test waarbij het enzym gemengd wordt met puur HDI [84, 85]. Daarnaast is aangetoond dat de metaboliet HDA in vitro de opname van bepaalde neurotransmitters kan remmen in een experiment waarbij met behulp van synaptosomen het effect van HDI op neurotransmittertransport bestudeerd is [86]. Dit zijn bekende mechanismen voor het ontstaan van neurotoxiciteit. Echter, in in vivo inhalatiestudies met HDI in cavia's (3 uur blootstelling aan maximaal 4 ppm HDI) [87] en prepolymeren van HDI in ratten (13 weken, 6 uur/dag, 5d/week HDI isocyanuraat (26,4 mg/m³, ~1,3 ppm) of biureet (21 mg/m³, ~1 ppm)) [88] is geen van deze neurologische effecten gevonden. Dit verschil tussen in vitro en in vivo kan verklaard worden door grote verschillen tussen de geteste in vitro-concentraties en de in vivo-doseringen, en de instabiliteit van HDI in biologische vloeistoffen waardoor de systemische beschikbaarheid in vivo beperkt is.

In de literatuur is een aantal proefdierstudies beschreven met zowel (sub-) chronische als acute blootstelling aan monomeer HDI (Technical grade: > 99,7% zuiver monomeer) en de HDI prepolymeren biureet en isocyanuraat waarbij in meer of minder detail gekeken is naar tekenen van neurotoxiciteit (blootstellingsniveaus tot en met 1 ppm gedurende maximaal 13 weken) [19, 88-90]. Dit betreft onder andere 90-dagen repeated dose studies (conform OECD-richtlijn 413). Er zijn binnen deze studies geen effecten gerapporteerd, die mogelijk kunnen wijzen op neurotoxiciteit [88, 90]. De studie van Astroff [89] is de enige studie die specifiek aandacht besteedt aan neurotoxiciteit van (monomeer) HDI. De studie is uitgevoerd conform OECD-richtlijn 422. De uitkomst van deze studie is voor alle parameters in de functionele observatie alsook de testen voor gedrag en motorfunctie negatief, ook bij doseringen waarbij effecten op andere orgaansystemen (bijv. longen) wél zijn gevonden (0,3 ppm), werd geen neurotoxiciteit waargenomen. Dit laat zien dat neurologische parameters in relatie tot di-isocyanaat blootstelling zijn onderzocht in een kwalitatief goede studie, maar dat geen effecten zijn gevonden.

Conclusie RIVM

Er zijn geen neurologische gegevens beschikbaar van mensen die exclusief blootgesteld zijn aan HDI. De blootstelling betreft altijd een mengsel van HDI met andere stoffen, zoals organische oplosmiddelen. Het aantal proefdierstudies met puur monomeer HDI of prepolymeren van HDI is beperkt, maar deze studies laten geen signalen van neurotoxiciteit zien. Uit de beschikbare gegevens kan daarom de conclusie getrokken worden dat, in ieder geval tot doseringen waarbij de primaire toxiciteit in de luchtwegen optreedt, geen neurotoxiciteit te verwachten is. Bij het werken met CARC op de voormalige POMS-locaties heeft er altijd naast HDI ook een (chronische) co-exposure aan organische oplosmiddelen plaatsgevonden. Gerapporteerde neurologische effecten zijn naar alle waarschijnlijkheid gerelateerd aan andere factoren waaronder blootstelling aan oplosmiddelen.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusie. Er is consensus dat op basis van de dierstudie het monomeer HDI niet te relateren is aan

neurotoxische effecten. Deze studie wordt geaccepteerd als voldoende bewijs voor wat er bij mensen verwacht kan worden, hoewel er geen gerichte studies naar neurotoxiciteit zijn voor de HDI prepolymeren. Er wordt benadrukt dat de werknemers niet alleen aan oplosmiddelen in CARC, maar ook aan vele andere stoffen uit andere producten zijn blootgesteld. Eventueel optredende neurotoxische effecten bij mensen kunnen mogelijk verklaard worden door andere blootstellingen.

3.6 Genotoxiciteit / Carcinogeniteit

Een chemische stof wordt als genotoxisch gedefinieerd indien deze veranderingen aan het genetische materiaal (DNA) van cellen of organismen veroorzaakt. Genotoxiciteit kan zowel in vitro als in vivo worden getest. Dit is van belang, omdat stoffen die het DNA beschadigen mogelijk tumoren kunnen veroorzaken. Een chemische stof wordt als carcinogeen aangemerkt indien deze tumoren kan veroorzaken, of als de stof de carcinogene werking van een andere stof versterkt. Indicaties voor carcinogeniteit worden gebaseerd op proefdieronderzoek en epidemiologische studies.

Genotoxiciteit

De genotoxiciteit van HDI, de voornaamste metaboliet van HDI (HDA) en het prepolymeer isocyanuraat is onderzocht in in vitro (Ames test, CHO/HGPRT gen mutatie test) en in vivo (muis micronucleus test) [9, 91] testen. Deze studies zijn uitgevoerd conform OECD-richtlijnen 471 en 476 (in vitro), en 474 (in vivo). Voor de in vivo-studie naar HDI zijn de dieren 6 uur blootgesteld (inhalatie) aan 1,5 ppm monomeer HDI. Voor de studie naar isocyanuraat zijn de dieren oraal blootgesteld (5 g/kg) (Desmodur N 3300; ECHA disseminated dossier, CAS nr. 28182-81-2). De uitgevoerde genotoxiciteitsstudies, in vitro zowel als de in vivo, zijn zonder uitzondering negatief voor zowel HDI, HDA als het (alifatische heterocyclische) prepolymeer isocyanuraat. Dit geeft aan dat deze verbindingen geen genotoxisch of mutageen potentieel hebben.

