

Healthy Living

Princetonlaan 6
3548 CB Utrecht
The Netherlands

www.tno.nl

T +31 88 866 42 56

TNO-rapport**TNO2020 R10178**

**Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen
of een bepaald effect op de gezondheid
gerelateerd is aan de blootstelling aan
hexamethyleendiisocyanaat (HDI)**

Datum	10 maart 2020
Auteur(s)	H.E. Buist W.R. Leeman E.D. Kroese
Goedgekeurd door	M.A.J. Rennen
Exemplaarnummer	-
Oplage	-
Aantal pagina's	20
Aantal bijlagen	-
Opdrachtgever	RIVM
Projectnaam	HDI Defensie WP7.1
Projectnummer	060.34380

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor opdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

© 2020 TNO

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](#)

Samenvatting

Deze rapportage betreft de beantwoording van de vraag “*Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen of een bepaald effect op de gezondheid gerelateerd is aan de blootstelling aan HDI?*”. De effecten waar het in dit rapport om gaat komen uit het deelproject “*Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door blootstelling aan hexamethyleendiisocyanaat (HDI).*”, waarbinnen daartoe een inventarisatie van de internationale wetenschappelijke literatuur, evaluaties door (inter)nationale instanties en een weging door experts heeft plaatsgevonden¹. Hieruit kwamen de volgende onomkeerbare aandoeningen naar voren die mogelijk door HDI kunnen worden veroorzaakt: allergische en irritatieve² beroepsastma, allergische en irritatieve rhinitis en/of conjunctivitis, hypersensitivity pneumonitis (extrinsieke allergische alveolitis (EAA)) en allergische en irritatieve contactdermatitis. Onder HDI worden in deze rapportage ook de polymeren van HDI begrepen, ook wel prepolymeren genoemd³. Naar hun toxische eigenschappen is relatief weinig onderzoek verricht, maar de verwachting is dat ze dezelfde aandoeningen veroorzaken als HDI zelf.

Al deze voor HDI vermelde aandoeningen zijn niet uniek: uit de literatuur blijkt dat ze ook door andere oorzaken kunnen worden geïnduceerd. Om te kunnen vaststellen of blootstelling aan HDI als oorzaak van een waargenomen aandoening kan worden gezien, zouden die andere oorzaken moeten kunnen worden uitgesloten én zou de aandoening aantoonbare kenmerken van HDI-blootstelling als oorzaak moeten vertonen. In dit rapport wordt ingegaan op dit tweede aspect, namelijk op de vraag of middels lichamelijk (medisch) onderzoek een relatie tussen deze aandoeningen en beroepsmatige blootstelling aan HDI (voldoende) aannemelijk kan worden gemaakt. Daarnaast worden voorbeelden van die andere oorzaken van de genoemde aandoeningen benoemd.

Voor allergische (beroeps)astma, allergische rhinitis en/of conjunctivitis, hypersensitivity pneumonitis en allergische contactdermatitis kan met serologisch onderzoek of HDI-specifieke provocatietesten (specifieke huidpriktesten, patchtesten of inhalatieprovocatietesten), worden bepaald of personen gesensibiliseerd zijn voor HDI. In het geval een persoon een reactie op HDI laat zien, ondersteunt dit een HDI-gerelateerde allergische aandoening. Een negatieve specifieke inhalatieprovocatietest sluit daarbij een allergisch astma voor HDI niet uit. Beschikbare testen zijn nuttig, ook al zullen ze op individueel niveau geen definitief bewijs leveren voor een eenduidig causale relatie met blootstelling aan HDI, omdat kruisreactie kan optreden met andere isocyanaten; ze kunnen zo'n relatie wel plausibel maken.

Serologische testen kunnen nog tot hooguit één jaar na stoppen van de HDI-blootstelling een positief resultaat opleveren, HDI-specifieke inhalatieprovocatietesten tot minimaal 5-10 jaar. Voor HDI-specifieke huidprik- of patchtesten is niet bekend tot hoe lang na stoppen van de blootstelling ze nog positief kunnen zijn.

Voor de diagnose van al deze aandoeningen als zijnde beroepsgerelateerd, dat wil in dit geval zeggen gerelateerd aan de beroepsmatige blootstelling aan HDI, is onderzoek door medisch specialisten en arbeidshygiënisten vereist. Daarbij wordt per aandoening een zogenaamd ‘diagnostisch protocol’ doorlopen, waarbij de medisch specialist de aandoening karakteriseert en de arbeidshygiënist per individueel geval de kenmerken van de beroepsblootstelling aan HDI in kaart brengt.

¹ Zie: RIVM (2020);

² ‘irritatieve’ wordt ook wel met ‘niet-immunologische’ aangeduid;

³ Zie voor meer gedetailleerde beschrijving prepolymeren: RIVM (2020).

Daarbij zijn met name de historie van het gebruik, en de aard, hoogte en duur van de blootstelling van belang. Verder is het wenselijk expliciet aan te geven wat de aannames en onzekerheden van de blootstellingsschatting zijn.

Inhoudsopgave

1	Inleiding	6
2	Onderzoeksmethode	8
3	Diagnostiek blootstellingsgerelateerde aandoeningen.....	9
4	Gezondheidseffecten en hun relatie met HDI	11
4.1	Astma.....	11
4.2	Rhinitis en conjunctivitis	13
4.3	Hypersensitivity pneumonitis	14
4.4	Contactdermatitis.....	15
5	Conclusies.....	17
6	Literatuur	18
7	Ondertekening	20

1 Inleiding

Het ministerie van Defensie heeft aan het RIVM gevraagd om te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-)medewerkers van Defensie na gebruik van hexamethyleen diisocyaan (HDI) als bestanddeel in Chemical Agent Resistant Coating (CARC): “Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door blootstelling aan hexamethyleendiisocyaan (HDI).” Alle belanghebbenden, zoals (ex-)medewerkers van Defensie, vakbonden, ministerie van Defensie, register-experts, letselschadeadvocaten, Onderzoeksraad voor de Veiligheid en Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, zijn uitgenodigd om hun vragen voor het onderzoek door te geven.