Carcinogeniteit

HDI is door geen enkele instantie geclassificeerd als carcinogeen. TDI is door de IARC geclassificeerd als Groep 2B (Possibly carcinogenic to humans; IARC, Monograph 39, Sup 7). HDI en TDI zijn wat betreft chemische structuur sterk verschillend: HDI heeft een alifatische structuur (1,6-diaminohexaan) terwijl TDI een aromatische ringstructuur bevat. Afbraak of metabolisme van TDI na blootstelling kan resulteren in de vorming van aromatische amines (zoals TDA) die bekend staan als kankerverwekkend [92]. Door de andere chemische basisstructuur van HDI is de vorming van dergelijke aromatische aminen bij HDI niet mogelijk. Echter, zowel het prepolymeer isocyanuraat als de gehydrolyseerde metaboliet (tris(6-aminohexyl) isocyanuraat; CASNR 1025888-23-6; Tabel 1, figuur B) bevatten een alifatische heterocyclische verbinding. Door de aanwezigheid van vrije elektronenparen corresponderend met de stikstofatomen en ketonen ontstaat er een verbinding met een zwakke aromatische stabiliteit. De IARC vermeldt in Monograph Vol 98 ('Occupational exposure as a painter') dat het beroep van schilder geassocieerd is met een verhoogd risico op verschillende vormen van kanker. In dit rapport wordt HDI genoemd als een stof waaraan schilders mogelijk zijn blootgesteld. Uit

hetzelfde rapport blijkt geen associatie tussen blootstelling aan HDI en een verhoogd kanker risico maar wel met andere blootstellingen zoals benzeen in oplosmiddelen.

Humane studies

Uit de voor dit rapport uitgevoerde literatuurstudie, inclusief de ATSDR-rapportage, blijkt dat carcinogeniteit van HDI in de mens na inhalatie of orale blootstelling niet gerapporteerd is in de beschikbare studies [9]. Een IARC-classificatie voor HDI ontbreekt.

Proefdierstudies

Het aantal carcinogeniteitsstudies met HDI is beperkt. De beschikbare inhalatiestudies met ratten (3 weken - 2 jaar lang, 6 uur per dag, 5 dagen per week, beide geslachten; hoogste dosering 0,150-0,164 ppm) laten geen effect zien op tumorvorming maar wél de primaire effecten op andere orgaansystemen (luchtwegen) [9, 21, 93, 94]. In een kortere studie is het effect van HDI blootstelling op de vorming van pre-neoplastische laesies in de lever bestudeerd. Hiervoor zijn ratten twee uur per dag blootgesteld aan 20 ppb HDI, gevolgd door acht weken blootstelling aan een tumor promotor (Clophen A50) om eventueel aanwezige pre-neoplastische laesies te versterken als maat voor tumorvorming. Deze studie laat geen effect zien van blootstelling aan HDI op de vorming van pre-neoplastische laesies [95].

Conclusie RIVM

Er zijn geen gegevens gevonden van tumorvorming bij mensen die exclusief blootgesteld zijn aan HDI. De blootstelling betreft altijd een mengsel van HDI met andere stoffen zoals organische oplosmiddelen. In vitro- en in vivo-genotoxiciteitsstudies met puur (monomeer) HDI, alsook het prepolymeer isocyanuraat en de metabolieten zijn zonder uitzondering negatief. Hierin verschilt HDI duidelijk van TDI, aangezien bij testen met TDI zowel in vitro mutageniteit als in vivo carcinogeniteit is aangetoond (IARC, Monograph 39, Sup 7). De hoeveelheid beschikbare data voor HDI is beperkt maar consistent (geen tegenstrijdige gegevens) en van goede kwaliteit. De conclusie is daarom dat op grond van de beschikbare gegevens geen carcinogene werking van HDI te verwachten is.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusie van het RIVM dat er geen bewijs is voor carcinogene effecten. De beschikbare gegevens zijn van goede kwaliteit en consistent qua conclusie (geen tegenstrijdigheden) en worden daarmee als afdoende bewijs geaccepteerd. Gezien de aanwezigheid van dezelfde reactieve groepen in de prepolymeren als in de monomeer, alsook de lagere vluchtigheid en het hogere molecuulgewicht van de prepolymeren, worden ook geen carcinogene effecten van de verschillende HDI prepolymeren verwacht. Er wordt onderschreven dat de combinatie blootstelling bij mensen (o.a. oplosmiddelen) een potentiële versturende factor is.

3.7 Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

De reproductietoxicologie beschrijft de effecten van stoffen op de ontwikkeling en de voortplanting. Hieronder staat beschreven wat er bekend is over HDI en deze effecten.

Humane studies

Humane data over reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit van HDI of verwijzingen hiernaar zijn niet gevonden. Mochten deze data beschikbaar komen, dan dient men rekening te houden met het feit dat, net als bij neurotoxiciteit en carcinogeniteit, (organische) oplosmiddelen een potentiële versturende factor zijn [96, 97].

Proefdierstudies

De hoeveelheid beschikbare studies waarin gekeken is naar reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit is beperkt. In de rapportage van de ATSDR staat een aantal oudere studies (1984-1989) beschreven in ratten, variërend in studieduur (3 weken – 2 jaar), blootstellingsniveau (0,143–0,3 ppm) en blootstellingsduur (5–6 dagen per week). Deze studies zijn zonder uitzondering negatief voor reproductietoxiciteit. Bij het uitkomen van het ATSDR-rapport waren nog geen ontwikkelingstoxiciteitsstudies bekend. In de recentere literatuur zijn twee gedetailleerde proefdierstudies gepubliceerd waarin reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit is onderzocht als gevolg van inhalatieblootstelling aan HDI monomeer [89, 98]. De studies zijn opgezet volgens de OECD-richtlijn 422 en de OPPTS 870.3700 (US-EPA; analoog aan OECD-richtlijn 414). Voor deze studies zijn beide ouderdieren rondom de voortplanting (28 dagen; beide geslachten) en gedurende de dracht (21 dagen; alleen moederdieren) zes uur per dag blootgesteld. Beide studies laten primaire toxiciteit in longen en luchtwegen in de moederdieren bij de hoogste dosering (0,3 ppm) zien maar geen effecten op voortplanting (histologie in voortplantingsorganen, hormoonspiegels, voortplantingssucces, nestgrootte) of de ontwikkeling van het nageslacht (geboortegewicht, gewichtstoename na geboorte, aangeboren (externe, viscerale of skelet-)afwijkingen).

Conclusie RIVM

Gegevens over effecten op voortplanting en ontwikkeling bij mensen die exclusief blootgesteld zijn aan HDI zijn afwezig. De beschikbare proefdierstudies met puur monomeer HDI laten geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit zien. Hierbij dient de kanttekening geplaatst te worden dat de studieopzet zoals gebruikt in de hierboven beschreven studie een relatief beperkt aantal eindpunten telt. Daarom wordt deze richtlijnstudie door de OECD zelf beschouwd als onvoldoende bewijs om reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit volledig uit te sluiten indien verdere gegevens ontbreken [99]. Echter, gecombineerd met verdere kennis over HDI (de beperkte systemische beschikbaarheid en afwezigheid van systemische toxiciteit (zie ook volgend hoofdstuk) ook in de langdurige studies zoals de tweejaars carcinogeniteit studies) kan de conclusie getrokken worden dat, in ieder geval tot doseringen waarbij de primaire toxiciteit in de luchtwegen (van het moederdier) optreedt, geen effecten op reproductie te verwachten zijn.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusie van het RIVM dat er geen bewijs is voor toxische effecten op reproductie of ontwikkeling. De beperkte hoeveelheid beschikbare gegevens is kwalitatief goed en consistent qua conclusie (geen tegenstrijdige bevindingen). De beschikbare data wordt door de deskundigen als beperkt maar afdoende bewijs geaccepteerd om de conclusie te onderschrijven dat op grond van de beschikbare data uit proefdierstudies geen reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit van HDI te verwachten is tot doseringen waarbij de primaire longtoxiciteit optreedt.

3.8 Systemische effecten

Systemische effecten zijn effecten die in orgaansystemen verspreid over het lichaam kunnen ontstaan na blootstelling aan chemische stoffen. Anders dan lokale effecten, welke optreden in het weefsel dat bij blootstelling in contact komt met de chemische stof, moet de stof voor systemische effecten worden opgenomen in het lichaam. In toxiciteitsstudies wordt in kaart gebracht of blootstelling van proefdieren aan een stof kan leiden tot systemische effecten. Proefdierstudies met herhaalde blootstelling beoordelen systemische toxiciteit met behulp van klinische pathologie, macropathologie en orgaangewichten, en histopathologie. Hieronder staat beschreven wat er bekend is over de mogelijke systemische effecten van HDI in verschillende organen (o.a. lever, nieren, hart en bloedvaten), het bloed en het maag-darmkanaal.

Humane studies

In de evaluatie van de humane studies die gepubliceerd zijn na de ATSDR zijn er geen studies gevonden die systemische effecten documenteren, zoals nadelige effecten op het maag-darmkanaal, bloed, lever, nieren, spieren van het skelet, hart en bloedvaten en milt na beroepsmatige blootstelling aan HDI. Er is geen wetenschappelijk bewijs dat blootstelling aan HDI andere immunologische aandoeningen kan veroorzaken dan de al eerder beschreven immunologische-gemedieerde luchtwegaandoeningen en allergische contactdermatitis.

Proefdierstudies

Er zijn verschillende proefdierstudies uitgevoerd die effecten na acute of herhaalde blootstelling aan HDI via de luchtwegen (inhalatoire blootstelling) hebben onderzocht. Het grootste deel van deze proefdierstudies zijn beoordeeld door de ATSDR in 1998 [9]. Het betreft de volgende studies:

- acute blootstelling: verschillende studies waarin de blootstelling varieerde tussen de 1-10 dagen (2-8 uur per dag) (1961);
- intermediaire blootstelling: drie weken lang vijf dagen per week en vijf uur per dag (1984);
- subchronische blootstelling: 90 dagen blootstelling volgens OECD-richtlijn 413, zes uur per dag en vijf dagen per week, in totaal 66-69 dagen blootstelling over een periode van ongeveer 13 weken, in week 14 zijn alle dieren opgeofferd (1988);
- chronische blootstelling: twee jaar blootstelling, vijf dagen per week en zes uur per dag (1989).

De ATSDR beschrijft in haar rapport dat HDI in deze studies effecten heeft op de bovenste en onderste luchtwegen, in lijn met effecten die kort zijn beschreven in het hoofdstuk '*Luchtwegaandoeningen*'. Volgens de ATSDR veroorzaakt HDI geen systemische effecten in deze studies. Er zijn dus geen nadelige effecten of ziekten van het maag-darmkanaal, bloed, lever, nieren, spieren van het skelet, hart en bloedvaten en de milt gerapporteerd. Op basis van de zoekstrategie van het RIVM zijn na 1998 geen proefdierstudies gevonden die de systemische effecten na blootstelling aan HDI hebben onderzocht. Er zijn wel proefdierstudies gevonden van voor 1998, die niet in de ATSDR-evaluatie zijn meegenomen. Deze studies worden hieronder kort samengevat.