Deze vragen vormen de basis van het onderzoek en zijn gebundeld in een kortere lijst van onderzoeksvragen.

Het RIVM coördineert het onderzoek en betreft op basis van de onderzoeksvragen bij het onderzoek ook andere organisaties en externe onderzoekers met relevante kennis betrekken voor zover nodig om het onderzoek zorgvuldig uit te voeren. De betrokken organisaties zijn:

- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)
- de Universiteit Utrecht (IRAS)
- TNO (Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek)
- de Universiteit Maastricht

Het onderzoek wordt begeleid door een Paritaire Commissie bestaande uit vier vertegenwoordigers van zowel werkgevers- als werknemerszijde, een onafhankelijk voorzitter en een onafhankelijk (wetenschappelijk) expert. De Paritaire Commissie stelt ook vast welke onderzoeksvragen onderzocht en beantwoord moeten worden. Het onderzoek wordt getoetst door een inhoudelijke klankbordgroep.

Deze rapportage betreft de beantwoording van de vraag “*Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen of een bepaald effect op de gezondheid gerelateerd is aan de blootstelling aan HDI?*”.

Uit een inventarisatie van de internationale wetenschappelijke literatuur en evaluaties door (inter)nationale instanties en een weging hiervan door experts is binnen het huidige project in een separaat rapport vastgesteld welke irreversibele aandoeningen door blootstelling aan HDI kunnen worden veroorzaakt, d.w.z. aandoeningen en effecten die onomkeerbaar zijn en derhalve niet meer verdwijnen.

In CARC komen ook zogenaamde prepolymeren van HDI voor, waarvan mag worden aangenomen dat ze dezelfde aandoeningen kunnen veroorzaken als HDI zelf, ook al zijn ze mogelijk minder potent en is weinig onderzoek naar de toxische eigenschappen van deze prepolymeren bekend (RIVM, 2020). In het vervolg van dit rapport moeten onder HDI ook de prepolymeren van HDI, zoals vermeld in het RIVM-rapport, worden begrepen.

HDI kan bij mensen de volgende irreversibele aandoeningen en nadelige gezondheidseffecten veroorzaken (RIVM, 2020):

- allergische en irritatieve beroepsastma en verergering van reeds bestaand astma.
- allergische en irritatieve rhinitis en conjunctivitis
- hypersensitivity pneumonitis⁴
- allergische en irritatieve contactdermatitis

⁴ Ook wel extrinsieke allergische alveolitis (EEA) genoemd.

Voor bijna al deze aandoeningen zijn in de literatuur meerdere oorzaken gevonden. Om te kunnen vaststellen of blootstelling aan HDI als oorzaak van een waargenomen aandoening kan worden gezien, zouden die andere oorzaken moeten kunnen worden uitgesloten én zou de aandoening aantoonbare kenmerken van HDI blootstelling als oorzaak moeten vertonen. In dit rapport wordt ingegaan op dit tweede aspect, namelijk op de vraag of het middels lichamelijk (medisch) onderzoek mogelijk is een relatie tussen deze aandoeningen en beroepsmatige blootstelling aan HDI (voldoende) aannemelijk te maken; dit wordt beschreven in hoofdstuk 4. Daarnaast worden voorbeelden van die andere oorzaken van de genoemde aandoeningen benoemd. Aangezien deze aspecten onderdeel vormen van de procedure voor vaststelling van het beroepsgerelateerd zijn van aandoeningen, wordt deze procedure als eerste ook kort beschreven in hoofdstuk 3.

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Defensie, in het kader van het “Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door blootstelling aan hexamethyleendiisocyanaat (HDI).”

2 Onderzoeksmethode

Voor de in de inleiding beschreven aandoeningen is in de literatuur gekeken naar mogelijke veroorzakers. Tevens is onderzocht of het mogelijk is de oorzaak van bepaalde waargenomen aandoeningen te achterhalen en of middels lichamelijk (medisch) onderzoek blootstelling aan HDI als meest waarschijnlijke oorzaak is aan te wijzen. Hiervoor is in de publieke literatuur gezocht met de zoekmachines Pubmed en Scopus. Hierbij zijn de volgende combinaties van zoektermen gebruikt:

- 1) SCOPUS:
 - a) TITLE-ABS-KEY (sensitisation AND hdi AND (detection OR determination))
 - b) TITLE-ABS-KEY (sensitisation AND hdi AND medical AND tests AND analysis)
 - c) TITLE-ABS-KEY (sensitisation AND hdi AND medical AND tests)
 - d) TITLE-ABS-KEY (sensitisation AND hdi AND medical)
 - e) TITLE-ABS-KEY (conjunctivitis) AND (hdi or "hexamethylene diisocyanate" OR 822-06-0)
 - f) TITLE-ABS-KEY (RADS) AND (hdi or "hexamethylene diisocyanate" OR 822-06-0)
- 2) PubMed:
 - a) ("Allergic rhinitis" OR conjunctivitis OR asthma OR RADS OR "Reactive Airways Dysfunctioning Syndrome" OR alveolitis OR "COPD" OR dermatitis) AND (hdi or "hexamethylene diisocyanate")
 - b) (conjunctivitis) AND (hdi or "hexamethylene diisocyanate" OR 822-06-0)
 - c) (RADS) AND (hdi or "hexamethylene diisocyanate" OR 822-06-0)

Waar veel informatie in openbare literatuur bleek te zijn is in eerste instantie gebruik gemaakt van reviewartikelen. Tevens zijn evaluaties van gerenommeerde instituten en overheden meegenomen in de beoordeling, waaronder evaluaties gepubliceerd door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCB), Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), en de Gezondheidsraad. Tot slot is ook gebruik gemaakt van het TNO rapport "Aantonen van blootstelling aan het di-isocyanaat HDI en HDI-prepolymeren" (TNO, 2020). Uit al deze bronnen is de relevante informatie gebruikt voor dit rapport.