In een 90-dagen studie is inhalatoire blootstelling aan HDI isocyanuraat onderzocht. Deze studie is uitgevoerd volgens OECD-richtlijn 413. Groepen mannelijke en vrouwelijke Wistar-ratten zijn blootgesteld aan HDI isocyanuraat aerosol (0,5; 3,3 en 26,4 mg per m³ lucht (hoofd/neus blootstelling)), vijf dagen per week en zes uur per dag. In deze studie werden geen systemische effecten gevonden. De blootstelling aan de hoogste dosering HDI isocyanuraat (26,4 mg per m³ lucht; omgerekend 1,28 ppm) veroorzaakte wel nadelige effecten op de longen, zoals effecten op longfunctie wat mogelijk wijst op obstructie. Daarnaast werd met behulp van histologie focale interstitiële long fibrose aangetoond [90].

Voor HDI biureet is er een tweeweken studie beschikbaar uit 1986. In deze studie zijn ratten twee weken blootgesteld aan HDI via inhalatie voor zes uur per dag en vijf dagen per week aan 10, 30 en 100 mg per m³ lucht (~0,5-5 ppm). Een aantal dieren in de hoogste doseringsgroep ging dood gedurende de studie of werden gedood omdat ze hoge mate van ongerief ervaarden. In de hoogste doseringsgroep is daarom de concentratie HDI verlaagd naar 70 mg per m³, maar ook bij deze blootstelling werd nog mortaliteit waargenomen. De dieren van deze hoge blootstellingsgroep zijn daarom vervroegd uit het experiment gehaald en zijn niet meegenomen in de verdere analyse. Ook in deze studie werden alleen effecten op de longen, zoals ontstekingen, waargenomen in de 10 en 30 mg per m³-groep. Er werden geen systemische effecten waargenomen anders dan secundaire of stresseffecten als gevolg van de effecten op de longen, zoals lymfocytverlaging in het bloed [100]. Er zijn geen orale studies waarin de effecten aan herhaalde blootstelling aan HDI is onderzocht.

Conclusie RIVM

Er worden geen irreversibele gezondheidseffecten en ziekten waargenomen in het maag-darmkanaal, bloed, lever, nieren, spieren van het skelet, hart en bloedvaten en milt na inhalatoire blootstelling aan HDI, HDI isocyanuraat en HDI biureet in proefdierstudies en studies bij mensen [9, 90, 100]. Over het algemeen zijn de proefdierstudies vrij oud en voldoen deze niet aan de huidige standaarden, zoals omschreven in de OECD-testrichtlijnen. In de beschikbare studies worden alleen effecten waargenomen in de luchtwegen. Zoals eerder beschreven, worden HDI monomeer en prepolymeren gekenmerkt door een hoge reactiviteit en een lage chemische stabiliteit (hydrolyse). Het is daarom aannemelijk dat na inademing, zowel het monomeer als de prepolymeren snel binden aan eiwitten of uit elkaar vallen door hydrolyse, waardoor er een lage systemische blootstelling is en er geen

systemische effecten te verwachten zijn. De metabooliet HDA is wel systemisch beschikbaar, maar potentiële effecten van deze metabooliet zouden in de proefdierstudies waargenomen moeten worden, aangezien deze in dieren ook gevormd wordt [5]. De metabooliet wordt vrij snel uitgescheiden, dit volgt ook uit een aantal studies met vrijwilligers [5, 101]. Op basis van de beschikbare gegevens kan worden geconcludeerd dat systemische effecten van HDI niet te verwachten zijn na inhalatoire blootstelling. De effecten van herhaalde orale blootstelling aan HDI zijn niet onderzocht.

Input externe consultatie van deskundigen

De deskundigen onderschrijven de conclusies van het RIVM.

De volgende opmerkingen kwamen naar voren tijdens de workshop: De proefdierstudies betreffen allen inhalatoire blootstelling. Op grond van de proefdierstudies na inhalatoire blootstelling kan geconstateerd worden dat er van HDI beperkte systemische blootstelling en geen systemische effecten te verwachten zijn.

Schadelijke effecten na orale blootstelling zijn niet onderzocht. Orale blootstelling zou kunnen plaatsvinden als gevolg van mucociliaire werking en het ophoesten van slijm uit de luchtwegen na inhalatoire blootstelling aan HDI. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs of orale blootstelling aan HDI schadelijke effecten of ziekten kan veroorzaken.

4 Conclusie

In dit rapport is op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur een overzicht gemaakt van de nadelige effecten en ziekten die in verband zijn gebracht met blootstelling aan HDI monomeer of HDI prepolymeren. Dit overzicht is besproken met externe deskundigen. Op basis hiervan kunnen de volgende conclusies getrokken worden: Er is voldoende wetenschappelijk bewijs dat blootstelling aan HDI monomeer en HDI prepolymer op de werkplek kan leiden tot:

- reversibele effecten:
 - irritatie van bovenste en onderste luchtwegen;
 - irritatie van de huid en van de ogen;
- irreversibele effecten:
 - (chronische) aandoeningen van de bovenste en onderste luchtwegen:
 - allergische en irritatieve beroepsastma;
 - door het werk verergerend astma (bestaande astma vlamt op door inademing van HDI op de werkplek);
 - allergische en irritatieve rhinitis;
 - hypersensitivity pneumonitis;
 - allergische en irritatieve contactdermatitis;
 - allergische en irritatieve conjunctivitis.

Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor een verband tussen HDI-blootstelling en chronische obstructief longlijden (COPD).

HDI monomeer en de HDI prepolymeren worden gekenmerkt door een hoge reactiviteit (met glutathion en eiwitten) en een lage chemische stabiliteit (hydrolyse naar 1,6-hexamethyleen diamine (HDA)). HDI zal dus vooral met de oppervlaktes waar het na blootstelling mee in aanraking komt reageren en hier nadelige effecten veroorzaken (bovenste en onderste luchtwegen, huid, oog). Op basis van bovengenoemde kenmerken is het aannemelijk dat er voor zowel het monomeer als de prepolymeren een lage systemische blootstelling is en er dientengevolge nauwelijks of geen systemische effecten te verwachten zijn.

Op grond van de kwalitatief goede maar beperkte hoeveelheid beschikbare wetenschappelijke gegevens, en in lijn met de verwachte beperkte systemische beschikbaarheid worden er geen carcinogene, neurologische en reproductie- en ontwikkelingstoxische effecten van HDI verwacht.

Daarnaast worden er geen andere irreversibele systemische gezondheidseffecten en aandoeningen waargenomen in de beschikbare wetenschappelijke studies. In proefdierstudies is aangetoond dat inhalatoire blootstelling aan HDI, HDI isocyanuraat of HDI biureet geen effecten veroorzaakt in het maag-darmkanaal, de lever, de nieren, het spier- en skeletstelsel, hart en bloedvaten, op het bloed, en de milt. De resultaten worden als basis gebruikt voor de risicobeoordeling van de relevante ziekten en nadelige gezondheidseffecten die een gevolg kunnen zijn van de blootstelling aan HDI uit CARC bij de POMS-locaties van Defensie.

5 Referenties

1. Palmen, N.G.M. et al., *Gezondheidseffecten en risicobeoordeling van blootstelling aan chroom-6 op de POMS-locaties van Defensie*. RIVM rapport 2018-0053, 2018, RIVM Bilthoven
2. RIVM, *Chroom-6 op de POMS-locaties van Defensie: gezondheidseffecten en verantwoordelijkheden. Bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen*. RIVM Rapport 2018-0061, 2018.
3. RIVM, *Chroom-6 bij het re-integratieproject tROM. Gezondheidsrisico's en verantwoordelijkheden. Bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen* RIVM Rapport 2018-0164, 2019.
4. Heringa, M.B., J. Bakker, and E. Hogendoorn, *Evaluatie en prioritering schadelijke stoffen in Chemical Agent Resistant Coating (CARC), gebruikt op de Nederlandse POMS locaties*. RIVM rapport 2018-0050, 2018, RIVM Bilthoven.
5. Heringa, M.B., *Achtergrondinformatie over HDI: gebruik, voorkomen in het leefmilieu en gedrag in het lichaam*. RIVM-rapport 2020-0007, 2020.
6. Houba, R. et al., *Eindrapport WP4 Blootstelling. Blootstelling aan HDI op de NL-POMS-sites 1984-2006*. Universiteit Utrecht / Institute for Risk Assessment Sciences. ISBN: 978-90-393-7269-2. 2020.
7. Palmen, N.G.M. et al., *Risicobeoordeling van blootstelling aan HDI uit CARC op de POMS-locaties van Defensie*. RIVM-rapport 2020-0015. 2020.
8. OEHHA, *Hexamethylene Diisocyanate (Monomer and Polyisocyanates) Reference Exposure Levels*, in *Air Toxics Hot Spots Program*. 2017, Office of Environmental Health Hazard Assessment.
9. *Atsdr, Toxicological profile for hexamethylene diisocyanate* 1998, U.S. department of health and human services. Public Health Service Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR).
10. NIOSH, *A Summary of Health Hazard Evaluations: Issues Related to Occupational Exposure to Isocyanates, 1989 to 2002*. 2004, National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Centers for Disease Control and Prevention. Department of health and human services.
11. IARC, *Occupational exposure as a painter* 2010, International Agency for Research on Cancer (IARC).
12. NCvB, *Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten in relatie tot potentiële blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en isoleerders. Achtergronddocument en Literatuurstudie*. 2016, Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB)
13. Gezondheidsraad, *Health Council of the Netherlands. Di- and triisocyanates. Health-based recommendation on occupational exposure limits*. 2018, **Health Council of the Netherlands**: The Hague.
14. EPA, *Hexamethylene diisocyanate - Hazard Summary*. 2000, US Environmental Protection Agency