De conceptversie van dit rapport is beoordeeld door twee externe deskundigen op het gebied van humane HDI-toxiciteit, te weten:

- Dr. Jos Rooijackers (Longarts; Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen)
- Prof. dr. Thomas Rustemeyer (Huidarts; Amsterdam Universitaire Medische Centra)

3 Diagnostiek blootstellingsgerelateerde aandoeningen

De beoordeling van mogelijke (individuele) gevallen van een HDI-gerelateerde aandoening dient op een systematische wijze te worden uitgevoerd, conform de werkwijze die in het algemeen wordt gevolgd bij een vermoeden van een beroepsziekte. Bij deze beoordeling, ook wel 'diagnostisch protocol' genoemd, wordt aan de volgende aspecten aandacht besteed (Boschman et al., 2014):

- Medische diagnostiek.

Beschrijving en objectivering van de aandoening door een medisch-specialist werkzaam in een centrum met expertise op het gebied van beroepsziekten, die alle beschikbare en relevant geachte gegevens opvraagt en zelf aanvullend onderzoek verricht. Bij vroegdiagnostiek/ preventief medisch onderzoek hebben huisartsen en bedrijfsartsen in de eerste lijn een belangrijke signalerende rol.

Specifiek voor onderzoek naar HDI-gerelateerde aandoeningen bij mensen die in het verleden mogelijk werkgerelateerd zijn blootgesteld aan HDI gelden een aantal beperkingen: omdat de blootstelling is beëindigd en de werknemers niet meer in dienst zijn, vervalt de mogelijkheid tot gericht medisch onderzoek tijdens werkzaamheden met potentiële blootstelling aan HDI of van preventief medisch onderzoek met als doel de ontwikkeling van een HDI-gerelateerde aandoening in een vroeg stadium te signaleren. Het onderzoek zal daarom voornamelijk retrospectief zijn en zich richten op gezondheidseffecten en aandoeningen die zich in het verleden al hebben kunnen manifesteren.

Voor dit retrospectieve onderzoek worden de medische historie en beschikbare medische gegevens geëvalueerd. Klachten, gezondheidseffecten en aandoeningen worden beoordeeld op relevantie, met speciale aandacht voor het beloop in de tijd. Voorts zal de kwaliteit van de diagnostiek en de onderbouwing van de diagnose worden nagegaan. Voor werknemers die in de toekomst een HDI-gerelateerde aandoening zouden kunnen ontwikkelen zou, op basis van de geschatte blootstelling en de beschrijving van de risicopopulatie in combinatie met specifieke risicofactoren, voor de geselecteerde aandoeningen een diagnostische regel kunnen worden gemaakt.

Als individuele risicoanalyse kan dit instrument worden toegepast door huisartsen en medisch specialisten voor het selecteren van werknemers voor verder onderzoek naar een causaal verband tussen een vastgestelde aandoening en beroepsmatige blootstelling aan HDI. Bedrijfsartsen zullen in de regel niet meer actief betrokken zijn bij de medische zorg voor deze doelgroep.

- Vaststellen van de blootstelling.

Door een systematische arbeidsanamnese, afgenomen door een arbeidshygiënist met kennis van de arbeidsomstandigheden in het betreffende beroep, nu en in het verleden, kan een semikwantitatieve inschatting van de aard, hoogte en duur van de blootstelling worden verkregen. Belangrijk is om expliciet aan te geven wat de aannames en onzekerheden van de blootstellingsschatting zijn.

- Andere verklaringen voor de klachten/aandoening overwegen.

De vraag of er andere verklaringen mogelijk zijn, moet gesteld worden, zowel ten aanzien van de gestelde medische diagnose als ten aanzien van de beroepsmatige blootstelling. Het opstellen van een differentiaaldiagnose is noodzakelijk, evenals de beoordeling van andere oorzaken dan werkgerelateerde blootstelling.

- Conclusies trekken en rapporteren.
Wegens de multicausaliteit van beroepsziekten wordt de conclusie geformuleerd in termen van mate van waarschijnlijkheid (of al dan niet passend bij de criteria die in een te ontwikkelen criteriumdocument worden opgesteld).

Onderstaande tabel geeft voor de verschillende aandoeningen een overzicht van de benodigde expertise in dit traject.

Tabel 1. Benodigde expertise voor de verschillende chronische aandoeningen. De aandoeningen zijn alfabetisch gerangschikt.

Aandoeningen & bewijslast	Medische expertise	Blootstellings-karakterisering
Astma (allergisch, irriterend en door het werk verergerend)	Longarts / Internist-allergoloog	Arbeidshygiënist
Rhinitis en/of conjunctivitis (allergisch en irriterend)	KNO-arts ⁵ / Oogarts / Internist-allergoloog	Arbeidshygiënist
Hypersensitivity Pneumonitis (EAA)	Longarts / Internist-allergoloog	Arbeidshygiënist
Contactdermatitis (allergisch en irriterend)	Dermatoloog / Immunoloog	Arbeidshygiënist

In het volgende hoofdstuk wordt de centrale onderzoeksvraag van deze rapportage “*Kan (lichamelijk) medisch onderzoek uitwijzen of een bepaald effect op de gezondheid gerelateerd is aan de blootstelling aan HDI?*” per aandoening besproken.

⁵ KNO: Keel, Neus en Oor.