15. Malo, J.-L. et al., *Combined alveolitis and asthma due to hexamethylene diisocyanate (HDI), with demonstration of crossed respiratory and immunologic reactivities to diphenylmethane diisocyanate (MDI)*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1983. **72**(4): p. 413-419.
16. Karol, M.H., *Respiratory effects of inhaled isocyanates*. Crit Rev Toxicol, 1986. **16**(4): p. 349-79.
17. Kimmerle, G., *Acute inhalation toxicity of diisocyanates polymer isocyanates and coating systems on rats*, in *Institute for Toxicology Report No. 6200*. 1976, Bayer AG
18. Pauluhn, J., *Inhalation toxicity of 1,6-hexamethylene diisocyanate homopolymer (HDI-IC) aerosol: Results of single inhalation exposure studies*. Toxicological Sciences, 2000. **58**(1): p. 173-181.
19. Pauluhn, J., *Short-term inhalation toxicity of polyisocyanate aerosols in rats: Comparative assessment of irritant-threshold concentrations by bronchoalveolar lavage*. Inhalation Toxicology, 2002. **14**(3): p. 287-301.
20. Pauluhn, J., *Pulmonary irritant potency of polyisocyanate aerosols in rats: Comparative assessment of irritant threshold concentrations by bronchoalveolar lavage*. Journal of Applied Toxicology, 2004. **24**(3): p. 231-247.
21. Shiotsuka, R.N. et al., *Chronic inhalation exposures of Fischer 344 rats to 1,6-hexamethylene diisocyanate did not reveal a carcinogenic potential*. Inhalation Toxicology, 2010. **22**(10): p. 875-887.
22. Ma-Hock, L. et al., *Determination of pulmonary irritant threshold concentrations of hexamethylene-1,6-diisocyanate (HDI) prepolymers by bronchoalveolar lavage in acute rat inhalation studies according to TRGS 430*. Food and Chemical Toxicology, 2007. **45**(2): p. 237-243.
23. Gezondheidsraad, *Preventie van werkgerelateerde luchtwegallergieën. Advieswaarden en periodieke screening*. 2008, Gezondheidsraad: Den Haag.
24. Tarlo, S.M. and Liss G.M., *Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis, and effects of medical surveillance measures*. Appl Occup Environ Hyg, 2002. **17**(12): p. 902-8.
25. HSE, *Health and Safety Executive (HSE). Does the skin act as a route for respiratory allergy. Report from an HAS Workshop November 1999*, in *Health and Safety Executive Books*. 2000.
26. Redlich, C.A. and C.A. Herrick, *Lung/skin connections in occupational lung disease*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2008. **8**(2): p. 115-9.
27. Karol, M.H. and Jin R.Z., *Mechanisms of immunotoxicity to isocyanates*. Chem Res Toxicol, 1991. **4**(5): p. 503-9.
28. Kimber, I. et al., *Chemical allergy: translating biology into hazard characterization*. Toxicol Sci, 2011. **120 Suppl 1**: p. S238-68.
29. Kimber, I. and Dearman R.J., *Mechanisms of sensitization to chemical allergens*. Comments on Toxicology, 1999. **7**(1): p. 9-30.
30. Vandenplas, O. et al., *EAACI position paper: irritant-induced asthma*. Allergy, 2014. **69**(9): p. 1141-53.

31. Brooks, S.M., Weiss M.A., and Bernstein I.L., *Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures*. Chest, 1985. **88**(3): p. 376-84.
32. Pronk, A. et al., *Respiratory Symptoms, Sensitization, and Exposure-Response Relationships in Spray Painters Exposed to Isocyanates*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2007. **176**(11): p. 1090-1097.
33. Malo, J.L., Ghezzi H., and Elie R., *Occupational asthma caused by isocyanates: patterns of asthmatic reactions to increasing day-to-day doses*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(6): p. 1879-83.
34. Vandenplas, O. et al., *Prepolymers of hexamethylene diisocyanate as a cause of occupational asthma*. J Allergy Clin Immunol, 1993. **91**(4): p. 850-61.
35. Vandenplas, O. et al., *Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: current status and perspectives*. Br J Ind Med, 1993. **50**(3): p. 213-28.
36. ECHA, *Annex XV Restriction report proposal for a restriction. Diisocyanates*. 2016, BAuA Federal Institute for Occupational Safety and Health Division 5 - Federal Office for Chemicals.
37. Pronk, A. et al., *Different respiratory phenotypes are associated with isocyanate exposure in spray painters*. European Respiratory Journal, 2009. **33**(3): p. 494-501.
38. Piirila, P. et al., *Long-term Follow-up of Hexamethylene Diisocyanate-, Diphenylmethane Diisocyanate-, and Toluene Diisocyanate-induced Asthma*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000. **162**(2): p. 516-522.
39. Franklin, P.J. et al., *Too hot to handle: an unusual exposure of HDI in specialty painters*. Am J Ind Med, 2000. **37**(4): p. 431-7.
40. Lemiere, C. et al., *Reactive airways dysfunction syndrome induced by exposure to a mixture containing isocyanate: functional and histopathologic behaviour*. Allergy, 1996. **51**(4): p. 262-5.
41. Palczynski, C., Gorski P., and Jakubowski J., *The case of TDI-induced reactive airway dysfunction syndrome with the presence of specific IgE antibodies*. Allergol Immunopathol (Madr), 1994. **22**(2): p. 80-2.
42. Perfetti, L. et al., *Occupational asthma (OA) with sensitization to diphenylmethane diisocyanate (MDI) presenting at the onset like a reactive airways dysfunction syndrome (RADS)*. Am J Ind Med, 2003. **44**(3): p. 325-8.
43. Shakeri, M.S., Dick F.D., and Ayres J.G., *Which agents cause reactive airways dysfunction syndrome (RADS)? A systematic review*. Occup Med (Lond), 2008. **58**(3): p. 205-11.
44. Pronk, A. et al., *Dermal, inhalation, and internal exposure to 1,6-HDI and its oligomers in car body repair shop workers and industrial spray painters*. Occup Environ Med, 2006. **63**(9): p. 624-31.
45. Collins, J.J. et al., *Incidence of Occupational Asthma and Exposure to Toluene Diisocyanate in the United States Toluene Diisocyanate Production Industry*. J Occup Environ Med, 2017. **59 Suppl 12**: p. S22-S27.
46. Herrick, C.A. et al., *A novel mouse model of diisocyanate-induced asthma showing allergic-type inflammation in the lung after*