4 Gezondheidseffecten en hun relatie met HDI

In deze sectie zullen de in Tabel 1 van het vorige hoofdstuk vermelde aandoeningen worden besproken, zoals vastgelegd in het RIVM rapport 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door de blootstelling aan HDI' (RIVM, 2020). Daarbij wordt, voor zover beschikbaar, een beschrijving van het effect, het onderliggende mechanisme, andere mogelijke oorzaken en de aantoonbaarheid van causaliteit in kaart gebracht.

Bij de hier beschreven aandoeningen wordt de specifieke aard van de HDI-blootstelling (zoals matrix, duur, route en hoogte) niet nader gespecificeerd; deze zijn, voor zover beschikbaar, vermeld in het hierboven genoemde RIVM rapport.

Tot slot dient opgemerkt te worden dat andere isocyanaten dan HDI, bijvoorbeeld MDI en TDI, vrijwel dezelfde aandoeningen kunnen veroorzaken.

4.1 Astma

4.1.1 Beschrijving

Astma is een chronische longaandoening die wordt gedefinieerd als een variabele, vaak aanvalsgewijs optredende vernauwing van de bronchiën op basis van verhoogde gevoeligheid van de luchtwegen voor allergische prikkels (IgE-gemedieerd, allergisch) en irritatieve, niet-allergische prikkels (inspanning, rook, stof, mist, kou, virale infecties), met als onderliggend mechanisme een chronische ontsteking van de luchtwegen (NVALT, 2016). Het klinische beeld van astma wordt getypeerd door luchtwegklachten waaronder kortademigheid, piepen, hoesten en druk op de borst, die wisselend in de tijd en intensiteit optreden (NVALT, 2016). Astma heeft ook een erfelijke component: sommige mensen zijn meer gevoelig voor het oplopen van een astmatische aandoening dan anderen (Ceuppens, 2001; Fishwick, 2012).

De meerderheid van de allergene vorm van astma wordt veroorzaakt door een beperkt aantal allergeenbronnen: vachtdieren, huisstofmijten en stuifmeel van grassen en bomen (Ceuppens, 2001), maar ook blootstelling aan chemicaliën (b.v. bepaalde schoonmaakmiddelen) op het werk of via het milieu kan een oorzaak van allergisch astma zijn (Fishwick, 2012). Irriterende chemicaliën kunnen ook de irritatieve, niet-immunologische vorm van astma veroorzaken (Fishwick, 2012). Ook roken kan een factor in de ontwikkeling van astma zijn (Apter, 2014). Als astma is veroorzaakt door agentia op de werkvloer, wordt ze beroepsastma genoemd. Eén van de vormen van irritatieve (beroeps)astma is acute niet-immunologisch astma (RADS⁶) en ontstaat na eenmalige zeer hoge blootstelling, meestal onbedoeld zoals tijdens een inhalatie-incident. In de beschikbare literatuur zijn er voorbeelden gevonden die laten zien dat eenmalige ongebruikelijk hoge blootstelling aan HDI kan leiden tot acute irritatieve astma en langdurige luchtwegklachten (RIVM, 2020).

De diagnose van astma wordt met name klinisch gesteld, met ondersteuning van objectief bewijs voor bronchiale vernauwing, belemmering en/of bronchiale hyperreactiviteit (Wong et al., 2016). Volgens de Nederlandse Gezondheidsraad zijn onderzoeken naar bronchiale hyperreactiviteit voor isocyanaten het meest informatief om het optreden van beroepsastma in te schatten (Health Council of the Netherlands, 2018).

⁶ Reactive Airways Dysfunction Syndrome

De voorkeursmeting voor het aantonen van bronchiale vernauwing is de spirometrische bepaling van de verhouding van het geforceerd in één seconde uitgeademde volume (FEV₁)⁷ en de geforceerde vitale capaciteit (FVC)⁸ (Wong et al., 2016). Voor de exacte criteria wordt verwezen naar de Richtlijn voor astma bij volwassenen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (Smeele et al., 2016). Vernauwing kan ook worden aangetoond door het meten van de Piek Uitademingsstroom (PEF)⁹, maar die maat is minder nauwkeurig en hangt meer af van de geleverde inspanning (door de patiënt).

Bronchiale hyperreactiviteit kan worden bepaald met een specifieke bronchiale-provocatietest met histamine of methacholine. Deze provocatietest is vooral nuttig bij vermoedelijke astmapatiënten met een normale spirometeruitslag (Wong et al., 2016). Voor deze specifieke provocatietest zijn verschillende methoden beschikbaar (zie Coates et al., 2017), waarbij de keuze voor deze of gene methode vooral afhangt van de plaatselijke expertise, patiëntencapaciteit en voorkeur.

Er is voldoende wetenschappelijk bewijs uit studies in mensen dat inademing van HDI kan leiden tot allergisch en irriterend beroepsastma, en tot door het werk verergerde bestaande astma (RIVM, 2020). Hieronder wordt nader ingegaan op het al dan niet voorhanden zijn van medische testen die HDI kunnen aanwijzen als oorzaak van de betreffende aandoening.