- inhaled antigen challenge*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2002. **109**(5): p. 873-878.
47. Pauluhn, J., *Analysis of the interrelationship of the pulmonary irritation and elicitation thresholds in rats sensitized with 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI)*. Inhalation Toxicology, 2015. **27**(4): p. 191-206.
 48. Pauluhn, J., Eidmann P., and Mohr U., *Respiratory hypersensitivity in guinea pigs sensitized to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI): Comparison of results obtained with the monomer and homopolymers of HDI*. Toxicology, 2002. **171**(2-3): p. 147-160.
 49. Moscato, G. et al., *EAACI Task Force on Occupational Rhinitis*. Allergy, 2008. **63**(8): p. 969-80.
 50. Siracusa, A., Desrosiers M., and Marabini A., *Epidemiology of occupational rhinitis: prevalence, aetiology and determinants*. 2000. **30**(11): p. 1519-1534.
 51. Baur, X., Dewair M., and Fruhmahn G., *Detection of immunologically sensitized isocyanate workers by RAST and intracutaneous skin tests*. J Allergy Clin Immunol, 1984. **73**(5 Pt 1): p. 610-8.
 52. Paggiaro, P.L. et al., *TDI-induced oculorhinitis and bronchial asthma*. J Occup Med, 1985. **27**(1): p. 51-2.
 53. Bernstein, D.I. et al., *The low prevalence of occupational asthma and antibody-dependent sensitization to diphenylmethane diisocyanate in a plant engineered for minimal exposure to diisocyanates*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1993. **92**(3): p. 387-396.
 54. Ucgun, I. et al., *Prevalence of occupational asthma among automobile and furniture painters in the center of Eskisehir (Turkey): the effects of atopy and smoking habits on occupational asthma*. 1998. **53**(11): p. 1096-1100.
 55. Littorin, M. et al., *Exposure biomarkers and risk from gluing and heating of polyurethane: a cross sectional study of respiratory symptoms*. 2000. **57**(6): p. 396-405.
 56. Littorin, M. et al., *Exposure and nasal inflammation in workers heating polyurethane*. Int Arch Occup Environ Health, 2002. **75**(7): p. 468-74.
 57. Swierczynska-Machura, D. et al., *Occupational exposure to diisocyanates in polyurethane foam factory workers*. Int J Occup Med Environ Health, 2015. **28**(6): p. 985-98.
 58. Tanaka, K. et al., *A nasal allergy model developed in the guinea pig by intranasal application of 2,4-toluene diisocyanate*. Int Arch Allergy Appl Immunol, 1988. **85**(4): p. 392-7.
 59. Johnson, V.J. et al., *Inhalation of Toluene Diisocyanate Vapor Induces Allergic Rhinitis in Mice*. 2007. **179**(3): p. 1864-1871.
 60. Quirce, S. et al., *Occupational hypersensitivity pneumonitis: an EAACI position paper*. Allergy, 2016. **71**(6): p. 765-79.
 61. Rustemeyer, T. et al., *Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten in relatie tot potentiële blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en isoleerders*. Achtergronddocument en literatuurstudie 2016: Amsterdam / Groningen 17-07-2016.

62. Selman, M., Pardo A., and King T.E., Jr., *Hypersensitivity pneumonitis: insights in diagnosis and pathobiology*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(4): p. 314-24.
63. Baur, X., *Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates*. Journal of Allergy and Clinical Immunology, 1995. **95**(5): p. 1004-1010.
64. Usui, Y. et al., *Hypersensitivity pneumonitis induced by hexamethylene diisocyanate*. Intern Med, 1992. **31**(7): p. 912-6.
65. Bieler, G. et al., *Acute life-threatening extrinsic allergic alveolitis in a paint controller*. Occup Med (Lond), 2011. **61**(6): p. 440-2.
66. Schreiber, J. et al., *Sub-acute occupational hypersensitivity pneumonitis due to low-level exposure to diisocyanates in a secretary*. Eur Respir J, 2008. **32**(3): p. 807-11.
67. Lhoumeau, A. et al., *Hypersensitivity pneumonitis due to isocyanate exposure in an airbag "welder"*. Eur Respir Rev, 2012. **21**(124): p. 168-9.
68. Yamada, K. et al., *Interstitial pneumonitis-like lesions in guinea-pigs following repeated exposure to toluene diisocyanate*. European Respiratory Journal, 1995. **8**(8): p. 1300-1306.
69. Cullinan, P., *Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. Br Med Bull, 2012. **104**: p. 143-61.
70. van der Molen, H.F. et al., *Association between Work and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)*. J Clin Med, 2018. **7**(10).
71. Larsen, T.H., Gregersen P., and Jemec G.B., *Skin irritation and exposure to diisocyanates in orthopedic nurses working with soft casts*. Am J Contact Dermat, 2001. **12**(4): p. 211-4.
72. Von Burg, R., *Hexamethylene diisocyanate*. Journal of Applied Toxicology, 1993. **13**(6): p. 435-439.
73. Wilkinson, S.M. et al., *Allergic contact dermatitis from 1,6-diisocyanatohexane in an anti-pill finish*. Contact Dermatitis, 1991. **25**(2): p. 94-6.
74. Goossens, A., Detienne T., and Bruze M., *Occupational allergic contact dermatitis caused by isocyanates*. Contact Dermatitis, 2002. **47**(5): p. 304-308.
75. Morgan, C.J. and Haworth A.E., *Allergic contact dermatitis from 1,6-hexamethylene diisocyanate in a domestic setting*. Contact Dermatitis, 2003. **48**(4): p. 224.
76. Liippo, J. and Lammintausta K., *Contact sensitization to 4,4'-diaminodiphenylmethane and to isocyanates among general dermatology patients*. Contact Dermatitis, 2008. **59**(2): p. 109-114.
77. Aalto-Korte, K. et al., *Contact allergy to aliphatic polyisocyanates based on hexamethylene-1,6-diisocyanate (HDI)*. Contact Dermatitis, 2010. **63**(6): p. 357-63.
78. De Jong, W.H. et al., *Contact and respiratory sensitizers can be identified by cytokine profiles following inhalation exposure*. Toxicology, 2009. **261**(3): p. 103-111.
79. Zissu, D., Binet S., and Limasset J.C., *Cutaneous sensitization to some polyisocyanate prepolymers in guinea pigs*. Contact Dermatitis, 1998. **39**(5): p. 248-251.
80. NIOSH, *Criteria for a recommended standard. Occupational Exposure to diisocyanates. Publication No. 78-251*. 1978.
81. Hughes, M.A. et al., *Does diisocyanate exposure result in neurotoxicity?* Clinical Toxicology, 2014. **52**(4): p. 242-257.