4.1.2 *Testen voor allergische astma*

Bij een deel van de mensen die allergisch astma hebben opgelopen door HDI kunnen immuunewitten (IgG en IgE) specifiek voor HDI gevormd zijn in reactie op eiwit-adducten van HDI (TNO, 2020). Het is met serologische testen op bloed van patiënten mogelijk om de aanwezigheid en het gehalte van deze antilichamen te meten en zodoende, bij een positieve uitslag, aan te tonen dat het allergisch (beroeps)astma waarschijnlijk door HDI is veroorzaakt. Echter, er treedt in deze testen mogelijk kruisreactiviteit met andere isocyanaten op, zodat als een patiënt in het verleden is blootgesteld aan andere isocyanaten maar niet aan HDI, de test ten onrechte HDI als oorzaak aan kan wijzen. Deze kruisreactiviteit is overigens niet te verwachten met de vele andere allergenen die niet chemisch verwant zijn met HDI. Niet alle mensen die door HDI-veroorzaakte (beroeps)astma hebben, hebben aantoonbare HDI-specifieke immuunewitten en bij de mensen die ze aanvankelijk wel hadden, zijn ze na ongeveer een maand weer uit het bloed verdwenen. Kortom, als deze serologische testen, positief zijn, tonen ze aan dat HDI een mogelijke oorzaak is van de gediagnosticeerde (beroeps)astma, ook achteraf nog tot hooguit één jaar na blootstelling, echter niet met 100% zekerheid. Als de testen negatief zijn, betekent dat nog niet dat HDI niet de oorzaak is van deze ziekte.

Als een patiënt astma heeft waarbij blootstelling aan HDI als oorzaak wordt vermoed, kan een specifieke inhalatie provocatietest (SIC¹⁰) met HDI deze diagnose bevestigen. Deze test maakt gebruik van het geheugen van het immuunsysteem. Hoewel een specifieke inhalatie provocatietest als gouden standaard wordt beschouwd, sluit een negatieve uitslag een allergisch en irriterend astma door HDI nog niet uit. Het is niet bekend of kruisreactiviteit tussen de verschillende isocyanaten optreedt. Een door blootstelling aan HDI gesensibiliseerde patiënt kan 5 tot 10 jaar na beëindiging van de beroepsmatige blootstelling aan deze stof of mogelijk langer nog positief reageren in deze test, maar deze reactie kan ook uitblijven (TNO, 2020).

⁷ FEV = Forced Expiratory Volume

⁸ FVC = Forced Vital Capacity

⁹ PEF = Peak Expiratory Flow

¹⁰ Specific Inhalation Challenge

4.1.3 *Testen voor irritatieve (beroeps)astma*

Irritatief astma kan door veel chemicaliën (o.a. uit sigarettenrook) worden veroorzaakt (zie de beschrijving (sectie 4.1.1)). Specifieke testen die HDI als oorzaak van irritatieve (beroeps)astma kunnen aanwijzen, zoals bij allergisch astma, zijn er niet. HDI kan alleen als mogelijke oorzaak worden aangewezen middels het diagnostisch protocol, zoals beschreven in hoofdstuk 3.

4.1.4 *Testen voor door het werk verergerend astma*

Astma kan door veel factoren worden verergerd (zie b.v. Wong et al., 2016) en er zijn geen specifieke testen die HDI als oorzaak van de verergerde astma kunnen aanwijzen. HDI kan alleen als mogelijke oorzaak worden aangewezen middels het diagnostisch protocol, zoals beschreven in hoofdstuk 3.

4.2 **Rhinitis en conjunctivitis**

4.2.1 *Beschrijving*

Rhinitis wordt gedefinieerd als een ontstekingsziekte van de neus, die 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). Net als astma kan rhinitis worden ingedeeld in allergisch en irritatief rhinitis. Allergische rhinitis ontstaat door een allergische reactie op een allergeen waardoor het neusslijmvlies gaat ontsteken. Irritatieve rhinitis ontstaat door eenmalige of herhaalde blootstelling aan relatief hoge concentraties irriterende stoffen. Deze veroorzaken schade en ontstekingen in de neus die leiden tot rhinitis. Rhinitis kan ook gepaard gaan met conjunctivitis, dit betreft een ontsteking van het bindvlies van de ogen. Kenmerkende klachten zijn rode, waterige en jeukende ogen. Ook dit kan het gevolg zijn van een allergische of een irritatieve reactie.

Er zijn weinig epidemiologische studies gevonden die een oorzakelijk verband aantonen tussen HDI blootstelling en rhinitis en/of conjunctivitis. Een dergelijk oorzakelijk verband is wel aangetoond voor blootstelling aan andere, structureel verwante, di- en trisocyanaten. Alle isocyanaten hebben eiwit-reactieve NCO-groepen, en deze spelen een belangrijke rol bij sensibilisatie en het optreden van allergische aandoeningen. De humane studies waarin TDI en MDI in verband zijn gebracht met rhinitis kunnen volgens het RIVM worden gebruikt om de conclusie te onderbouwen dat blootstelling aan diisocyanaten, inclusief HDI, tot rhinitis en/of conjunctivitis kan leiden (RIVM, 2020).

Allergische rhinitis is een veelvoorkomende ziekte die tegenwoordig 10-30% van de bevolking treft, volgens de Europese Academie voor Allergie en Klinische Immunologie (EAACI) (Cingi et al., 2017). De meest voorkomende veroorzakers zijn huisstofmijt, pollen en huisdieren, minder voorkomend zijn schimmels en beroepsmatige blootstelling aan b.v. meel, laboratoriumdieren, houtstof en enzymen (Angier et al., 2010). Allergie tegen deze veroorzakers kan worden aangetoond met huidpriktesten, die een goede negatieve voorspellende kracht hebben, d.w.z. als de test negatief is, is het vrijwel uitgesloten dat de geteste patiënt allergisch is tegen de geteste stof (Angier et al., 2010).

4.2.2 *Testen voor allergische rhinitis en conjunctivitis*

Bij een deel van de mensen die allergische rhinitis (en/of conjunctivitis) hebben opgelopen door HDI kunnen immuueiwitten (IgG en IgE) specifiek voor HDI gevormd zijn in reactie op eiwit-adducten van HDI (TNO, 2020). Het is met serologische testen op bloed van patiënten mogelijk om de aanwezigheid en het

gehalte van deze antilichamen te meten en zodoende, bij een positieve uitslag, aan te tonen dat de allergische rhinitis (en/of conjunctivitis) waarschijnlijk is veroorzaakt door HDI. Echter, er treedt in deze testen mogelijk kruisreactiviteit met andere isocyanaten op, zodat als een patiënt in het verleden is blootgesteld aan andere isocyanaten maar niet aan HDI, de test ten onrechte HDI als oorzaak aan kan wijzen. Deze kruisreactiviteit is overigens niet te verwachten met de vele andere allergenen die niet chemisch verwant zijn met HDI. Niet alle mensen die door HDI-veroorzaakte rhinitis (en/of conjunctivitis) hebben, hebben aantoonbare HDI-specifieke immuunewitten en bij de mensen die ze aanvankelijk wel hadden, zijn ze na ongeveer een maand weer uit het bloed verdwenen. Kortom, deze serologische testen tonen, als ze positief zijn, aan dat HDI een waarschijnlijke oorzaak is van de gediagnosticeerde rhinitis (en/of conjunctivitis), maar niet met 100% zekerheid en tot hooguit één jaar na het stoppen van de blootstelling. Als de testen negatief zijn, betekent dat nog niet dat HDI niet de oorzaak is van deze ziekte.

Als een patiënt allergische rhinitis (en/of conjunctivitis) heeft ten gevolge van blootstelling aan HDI kan een huidprik- of plaktest met HDI leiden tot een immunologische reactie, wat HDI aanwijst aan een waarschijnlijke oorzaak van deze ziekte. Deze testen maken gebruik van het geheugen van het immuunsysteem en een negatieve uitslag betekent niet dat een geconstateerde aandoening niet door HDI is veroorzaakt. Testen kunnen foutief negatief zijn, maar ook langdurend gebrek aan blootstelling kan de oorzaak van een negatieve test zijn. Plaktesten en huidpriktesten zijn niet veel beschreven in de literatuur over blootstelling aan isocyanaten (TNO, 2020), en het is dan ook niet bekend of kruisreactiviteit tussen de verschillende isocyanaten optreedt, noch hoe lang na de blootstelling aan HDI een gesensibiliseerde patiënt nog positief reageert op deze testen.

4.2.3 *Testen voor irritatieve rhinitis en conjunctivitis*

Voor de niet-allergische vormen van rhinitis (en/of conjunctivitis), die door verschillende irriterende chemicaliën kunnen worden veroorzaakt (zie boven), zijn er geen specifieke testen die HDI als oorzaak kunnen aanwijzen. HDI kan alleen als mogelijke oorzaak worden aangewezen middels het diagnostisch protocol beschreven in hoofdstuk 3, waarbij met name relatief hoge blootstellingen aan HDI plaats gevonden zouden moeten hebben om een irritatie uitgelokt te hebben.

4.3 **Hypersensitivity pneumonitis¹¹**

4.3.1 *Beschrijving*

Hypersensitivity pneumonitis is een allergische ontsteking van de perifere luchtwegen, longblaasjes en het omliggende interstitiële longweefsel. Deze aandoening ontstaat door herhaaldelijke inademing van bepaalde stoffen die een allergische reactie veroorzaken. Op basis van de beschikbare wetenschappelijke literatuur kan geconcludeerd worden dat blootstelling aan HDI hypersensitivity pneumonitis kan veroorzaken, maar dat dit vrij zeldzaam is (RIVM, 2020).

4.3.2 *Testen*

Bij een deel van de mensen die hypersensitivity pneumonitis hebben opgelopen kan een immuunewit, IgG, specifiek voor het antigen dat het heeft veroorzaakt, worden aangetoond (Quirce et al., 2016). Het is overigens nog onduidelijk in hoeverre het antigenspecifiek-IgG de oorzaak van de hypersensitivity pneumonitis is of slechts geassocieerd is met het ontstaan van deze aandoening, waardoor het alleen als een indicator van blootstelling voor het betreffende antigen kan dienen (Quirce et al.,

¹¹ Ook wel extrinsieke allergische alveolitis (EEA) genoemd.

2016). Ook patiënten met hypersensitivity pneumonitis veroorzaakt door HDI, zouden HDI-specifiek IgG kunnen hebben. Het is met serologische testen op bloed van patiënten mogelijk om de aanwezigheid en het gehalte van deze antilichamen te meten en zodoende, bij een positieve uitslag, aan te tonen dat de hypersensitivity pneumonitis kan zijn veroorzaakt door HDI. Echter, er treedt in deze testen mogelijk kruisreactiviteit met andere isocyanaten op, zodat als een patiënt in het verleden is blootgesteld aan andere isocyanaten dan HDI, de test ten onrechte HDI als mogelijke oorzaak aan kan wijzen. Kruisreactiviteit is overigens niet te verwachten met niet chemisch verwante allergenen die ook hypersensitivity pneumonitis kunnen veroorzaken. Niet alle mensen die door HDI-veroorzaakte hypersensitivity pneumonitis hebben, hebben aantoonbare HDI-specifieke IgG-immuunewitten (Quirce et al., 2016), en bij de mensen die ze aanvankelijk wel hadden, zullen ze na ongeveer een maand weer uit het bloed verdwenen zijn (TNO, 2020). Kortom, deze serologische testen tonen, als ze positief zijn, aan dat HDI een mogelijke oorzaak is van deze aandoening, maar niet met 100% zekerheid en hooguit tot één jaar na stoppen van de blootstelling. Als de testen negatief zijn, betekent dat nog niet dat HDI niet de oorzaak is van deze ziekte.

Als een patiënt acute hypersensitivity pneumonitis heeft kan een specifieke provocatietest HDI aanwijzen als oorzaak van deze ziekte. Het is niet bekend of kruisreactiviteit tussen de verschillende isocyanaten optreedt. Een door blootstelling aan HDI gesensibiliseerde patiënt kan 5 tot 10 jaar of langer na beëindiging van de beroepsmatige blootstelling aan deze stof nog positief reageren op deze test (TNO, 2020).

4.4 Contactdermatitis

4.4.1 Beschrijving

Contactdermatitis is een acute of chronische ontsteking van de huid veroorzaakt door contact met chemische of fysische agentia. Verschillende genetische en milieufactoren kunnen betrokken zijn bij het ontstaan van contactdermatitis. Het wordt door uitsluiting onderscheiden van allergische dermatitis: als er geen aanwijzingen zijn dat de ontsteking een allergische achtergrond heeft, dan wordt geconcludeerd dat het niet-allergische, irritatieve contactdermatitis is (Bains et al., 2018)

Dermale blootstelling aan HDI kan allergische en irritatieve contactdermatitis veroorzaken. Hiervoor is voldoende bewijs uit zowel humane als proefdierstudies (RIVM, 2020).

Bij allergische contact dermatitis bindt HDI zich in de huid aan lichaamseigen eiwitten en vormt zo een allergeen. Dit allergeen activeert het immuunsysteem (sensibilisatie fase) en er ontwikkelt zich een geheugen voor het allergeen. Na hernieuwde blootstelling aan HDI wordt het immuunsysteem geactiveerd, wat leidt tot een ontstekingsreactie in de huid.

De allergische klachten ontstaan na ongeveer 48 uur op de plek van blootstelling en worden gekenmerkt door roodheid, jeuk en soms ook zwelling. De klachten verdwijnen meestal als de blootstelling stopt. Permanente dermatitisklachten lijken gerelateerd te zijn aan extreme blootstellingssituaties. Deze aandoening lijkt op basis van de beschikbare literatuur relatief weinig voor te komen.

Er zijn duizenden andere chemische stoffen bekend die ook allergische contactdermatitis veroorzaken (de Groot, 2018).

4.4.2 Testen

Hoewel in dieren allergeen-specifieke IgG en IgM-antilichamen zijn aangetoond bij allergische contactdermatitis, is dat voor mensen niet aangetoond: de weinige studies die hiernaar gedaan zijn, zijn overwegend negatief (Singleton et al., 2016). Daarom kan met behulp van serologische testen niet worden aangetoond dat HDI de oorzaak is van deze ziekte.

Als een patiënt allergische contactdermatitis heeft ten gevolge van blootstelling aan HDI kan een huidprik- of plaktest met HDI leiden tot een immunologische reactie, wat HDI aanwijst aan een waarschijnlijke oorzaak van deze ziekte. Deze testen maken gebruik van het geheugen van het immuunsysteem en een negatieve uitslag betekent niet noodzakelijkerwijs dat een geconstateerde aandoening niet door HDI is veroorzaakt, alleen maar dat HDI niet aantoonbaar via een immunologisch mechanisme contactdermatitis heeft veroorzaakt. Plaktesten en huidpriktesten zijn niet veel beschreven in de literatuur over blootstelling aan isocyanaten (TNO, 2020), en het is dan ook niet bekend of kruisreactiviteit tussen de verschillende isocyanaten optreedt, noch hoe lang na de blootstelling aan HDI een gesensibiliseerde patiënt nog positief reageert op deze testen.

Voor de irritatieve vormen van contactdermatitis, die door verschillende chemische en fysische factoren kunnen worden veroorzaakt (zie boven), zijn er geen specifieke testen die HDI als oorzaak kunnen aanwijzen. HDI kan alleen als mogelijke oorzaak worden aangewezen middels het diagnostisch protocol beschreven in hoofdstuk 3.

5 Conclusies

Voor de diagnose van alle niet-allergische, irritatieve aandoeningen mogelijk gerelateerd aan blootstelling aan HDI (irritatieve astma, irritatieve rhinitis en/of conjunctivitis, en irritatieve contactdermatitis) zijn geen eenvoudige medische testen voorhanden die direct bewijs voor HDI als oorzaak van de klachten kunnen aanleveren. Om deze aandoeningen als gerelateerd aan de beroepsmatige blootstelling aan HDI aan te merken, is onderzoek door medisch specialisten en arbeidshygiënisten vereist. Daarbij wordt per aandoening gebruik gemaakt van een zogenaamd 'diagnostisch protocol', waarbij de medisch specialist de aandoening karakteriseert en de arbeidshygiënist per individueel geval de kenmerken van de beroepsblootstelling aan HDI in kaart brengt. Daarbij zijn de historie, aard, duur, en hoogte van de blootstelling van belang. Daarnaast zal ook een inschatting moeten worden gemaakt van de rol van andere factoren binnen en buiten de beroeps sfeer die dezelfde aandoening kunnen hebben veroorzaakt.

Voor de allergische aandoeningen (allergisch astma, hypersensitivity pneumonitis, allergische rhinitis en/of conjunctivitis, allergische contactdermatitis) die mogelijk gerelateerd zijn aan de blootstelling aan HDI zijn testen voorhanden die HDI als waarschijnlijke oorzaak kunnen aanwijzen. Echter, deze testen kunnen kruisreactiviteit met ander isocyanaten vertonen, zodat geen absolute zekerheid kan worden verkregen dat alleen HDI zelf de oorzaak kan zijn van de aandoening in kwestie. Als de test met HDI negatief is, betekent dat overigens niet dat HDI de aandoening niet heeft veroorzaakt; het zou ook nog de niet-allergische variant van de aandoening kunnen zijn of dat de reactie van de patiënt niet (meer) groot genoeg is om te registreren. Hoe dan ook is voor de allergische aandoeningen eveneens onderzoek door medisch specialisten en arbeidshygiënisten vereist als beschreven voor de niet-allergische aandoeningen, om het verband met beroepsmatige blootstelling aan HDI aannemelijk te kunnen maken.

Van de testen die HDI als waarschijnlijke oorzaak van bepaalde allergische aandoeningen kunnen aanwijzen, is alleen de bronchiale provocatietest met HDI in staat dit nog jaren te doen (5-10 of meer) nadat de blootstelling aan HDI is gestopt. Van de huidprik- en plaktesten met HDI is niet bekend of ze jaren na stopzetting van de blootstelling aan HDI nog positief kunnen reageren. Van de serologische testen op antilichamen tegen HDI-conjugaten is bekend dat ze hooguit tot een jaar na stoppen van de blootstelling nog positief kunnen zijn. Dit betekent dat met name voor de allergische longaandoeningen jaren na stopzetting van de blootstelling nog een mogelijk oorzakelijk verband met HDI-blootstelling met behulp van een medische test kan worden aangetoond.

6 Literatuur

- Angier, E., Willington, J., Scadding, G., Holmes, S., Walker, S., 2010. Management of allergic and non-allergic rhinitis: A primary care summary of the BSACI guideline. *Prim. Care Respir. J.* 19, 217–222. <https://doi.org/10.4104/pcrj.2010.00044>
- Apter, A.J., 2014. Advances in adult asthma diagnosis and treatment in 2013. *J. Allergy Clin. Immunol.* 133, 49–56. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.11.005>
- Bains, S.N., Nash, P., Fonacier, L., 2018. Irritant Contact Dermatitis. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 99–109. <https://doi.org/10.1007/s12016-018-8713-0>
- Boschman, J.S., Brand, T., Frings-Dresen, M.H.W., van der Molen, H.F., 2014. Signaleren, diagnosticeren, melden en preventie van beroepsziekten: het zes-stappenplan voor bedrijfsartsen. Gezamenlijke publicatie van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, Coronel Instituut en het Academisch Medisch Centrum Universiteit van Amste.
- Ceuppens, J.L., 2001. Increasing prevalence of allergy and asthma in the Western World: Looking for causes and preventive measures | Postgraduaat onderwijs in de interne geneeskunde. De stijgende prevalentie van allergie en astma in de Westerse Wereld: Op zoek naar oorzaken en. *Tijdschr. Geneeskd.* 57, 1682–1688.
- Cingi, C., Gevaert, P., Mösges, R., Rondon, C., Hox, V., Rudenko, M., Muluk, N.B., Scadding, G., Manole, F., Hupin, C., Fokkens, W.J., Akdis, C., Bachert, C., Demoly, P., Mullol, J., Muraro, A., Papadopoulos, N., Pawankar, R., Rombaux, P., Toskala, E., Kalogjera, L., Prokopakis, E., Hellings, P.W., Bousquet, J., 2017. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. *Clin. Transl. Allergy* 7. <https://doi.org/10.1186/s13601-017-0153-z>
- Coates, A.L., Wanger, J., Cockcroft, D.W., Culver, B.H., Carlsen, K.-H., Diamant, Z., Gauvreau, G., Hall, G.L., Hallstrand, T.S., Horvath, I., de Jongh, F.H.C., Joos, G., Kaminsky, D.A., Laube, B.L., Leuppi, J.D., Sterk, P.J., 2017. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur. Respir. J.* 49, 1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>
- de Groot, A.C., 2018. Patch Testing. Test concentrations and vehicles for 4900 chemicals., 4th ed. ACdeGroot Publications, Wapserveen, the Netherlands.
- Fishwick, D., 2012. New Occupational and Environmental Causes of Asthma and Extrinsic Allergic Alveolitis. *Clin. Chest Med.* 33, 605–616. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2012.07.002>
- Health Council of the Netherlands, 2018. Di- and triisocyanates. Health-based recommendation on occupational exposure limits. The Hague, the Netherlands.
- Quirce, S., Vandenplas, O., Campo, P., Cruz, M.J., De Blay, F., Koschel, D., Moscato, G., Pala, G., Raulf, M., Sastre, J., Siracusa, A., Tarlo, S.M., Walusiak-Skorupa, J., Cormier, Y., 2016. Occupational hypersensitivity pneumonitis: An EAACI position paper. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 71, 765–779. <https://doi.org/10.1111/all.12866>
- RIVM (2020) Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door blootstelling aan hexamethyleen di-iscocyaan (HDI). Ezendam J et al.,

RIVM-rapport 2020-0013, Bilthoven.

Singleton, H., Popple, A., Gellatly, N., Maxwell, G., Williams, J., Friedmann, P.S., Kimber, I., Dearman, R.J., 2016. Anti-hapten antibodies in response to skin sensitization. *Contact Dermatitis* 74, 197–204.
<https://doi.org/10.1111/cod.12486>

Smeele, I., Barnhoorn, M.J.M., Broekhuizen, B.D.L., Chavannes, N.H., in 't Veen, J.C.C.M., van der Molen, T., Muris, J.W., van Schayck, O., Schermer, T.R.J., Snoeck-Stroband, J.B., Geijer, R.M.M., Tuut, M.K., 2016. NHG-Standaard Astma bij volwassenen, in: *NHG-Standaarden Voor de Huisarts*. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, pp. 1565–1600.

TNO (2020) Aantonen van blootstelling aan het di-isocynaat HDI en HDI-prepolymeren. Verheij, E.R.. TNO rapport TNO2020 R10180, Utrecht.

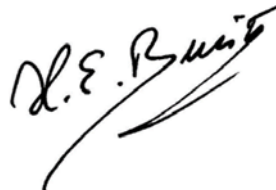
Wong, E.H.C., Farne, H.A., Jackson, D.J., 2016. Asthma: Diagnosis and management in adults. *Med. (United Kingdom)* 44, 287–296.
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.02.021>

7 Ondertekening

TNO te Utrecht, 10 maart 2020



Drs. M.A.J. Rennen
Research Manager



Dr. H.E. Buist
Auteur