82. Herbert, R. et al., *Peripheral neurologic abnormalities among roofing workers: sentinel case and clinical screening*. Arch Environ Health, 1995. **50**(5): p. 349-54.
83. Dick, F.D., *Solvent neurotoxicity*. Occup Environ Med, 2006. **63**(3): p. 221-6, 179.
84. Brown, W.E. et al., *Inhibition of cholinesterase activity by isocyanates*. Toxicol Appl Pharmacol, 1982. **63**(1): p. 45-52.
85. Dewair, M., Baur X., and Mauermayer R., *Inhibition of acetylcholinesterase by diisocyanates and its spontaneous reactivation*. Int Arch Occup Environ Health, 1983. **52**(3): p. 257-61.
86. Strain, G.M., Flory W., and Tucker T.A., *Inhibition of synaptosomal uptake of amino acid transmitters by diamines*. Neuropharmacology, 1984. **23**(8): p. 971-5.
87. Karol, M.H., Hansen G.A., and Brown W.E, *Effects of inhaled hexamethylene diisocyanate (HDI) on guinea pig cholinesterases*. Fundamental and Applied Toxicology, 1984. **4**(2 I): p. 284-287.
88. Pauluhn, J. and Mohr U., *Inhalation toxicity of 1,6-hexamethylene diisocyanate homopolymers (HDI-IC and HDI-BT): Results of subacute and subchronic repeated inhalation exposure studies*. Inhalation Toxicology, 2001. **13**(6): p. 513-532.
89. Astroff, A.B. et al., *A combined reproduction, neonatal development, and neurotoxicity study with 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in the rat*. Reproductive Toxicology, 2000. **14**(2): p. 135-146.
90. Pauluhn, J., *Desmodur N3300 Study of the subchronic inhalation toxicity to rats in accordance with OECD Guideline No. 413*. 1987, Bayer.
91. Wagner, V.O. et al., *Lack of mutagenic activity of 1,6-hexamethylene diisocyanate*. Toxicol Sci, 2000. **55**(2): p. 376-82.
92. Bureau for Chemical Substances Poland, *Substance Evaluation Report for m-tolylidene diisocyanate CAS Number 26471-62-5*. 2013.
93. OECD, *SIDS Initial Assessment report*. 2001, UNEP Publications.
94. Shiotsuka, R. et al., *Subacute inhalation exposure of rats to 1,6-hexamethylene diisocyanate with recovery period*. Inhalation Toxicology, 2006. **18**(9): p. 659-665.
95. Wiethage, T. et al., *[Induction of rat liver foci by inhaled diisocyanate exposure]*. Pneumologie, 1995. **49**(6): p. 373-7.
96. Rim, K.T., *Reproductive Toxic Chemicals at Work and Efforts to Protect Workers' Health: A Literature Review*. Saf Health Work, 2017. **8**(2): p. 143-150.
97. Hannigan, J.H. and Bowen S.E., *Reproductive toxicology and teratology of abused toluene*. Syst Biol Reprod Med, 2010. **56**(2): p. 184-200.
98. Barry Astroff, A. et al., *Developmental toxicity of 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) in the Sprague-Dawley rat*. Teratology, 2000. **62**(4): p. 205-213.
99. OECD, *Test No. 422: Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test* OECD Publications, 2016.

100. Haskell, *Subchronic inhalation toxicity of Desmodu(r) N-100*. 1986.
101. Brorson, T., Skarping G., and Nielsen J., *Biological monitoring of isocyanates and related amines. II. Test chamber exposure of humans to 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI)*. *Int Arch Occup Environ Health*, 1990. **62**(5): p. 385-9.

Bijlage 1: Lijst met externe deskundigen voor de workshop

Workshop 29-10-2018

Extern

- Prof. dr. Gerard Mulder (voorzitter), Toxicoloog, em-Professor of Toxicology, Leiden University, Leiden
- Prof. P.J. Boogaard, Toxicoloog, Professor of Environmental Health and Human Biomonitoring, Wageningen University and Research Centre; and Global Discipline Lead and Manager Toxicology, Shell International BV, Den Haag.
- Dr. Dinant Kroese Toxicoloog, The Netherlands Organization for Applied Scientific Research, TNO, P.O. Box 360, 3700 AJ Zeist
- Dr. Fieke Kuper Immuuntoxicoloog, Consultancy Immunotoxicology, Utrecht
- Dr. Teake Pal Bedrijfsarts niet praktiserend.
- Dr. Henk Vijverberg Neurotoxicoloog, Institute for Risk Assessment Sciences, Utrecht University

RIVM (WP6)

- Drs. Wouter ter Burg
- Dr. Nicole Palmen
- Ir. Peter Bos

Consultation 15-01-2019

- Prof. dr. D.J.J. Heederik, Arbeidsepidemioloog, Professor of Risk Assessment in Occupational Epidemiology, Institute for Risk Assessment Sciences, Universiteit Utrecht, Utrecht
- Dr. Jos Rooijackers.
- Longarts, Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL), Institute for Risk

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag