

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

Amsterdam / Groningen, 17.07.16

T. Rustemeyer, hoogleraar Dermato-Allergologie
en Arbeidsdermatologie VUmc

F. Duijm, milieu-arts GGD Groningen

J.G. Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige AMC

H.R.L. Verhagen, arts-onderzoeker VUmc

Samenvatting

Op basis van een literatuurstudie en na raadpleging van de deskundigen en belangenbehartigende organisaties zoals genoemd in het onderzoeksvoorstel concludeert de projectgroep Protocol PUR dat voldoende consensus bestaat in Nederland over het volgende:

- De aard van de aandoeningen waarvan voldoende wetenschappelijk bewijs bestaat dat zij veroorzaakt kunnen worden door blootstelling aan PUR schuim en isocyanaten:
 - Astma, irriterend (inclusief het Reactive Airway Dysfunction Syndrome) of allergisch, de novo (nieuw) of uitgelokt bestaand astma
 - Extrinsieke allergische alveolitis
 - Contacteczeem, irriterend of allergisch
 - Urticaria
- De aard van de diagnostiek voor deze werk-of woonomgevingsgerelateerde aandoeningen: conform de vigerende (inter)nationale richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van longartsen, dermatologen, allergologen, huisartsen, milieuarbysen en bedrijfsartsen.
- De aard van de specialisten die voor deze diagnostiek van long- en huidziekten noodzakelijk zijn: longarts, dermatoloog en allergoloog.
- De aard van de deskundigen die noodzakelijk zijn om, in overleg met de genoemde specialisten de blootstelling en de relatie tussen blootstelling en aandoening te kunnen bepalen: milieuarbys, bedrijfsarts, klinisch arbeidsgeneeskundige, arbeidshygiënist, toxicoloog, beroepsziekt specialist en chemicus.
- Conform de Registratie Richtlijnen Werkgerelateerd Astma en Werkgebonden ContactDermatosen van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC en het Zesstappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van hetzelfde instituut.

Inhoudsopgave	pagina
Samenvatting	2
1. Inleiding	4
2. Chronologie van het ontwikkelingstraject	
3. Literatuur	5
4. Consultatieproces	
4.1 Inleiding	
4.2 Overzicht	
4.3 Toelichting	7
4.3.1 Meldpunt PUR slachtoffers	
4.3.2 Kennisplatform Gespoten PUR schuim	
4.3.3 ECEMed	8
4.3.4 IPA	
4.3.5 KU Leuven	9
5. Epidemiologie	
Bijlage 1 Projectvoorstel van 21.07.15	11
Bijlage 2 Zes-stappenplan NCvB AMC	15
Bijlage 3 Literatuurstudie en literatuur van Experts en belangenvertegenwoordigers	16
Samenvatting	18
Conclusie	
1. Inleiding	20
2. Methode	23
2.1 Pubmed en Embase	
2.2 Literatuur Experts en belangenvertegenwoordigers	24
3. Resultaten	25
3.1 Klinische verschijnselen	
3.2 Limietwaarden	29
3.3 Gevoeligheid	30
3.4 Immunologie	32
3.5 Diagnostiek	33
4. Bespreking	35
5. Conclusie	37
Bijlage 1 literatuurstudie. Ziektebeelden door isocyanaten	39
Bijlage 2 literatuurstudie. Literatuur uit Pubmed en Embase	40
Bijlage 3 literatuurstudie. Literatuur Experts en belangenvertegenwoordigers	43

1. Inleiding

Naar aanleiding van de kamerbrief van de minister voor Wonen en Rijksdienst van 29 augustus 2013 als reactie op TNO-onderzoek gespoten PUR-schuim bij vloerisolatie, is vermeld dat het Rijk een overleg zou faciliteren tussen betrokken instanties om te komen tot een landelijke registratie en uniforme afhandeling van klachten. Hierbij werd het belangrijk geacht om eenduidige diagnostiek te hanteren om inzicht te krijgen in de mate van zekerheid waarmee de klachten te relateren zijn aan het aanbrengen van ter plaatse samengestelde gespoten PUR-schuim als isolatiemateriaal. Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim heeft daarop in het Actieplan voor een veilige toepassing van in kruipruimtes gespoten PUR-schuim de intentie uitgesproken te komen tot een landelijke registratie en uniforme klachtenafhandeling binnen een breed expertplatform.

In relatie tot dat Actieplan en de ervaren sterk wisselende diagnostiek en adviezen van medici en chemici bij het duiden van de klachten entameerde het Ministerie van Binnenlandse Zaken het belangenvrij opstellen van een protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten door het eventueel vrijkomen van isocyanaten en eventuele andere stoffen als gevolg van het op locatie aanbrengen van PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en isoleerders.

Conform het voorstel "Ontwikkeling van een *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten" (dd 21.07.15, zie bijlage 1) is door een projectgroep van VUmc, AMC en GGD Groningen op 15.09.15 gestart met de ontwikkeling van genoemd protocol.

De projectgroep Protocol PUR kende de volgende samenstelling:

- Voorzitter prof. dr. T. Rustemeyer, dermatoloog en hoofd van de afdeling Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie VUmc Amsterdam en het ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc
- F.Duijm, medisch milieukundige en gezondheidscoördinator van de GGD Groningen, tevens lid van de PUR Expertgroep
- J.G. Bakker, bedrijfsarts en beroepsziekt specialist Dermatologie en Idiopathic Environmental Intolerances (IEI) van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid AMC Universiteit van Amsterdam (NCvB AMC) en klinisch arbeidsgeneeskundige van de Polikliniek Mens en Arbeid AMC, consulent van het ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc .
- Mw. H.R.L. Verhagen, arts-onderzoeker Dermato-Allergologie VUmc Amsterdam

2. Chronologie van het ontwikkelingstraject

- Periode 15.09.15 – 02.02.16
 - Literatuurstudie
 - Consultatieronde van de belangenbehartigende organisaties en experts zoals genoemd in het onderzoeksvoorstel.
- 02.02.16 Conceptprotocol voor de consensusbijeenkomst
- 05.02.16 Consensusbijeenkomst op het VUmc Amsterdam
- Periode 05.02.16 – 11.04.16
 - Verwerking van het resultaat van de consensusbijeenkomst
 - Verwerking van het commentaar van de non-participanten en de belangenbehartigende instanties Meldpunt PUR slachtoffers en Kennisplatform Gespoten PUR schuim
- 08.04.16: Voorlegging van het Basisdocument met flowcharts, toelichting, literatuur en vragenlijsten aan het Ministerie van Binnenlandse Zaken, de belangenbehartigende organisaties en experts, ter beoordeling op fouten en onjuistheden, niet op strekking. Dit is in deze fase het voorrecht van de projectgroep

- 11.04.16: Voorlegging van het achtergronddocument aan het Ministerie van Binnenlandse Zaken, de belangenbehartigende organisaties en experts, ter beoordeling op fouten en onjuistheden, niet op strekking. Dit is in deze fase het voorrecht van de projectgroep.
- Periode 11.04.16 - 11.05.16: indiening van commentaar
- 30.05.16: Publicatie extern van basis- en achtergronddocument.

3. Literatuur

- Literatuur studie uit Pubmed en Embase: zie bijlage 2 van de literatuurstudie (pag 40)
- Toegevoegde literatuur van experts en belangenvertegenwoordiger: zie bijlage 3 van de literatuurstudie (pag 43)

4. Consultatieproces

4.1 Inleiding

In de periode 15.09.15 – 02.02.16 bezochten en consulteerden leden van de projectgroep de genoemde deskundigen en belangenbehartigende organisaties zoals genoemd in het onderzoeksvoorstel. Alle deskundigen en belangenbehartigende organisaties ontvingen het onderzoeksvoorstel, het concept-protocol voor de consensusbijeenkomst, het basisdocument en het achtergronddocument. Tussentijds werd het commentaar verwerkt in de protocollen in wording. Dit geldt ook voor de uitnodiging tot evaluatie van beide laatstgenoemde document met betrekking tot fouten en onjuistheden.

4.2 Overzicht

Onderstaand wordt een overzicht gepresenteerd van de participanten.

- Ministerie van Binnenlandse Zaken: P. van Luijk en mw. P. Rovers
- Belangenbehartigende organisaties
 - Meldpunt PURslachtoffers
 - Kennisplatform Gespoten PURschuim: J. Bettelheim, director / public affairs FleishmanHillard Amsterdam
- Experts
 - Beroepsgebonden longaandoeningen
 - Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL), Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) / Universiteit Utrecht Divisie Hart&Longen UMCU. www.nkal.nl: dr. Jos Rooijackers, longarts, tevens lid van PUR Expertgroep
 - Longziekten OLVG Amsterdam: dr. Jaring van der Zee longarts met aandachtsgebieden astma, allergie en beroepsgebonden huid- en longaandoeningen
 - KU Leuven, afdeling Industriële Toxicologie en Arbeidsgeneeskunde, hoofd prof. dr. B. Nemery
 - Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) te Bochum: prof. dr. R. Merget, internist en arbeidsgeneeskundige
 - Beroepsgebonden huidaandoeningen
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie VUmc Amsterdam, prof. Dr. T. Rustemeyer, dermato-allergoloog, voorzitter projectgroep Protocol PUR
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie UMCG Groningen, prof. Dr. P-J Coenraads, dermato-allergoloog, emeritus hoogleraar

- Dermato-Allergologie UZ Katholieke Universiteit Leuven, prof. dr. A. Goossens, dermato-allergoloog
 - Toxicologie
 - dr. T. Pal, bedrijfsarts, voormalig beroepsziektespecialist Longen, Dermatologie en Toxicologie, voormalig lid Gezondheidsraad
 - Department of Health Evidence Radboud Universiteit Nijmegen Medical Center dr. Ir. P. Scheepers, toxicoloog, arbeidshygiënist en moleculair epidemioloog, tevens lid van de PUR Expertgroep
 - RIVM Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum M. Leenders, toxicoloog en anaesthesist UMCU, tevens lid van de PUR Expertgroep
 - Arbeidshygiëne:
 - Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL), Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) / Universiteit Utrecht Divisie Hart&Longen UMCU dr. R. Houba ,arbeidshygiënist
 - Neurologie:
 - Medisch Spectrum Twente dr.G. Hageman, neuroloog en hoofd Solvent Team
 - Beroepsziekten en klinische arbeidsgeneeskunde
 - Nederlands Centrum voor Beroepsziekten Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid AMC Universiteit van Amsterdam (NCvB AMC) en Polikliniek Mens en Arbeid NCvB AMC
 - Mw. G. de Groene, bedrijfsarts/ beroepsziektespecialist en klinisch arbeidsgeneeskundige Longen
 - dr. T. Pal, bedrijfsarts, voormalig beroepsziektespecialist Longen, Dermatologie en Toxicologie
 - J.G. Bakker, bedrijfsarts, beroepsziektespecialist Dermatologie en Idiopathic Environmental Intolerances (IEI) en lid van de projectgroep Protocol PUR.
 - Milieukunde
 - GGD: zie PUR Expertgroep
 - RIVM: zie PUR Expertgroep
 - Expertise Centre Environmental Medicine (ECEMed):
 - mw. A. Verschoor, chemicus
 - dr. L. Verschoor, internist
- PUR Expertgroep
 - GGD
 - F.Duijm, medisch milieukundige, tevens lid PUR Expertgroep en lid van de projectgroep protocol PUR
 - D.H.J. van de Weerd, medisch milieukundige, toxicoloog en adviseur gevaarlijke stoffen, tevens lid van de PUR Expertgroep
 - Mw. R. Keuken, medisch milieukundige
 - H. Jans, medisch milieukundige
 - Mw. T. Habets, medisch milieukundige
 - Mw. I. Links, adviseur milieu en gezondheid
 - RIVM
 - M. Beekman, bureau Reach
 - W. Hagens, regio adviseur milieu en gezondheid – regio Zuid
 - Mw. A. van Overveld, regio adviseur milieu en gezondheid – regio Zuid
 - Mw. M. Leenders, toxicoloog en anaesthesist
 - NKAL
 - dr. J. Rooijackers, longarts
 - dr. R. Houba, arbeidshygiënist
 - KU Nijmegen: prof. dr. P. Scheepers, toxicoloog

4.3 Toelichting

Naar aanleiding van de consultaties wil de projectgroep een aantal toelichtingen geven.

4.3.1 *Meldpunt PURslachtoffers*

Op haar website www.meldpuntpurslachtoffers.nl geeft het Meldpunt PURslachtoffers aan dat het is opgericht op 21 februari 2013, ongeveer een jaar na de eerste meldingen in de media na klachten die bewoners relateren aan in de woning aangebrachte PUR isolatie. Sinds 12 december 2014 is het Meldpunt ook een stichting geworden.

Doel van de Stichting is de bewustwording van de gevaren van gespoten PURisolatie in de woonomgeving in de breedste zin des woords, daaronder begrepen het verstrekken van informatie rond de gevaren van gespoten PURisolatie in de woonomgeving aan belanghebbenden, het bevorderen van onafhankelijk onderzoek strekkende tot het adequaat in kaart brengen van de gevaren van gespoten PURisolatie en het ondersteunen van slachtoffers van gespoten PURisolatie in de breedste zin des woords.

De communicatie van de projectgroep met het Meldpunt kan als volgt geschetst worden:

- Consultatie ten aanzien van het onderzoeksvoorstel in 2015
- Presentatie van onderzoeksvoorstel
- Bezoek van de voorzitter en wetenschappelijk adviseur van het Meldpunt aan de projectgroep op het VUmc op 19.10.15
- Verwerking van de op- en aanmerkingen van het Meldpunt door de projectgroep in het conceptvoorstel voor de consensusbijeenkomst, toegestuurd op 02.02.16
- Verwerking van de op- en aanmerkingen op het conceptvoorstel in het basisdocument, toegestuurd op 08.04.16 en het achtergronddocument, toegestuurd op 11.04.16
- Verzoek om beide documenten te evalueren op fouten en onjuistheden.
- Participatie als toehoorder bij de 2^e consensusbijeenkomst op 23.06.16 op het ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam

4.3.2 *Kennisplatform Gespoten PUR schuim*

Het Kennisplatform geeft op haar website www.gespotenpurschuim.nl aan kennis en expertise te bundelen, bevordert onderzoek te bevorderen evenals, training en aangescherpte certificering rondom gespoten PURschuim. Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim heeft in het Actieplan voor een veilige toepassing van in kruipruimtes gespoten PUR-schuim de intentie uitgesproken te komen tot een landelijke registratie en uniforme klachtenafhandeling binnen een breed expertplatform.

De communicatie van de projectgroep met het Kennisplatform kan als volgt geschetst worden:

- Consultatie ten aanzien van het onderzoeksvoorstel in 2015
- Presentatie van onderzoeksvoorstel
- Bezoek van de communicatie adviseur van het Kennisplatform aan de projectgroep op het VUmc. Deze gaf aan dat sedert de jaren 80 ongeveer 100.000 woningen zijn geïsoleerd met PUR. Ieder jaar zijn ongeveer tussen de 100- en 500 werknemers betrokken bij isoleringswerkzaamheden met gespoten PUR, zij het in sterk wisselende samenstelling.
- Verwerking van de op- en aanmerkingen van het Kennisplatform door de projectgroep in het conceptvoorstel voor de consensusbijeenkomst, toegestuurd op 02.02.16
- Verwerking van de op- en aanmerkingen op het conceptvoorstel in het basisdocument, toegestuurd op 08.04.16 en het achtergronddocument, toegestuurd op 11.04.16
- Verzoek om beide documenten te evalueren op fouten en onjuistheden.
- Participatie als toehoorder bij de 2^e consensusbijeenkomst op 23.06.16 op het ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam

4.3.3 *ECEMed*

ECEMed geeft op haar website www.environmentalmedicine.nl aan een onafhankelijk expertise centrum te zijn voor onderzoek, behandeling en advies betreffende gezondheidseffecten van gevaarlijke stoffen in Ziekenhuis Rijnstate te Arnhem. Uniek voor ECEMed is naar eigen zeggen de gecombineerde aanpak binnen één centrum van het chemisch- en medisch onderzoek. In het centrum werken medisch specialisten samen met chemisch specialisten. Door de combinatie van chemische en medische expertise, geeft het centrum aan sneller en zekerder de vraag te kunnen oplossen of gezondheidsklachten worden veroorzaakt door gevaarlijke stoffen. Door het chemisch en medisch inzicht te combineren kan beter achterhaald worden door welke stoffen de klachten worden veroorzaakt en kan de behandeling hierop worden afgestemd. Mede door het inzicht op beide terreinen kunnen ook gerichte adviezen voor personen en bedrijven worden gegeven. Dit kunnen zowel preventieve maatregelen zijn als maatregelen voor het omgaan met gevaarlijke stoffen.

De communicatie van de projectgroep met ECEMed kan als volgt geschetst worden:

- Bezoek van de voorzitter en een lid van de projectgroep PUR Protocol aan ECEMed op 19.11.15. Besproken zijn met mevrouw Verschoor, chemicus en de heer Verschoor, internist het onderzoeksvoorstel, het standpunt van ECEMed zoals verwoord oa in de gepubliceerde artikelen (zie bijlage 4). Sedert 2007 ziet ECEMed patiënten met klachten die zij toeschrijven aan PUR.
- Namens de projectgroep werd ECEMed uitgenodigd voor de consensusbijeenkomst in februari 2016. De datum en het dagdeel, 05.02.16 's middags, werden in dezelfde bijeenkomst afgestemd op de agenda van het echtpaar Verschoor.
- Op 26.01.16 gaf ECEMed aan niet aanwezig te zijn op de consensusbijeenkomst vanwege een aantal redenen, oa vanwege het lidmaatschap van een onafhankelijke wetenschappelijke adviesraad, eveneens in verband met problematiek rond isocyanaten voor een ander ministerie. Een andere reden was naar mening van ECEMed dat in het gesprek met de projectgroepleden op 19.11.15 grote verschillen van visie bestonden zodat een consensus moeizaam leek.
- Verwerking van de op- en aanmerkingen van ECEMed door de projectgroep in het conceptvoorstel voor de consensusbijeenkomst, toegestuurd op 02.02.16
- Verwerking van de op- en aanmerkingen op het conceptvoorstel in het basisdocument, toegestuurd op 08.04.16 en het achtergronddocument, toegestuurd op 11.04.16
- Verzoek om beide documenten te evalueren op fouten en onjuistheden.
- Afgemeld voor de 2^e consensusbijeenkomst op 23.06.16 op het ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam

4.3.4 *IPA*

Het IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallsversicherung) te Bochum met als hoofd prof. dr. R. Merget en soortgelijke instituten in Hamburg en München. Tijdens het bezoek aan IPA gaf de hoogleraar aan voornamelijk werknemers te zien met klachten toegeschreven aan isocyanaten (met name Toluene Diisocyanaat), niet of nauwelijks huizenbezitters met deze klachten. Naar verluidt worden in Duitsland jaarlijks bij ongeveer 50-75 werknemers longprovocatietesten met isocyanaten uitgevoerd, waarvan gemiddeld 5 in Bochum.. In deze instituten wordt dit onderzoek voor deze doelgroep als niet-gevaarlijk beschouwd, uitgevoerd alleen echter als dit strikt noodzakelijk is. Wanneer specifiek IgE kan worden aangetoond in combinatie met geobjectiveerd astma en geobjectiveerde blootstelling acht men diagnose en causaliteit voldoende bewezen en wordt niet overgegaan tot provocatie. Soms blijkt echter nog andersoortige medische diagnostiek nodig te zijn om diagnostiek en causaliteit vast te stellen. Te noemen zijn bij een casus van EAA (extrinsieke alveolaire alveolitis)

longtomografie en bronchoalveolaire lavage.

4.3.5 *KU Leuven, afdeling Industriële Toxicologie en Arbeidsgeneeskunde, hoofd prof. dr. B. Nemery,*

Mutatis mutandis geldt het gestelde bij IPA ook voor het onderzoek dat hier verricht wordt. Indien strict noodzakelijk wordt long provocatie onderzoek uitgevoerd waarbij de werkelijke blootstelling zo goed als mogelijk gesimuleerd wordt, bijvoorbeeld met luchtmonsters van de “plaats des onheils”. Als controle wordt ook altijd getest met Xyleen als testagens. In 15 jaar werden ongeveer 100 maal provocatie onderzoek uitgevoerd, vooral bij autospuiters (MDI), weinig bij isoleerders en nooit bij “huisbewoners”. Het Fonds voor Beroepsziekten vraagt alleen provocatietesten aan wanneer overig onderzoek onvoldoende onderbouwing biedt voor het stellen van de medische diagnose en bepaling van de causaliteit. EEA door isocyanaten zou een zeldzaamheid zijn in vergelijking met astma. Naar zijn mening bevestigt het vinden van specifieke IgE tegen isocyanaten in serum de diagnose, maar sluit een negatieve uitkomst de diagnose niet uit. De ervaring leert dat piekflowmetingen weliswaar gewenst zijn maar de uitkomst vaak vals-negatief is door de dempende werking van medicatie en een slechte uitvoering (“nonchalance”). Ten aanzien van de veiligheid bij provocatietesten in zijn kliniek is hij van mening dat dit veel veiliger is dan het werken met isocyanaten op veel werkplekken. Hij acht het ook zeker niet onethisch om in een ziekenhuis provocatietesten uit te voeren op de juiste indicatie.

5. Epidemiologie

In zijn brief van 29.08.13 aan de Tweede Kamer geeft de Minister van Binnenlandse zaken over de aard en de omvang van gezondheidsklachten die toegegeschreven worden aan PUR het volgende aan:

“Een totaalbeeld van gezondheidsklachten ontbreekt derhalve; zo is niet bekend in hoeverre mensen met klachten die zich melden bij ziekenhuizen, waaronder het ECEMed (Stichting Expertise Centre Environmental Medicine) van ziekenhuis Rijnstate, zich ook bij de GGD melden. Daarom zal het Rijk overleg faciliteren tussen betrokken instanties om tot een landelijke registratie te komen. “

Tijdens het project is getracht een overzicht te krijgen van de aantallen melders, de kwaliteit van de meldingen, de status van de medische diagnostiek, de causaliteit, de blootstelling, het al dan niet persisteren van de intitiële klachten na blootstelling en de stand van zaken van rechtzaken en procedures van melders tegen isolatiefirma's (de teller van de breuk), afgezet tegen het aantal isoleerders betrokken bij isolatiewerk en het aantal bewoners dat potentieel werd blootgesteld (de noemer van de breuk):

- GGD:
Naar verluidt zijn sedert 2013 50 tot 75 meldingen binnengekomen bij de 25 GGDen in Nederland. Hiervan zijn 25 voorgelegd aan de Expertgroep PUR en is bij 5 melders een “diagnostische traject” uitgevoerd. Na 2014 zijn geen klachten meer bekend bij GGD en RIVM. De gegevens van de meldingen zijn opgeslagen in het RIVM systeem Osiris. Een eerste analyse leerde dat uit deze verslaglegging niet kan worden afgeleid wat de medische diagnoses waren, wat de relatie was met het aanbrengen van PUR, of de melders een procedure hebben aangespannen en wat de status hiervan is.
- ECEMed
Naar verluidt heeft men sedert 2007 ongeveer 100 huizen onderzocht van bewoners van wie het huis geïsoleerd werd met PUR, die daarna gezondheidsklachten ontwikkelden en zich melden bij ECEMed. Niet duidelijk is geworden wat de omvang en de aard van de klachten waren evenmin als de huidige status. In het artikel van ECEMed in Medisch contact in 2013 worden de klachten

beschreven van 11 personen uit 7 families waarvan het huis geïsoleerd was met PUR. Naast bewoners heeft ECEMed naar verluidt ook veel isoleerders onderzocht. In hetzelfde artikel wordt aangegeven dat 30 % van de werknemers die met isocyanaten werken klachten ondervinden van sensibilisatie door isocyanaten.

- **Meldpunt Purslachtoffers**
Naar verluidt zijn de gegevens van 150-200 personen opgenomen in de database van het meldpunt. Dit betreft bewoners, isoleerders (naar verluidt enkele tientallen) en mensen met klachten door producten waarin isocyanaten verwerkt is. Ook maakt het Meldpunt, evenals ECEMed nadrukkelijk gewag van ziekte en sterfte bij huisdieren als vogels, honden en vissen.
- **Kennisplatform gespoten PUR schuim:**
Naar verluidt zijn de laatste 35 jaar ongeveer 100.000 huizen geïsoleerd met gespoten PUR, implicerend dat ongeveer 200.000 bewoners zijn blootgesteld. In totaal hebben naar verluidt enkele tientallen bewoners een klacht ingediend, allen in de periode 2012-2014, niet tevoren en niet daarna. In die periode zijn ieder jaar tussen de 100 en 500 isoleerders in Nederland betrokken geweest bij dit type isolatie, zij het in telkens wisselende samenstelling. Anders dan in andere bedrijfstakken is de verblijfsduur niet lang. Er bestaat geen systematische registratie van werknemers met deze functie. Gegevens over het aantal isoleerders met klachten heeft de projectgroep van het Kennisplatform niet ontvangen.
- **Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.**
 - Evaluatie beroepsziektemeldingen door isocyanaten bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten 10.07.16
 - Tussen 2002 en 2016 hebben bedrijfsartsen 16 meldingen van beroepsziekten gedaan waar isocyanaten bij betrokken waren als oorzaak.
 - Bij 3 meldingen was sprake van werknemers betrokken bij het aanbrengen van PURschuim isolatie:
 - 2002: isoleerder met klachten van astma toegeschreven aan isocyanaten uit PUR schuim. Niet duidelijk is of het een nieuwe casus betrof van astma resp. een verergering van bestaand astma.
 - 2004: timmerman met klachten van astma toegeschreven aan isocyanaten uit PUR schuim. Niet duidelijk is of het een nieuwe casus betrof van astma resp. een verergering van bestaand astma.
 - 2012: gevelisoleerder met een "allergische reactie" op isocyanaten bij het aanbrengen van PUR schuim als isolatie. Niet duidelijk is wat de aard van de allergische reactie was.

Bovenstaande opsomming geeft aan dat ook al is een Diagnostisch Protocol beschikbaar voor onderzoek bij "oude" en nieuwe cases momenteel in Nederland alleen een registratiesysteem beschikbaar is voor werknemers met beroepsziekten door isocyanaten, namelijk het NCvB AMC. Voor bewoners ontbreken nog systemen om cases te monitoren, te registreren en te evalueren.

Bijlage I

Ontwikkeling van een *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten Versie 21.07.15

Aanleiding:

In de kamerbrief van de minister voor Wonen en Rijksdienst van 29 augustus 2013 als reactie op TNO-onderzoek gespoten PUR-schuim bij vloerisolatie, is vermeld dat het rijk een overleg zal faciliteren tussen betrokken instanties om te komen tot een landelijke registratie en uniforme afhandeling van klachten. Hierbij is het belangrijk om eenduidige diagnostiek te hanteren om inzicht te krijgen in de mate van zekerheid waarmee de klachten te relateren zijn aan het aanbrengen van ter plaatse samengestelde gespoten PUR-schuim als isolatiemateriaal. Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim heeft daarop in het Actieplan voor een veilige toepassing van in kruipruimtes gespoten PUR-schuim de intentie uitgesproken te komen tot een landelijke registratie en uniforme klachtenafhandeling binnen een breed expertplatform.

In relatie tot dat Actieplan en de ervaren sterk wisselende diagnostiek en adviezen van medici en chemici bij het duiden van de klachten entameert het Ministerie van Binnenlandse Zaken het belangenvrij opstellen van een protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten door het eventueel vrijkomen van isocyanaten en eventuele andere stoffen als gevolg van het op locatie aanbrengen van PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten. Dit protocol zou aan de volgende voorwaarden dienen te voldoen:

- Een protocollaire beschrijving van een zoveel mogelijk *evidence-based* diagnostiek met een zo breed mogelijk draagvlak onder de betreffende medische specialismen.
- In het gehele diagnostische protocol staan het mogelijke nut en risico's voor patiënten centraal; die geldt ook voor elk testonderdeel afzonderlijk.
- Het diagnostische protocol is primair gericht op medisch gebruik. Bij het formuleren is er aandacht voor de verwoording van de mate van causaliteit.
- Een uniforme afhandeling van klachten waarin stapsgewijs medische diagnostiek plaats vindt om vast te stellen of sprake is van gezondheidsklachten, toegeschreven aan gespoten PUR-schuim:
 - van voorbijgaande aard,
 - of resulterend in te objectiveren blijvende, medische aandoeningen.
- Per stap neemt de diagnostische zekerheid toe.
- Diagnostische stap 4 brengt met zich mee dat rekening wordt gehouden met mogelijke andere oorzaken of bijkomende factoren zoals aanleg (bijvoorbeeld voor astma), lifestyle (bijvoorbeeld roken), hobbymatige blootstelling, enz.
- Diagnostiek volgens een *state of the art* protocol waarbij de kosten in principe in aanmerking komt voor een vergoeding.
- Op basis van deze diagnoses de mogelijkheid te openen tot het landelijk kwantificeren van de frequentie van aan PUR te relateren gezondheidsklachten en medische afwijkingen, gediagnostiseerd volgens het te ontwikkelen protocol.
- Indirect het effect te toetsen van preventieve maatregelen zoals genomen door de PUR industrie, door registratie van de klachten en medische afwijkingen, gediagnostiseerd volgens het te ontwikkelen protocol, in de tijd.

Voorstel:

- Formeren projectgroep: zie hieronder bij participanten.
- Bestaande werkwijzen en richtlijnen verbijzonderen voor PUR-isolatie in woningen (zie bijlage sub-bijlage A).
- Te ontwikkelen protocollen met een screeningsstap en een diagnostische procedure:
 - Screeningslijst voor gezondheidsklachten door PUR bij bewoners, te gebruiken door de GGD en de huisarts

- o Screeningslijst voor gezondheidsklachten door PUR bij isoleerders, te gebruiken door de bedrijfsarts en de huisarts
- Protocol voor specialistische diagnostiek van gezondheidseffecten van PUR verwant aan het zes stappenplan van het NCvB (zie sub-bijlage B).
- De stappen in dit proces worden niet tevoren benoemd maar ontwikkeld in de loop van het proces en ze worden voorgelegd aan de leden van de klankbordgroep.
- Formeren klankbordgroep ter toetsing van het protocol bij de relevante medische, arbeidshygiënische en toxicologische specialisten en betrokken instituten op dit terrein in Nederland en enkele in België en Duitsland om draagvlak en waar mogelijk consensus te creëren (zie sub-bijlage C). De leden van de klankbordgroep hebben een adviserende rol. Zij worden in eerste instantie individueel benaderd. Voor de afronding van het project stelt de projectgroep aan hen de vraag of ze als groep een discussiebijeenkomst wensen.
- Voorbereiden van een traject van validering van het protocol.

Er worden internationaal vooraanstaande deskundigen geraadpleegd, maar binnen de beperkte ruimte van dit project wordt niet gestreefd naar het bereiken van internationale consensus. De feitelijke validering, de implementatie en evaluatie vallen niet binnen deze ontwikkelingsprocedure.

Participanten (projectgroep):

- ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc (ADC; “hoofdaannemer”), hoofd prof. dr. Rustemeyer, afdeling dermato-allergologie en arbeidsdermatologie.
- Polikliniek Mens en Arbeid (PMA) van het NCvB AMC), Arbeidsdermato-allergologie: drs. Jan Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde drs. Frans Duijm, milieuarzt, in samenwerking met andere GGD's.

Tijdspad:

- De doorlooptijd van het ontwikkelingstraject zal 6 maanden bedragen, met als startdatum 15.09.15 en beoogde opleverdatum 15.03.16

Prof. dr. T. Rustemeyer, dermato-allergoloog, VUmc Amsterdam

Drs. F. Duijm, milieu-arts GGD Groningen

Drs. J.G. Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialis, Polikliniek Mens en Arbeid NCvB, Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid AMC Amsterdam

Sub-Bijlage I A

Bestaande werkwijzen en richtlijnen

- Zes stappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) voor de diagnostiek van beroepsziekten
- Registratierichtlijnen NCvB
 - o Beroepscontactdermatosen
 - o Werkgerelateerd astma
 - o Toxische effecten op luchtwegen
- Europese information notices on occupational diseases: Isocyanates, nr. 104.03
- Richtlijnen Beroepsverenigingen
 - o Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB):
 - § Astma en COPD
 - § Preventie van contacteczeem
 - o Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
 - § Contacteczeem
 - o European Respiratory Society: work-related asthma
 - § Multidisciplinaire richtlijn astma: actuele knelpunten
 - o Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG: Standaarden)
 - § Astma bij kinderen
 - § Astma bij volwassenen
 - § Eczeem
- GGD-richtlijnen voor Medische Milieukunde gepubliceerd door het RIVM
- In peer-reviewed tijdschriften gepubliceerde wetenschappelijke artikelen gewogen naar kwaliteit

Sub-Bijlage I B

Relevante specialisten en instituten voor consensus

Te raadplegen

- Longen en arbeid:
 - o Nederland
 - Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL): dr. J. Rooyackers
 - Longziekten OLVG Amsterdam (dr. J. van der Zee)
 - NVAB
 - ECEMed ziekenhuis Rijnstaete: de heer en mevrouw Verschoor
 - Gezondheidsraad, bij monde van dr. T. Pal (formeel lid tot 01.01.14 maar met grote expertise).
 - o België
 - Longtoxicologie Leuven: prof. B. Nemery
 - o Duitsland
 - Arbeits- und Umweltmedizinische Poliklinik im IPA Bochum (hoofd prof. Merget). Naar verluidt veel ervaring met provocatie onderzoek, oa met isocyanaten. In Nederland beschikt naar verluidt geen enkel instituut over de hiervoor benodigde apparatuur.
- Huid en arbeid
 - o Nederland

- Arbeidsdermatologie RU Groningen: prof. P-J Coenraads
 - NVAB
 - o België
 - Arbeidsdermatologie Leuven: dr. A. Goossens
 - o Duitsland
 - Universiteit Osnabruck: prof. S-M John
- Blootstelling:
 - o IRAS: dr. R. Houba, arbeidshygiënist
- Effecten in bevolking(sgroepen):
 - o GGD's: leden van de PUR-expertgroep

Bijlage 2

Zes-stappenplan NCvB

www.beroepsziekten.nl

Stap 1. Vaststellen van de aandoening/ziekte: de diagnose

Allereerst moet de ziekte worden geobjectiveerd; door eigen onderzoek en door het opvragen van gegevens en overleg met de huisarts of specialist moet inzicht in de preciese aard en . beloop van de aandoening worden verkregen

Stap 2. Vaststellen van de relatie met arbeid (of milieuomstandigheid)

Vervolgens dient te worden nagegaan welke relatie mogelijk is tussen de ziekte en het werk (of milieuomstandigheid). Interpretatie van de resultaten van epidemiologisch onderzoek speelt hierbij een belangrijke rol.

Stap 3. Vaststellen van de blootstelling

Door een systematische chronologische arbeidsanamnese, afgenomen door iemand die goed op de hoogte is van de arbeids (of milieu)omstandigheden , nu en in het verleden, kan een . inschatting van de blootstelling worden verkregen. Van belang is de relatie tussen de gezondheidsklachten en de blootstelling in de tijd: verdwijnen klachten na beëindiging van de blootstelling ? Verergeren klachten in de loop van de werkweek? Zijn de klachten ontstaan in aansluiting op veranderingen in het het werk (of milieu)? Klopt de latentietijd met datgene wat hierover bekend is ? Soms is het nodig onderzoek op de werkplek te laten uitvoeren of de oude werksituatie te reconstrueren in samenwerking met een specialist op het terrein van de arbeidsomstandigheden zoals een arbeidshygiënist. In andere gevallen is het mogelijk en wenselijk om de ziekteverschijnselen te provoceren zoals bij de diagnostiek van astma, beroepshuidaandoeningen en in andere gevallen van het bewegingsapparaat.

Stap 4. Zijn er andere verklaringen mogelijk

Zowel wat betreft de diagnose als wat de blootstelling betreft. Er moet dus een differentiaaldiagnose worden opgesteld van andere oorzaken dan werk (of milieuomstandigheid).

Stap 5. Conclusie en rapportage

Wegens de multicausaliteit die meestal bij beroepsziekten bestaat wordt de conclusie geformuleerd in termen als waarschijnlijk, mogelijk en onwaarschijnlijk. Centraal staat de vraag of met het wegnemen van de oorzaak in werk dit ziektegeval zou zijn voorkomen (conditio sine qua non).

Stap 6. Preventieve maatregelen en interventies inzetten en evalueren

Signaleren is de 1e opstap voor preventie van beroepsziekten: niet alleen voor de individuele werknemer (of bewoner), maar juist ook voor de "blootgestelden".

Bronnen:

- www.beroepsziekten.nl
- G. van der Laan. In: W.H. van Boom & M.J. Borgers (red). De rekenende rechter, Den Haag; . BJu 2004

Bijlage 3

Literatuurstudie aangevuld met literatuur van experts en belangenvertegenwoordigers

Gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR

VUmc Amsterdam, 17.06.16

H.R.L. Verhagen, arts onderzoeker

T. Rustemeyer, hoogleraar Dermato-Allergologie
en ArbeidsDermatologie VUmc

T. Pal, bedrijfsarts / klinisch arbeidsgeneeskundige

J.G.Bakker, beroepsziektespecialist / klinisch arbeidsgeneeskundige

Inhoudsopgave

Samenvatting	18	
Conclusie		
1	Inleiding	20
2	Methode	23
	2.1 Pubmed en Embase	
	2.2 Literatuur van Experts en belangenvertegenwoordigers	24
3	Resultaten	25
	3.1 Klinische verschijnselen	
	3.2 Limietwaarden	29
	3.3 Gevoeligheid	30
	3.4 Immunologie	32
	3.5 Diagnostiek	33
4	Bespreking	35
5	Conclusies	37
	Bijlage 1 literatuurstudie. Ziektebeelden door isocyanaten	39
	Bijlage 2 literatuurstudie. Literatuur uit Pubmed en Embase	40
	Bijlage 3 literatuurstudie. Literatuur Experts en belangenvertegenwoordigers	43

Samenvatting

Het is bekend dat blootstelling aan isocyanaten, gebruikt in polyurethaan schuim als isolatiemateriaal voor in woningen, gezondheidsklachten kunnen geven. Toch wordt polyurethaan schuim grootschalig gebruikt in Nederland. Het is nog niet duidelijk wat de maximale blootstelling mag zijn om klachten te voorkomen. Ook is er geen goede diagnostische benadering beschikbaar voor mensen met deze klachten. Dit review geeft een overzicht van de recente evidence-based literatuur op het gebied van de bijwerkingen door het in contact komen met polyurethaan schuim gebruikt als isolatie in woningen. De bijwerkingen worden bekeken bij zowel bewoners van de huizen als bij installateurs van het schuim. Er is hiervoor literatuuronderzoek uitgevoerd met behulp van Pubmed en Embase. Hieruit zijn 40 artikelen geselecteerd. Met behulp van deze artikelen wordt er een antwoord gegeven op de hoofdvraag en deelvragen. Resultaat: allergisch astma is de meest voorkomende klacht uitgelokt door isocyanaten. Er is nog geen goede methode beschikbaar om blootstelling aan zeer lage concentraties van isocyanaten te meten. Dit staat het bepalen van de juiste limietwaarde van blootstelling in de weg. Onderzoek heeft verband aangetoond tussen verschillende 'single nucleotid polymorfism's en het hebben van isocyanaat astma. Het is van groot belang dat het immunologisch mechanisme beter wordt begrepen. Daarmee zou ook de juiste diagnostische benadering beter en sneller tot ontwikkeling kunnen worden gebracht.

Conclusie

Hoewel er veel is geschreven over isocyanaten en zijn bijwerkingen, zijn er weinig artikelen te vinden die specifiek gaan over PUR-schuim gebruikt als isolatie in woningen en de bijwerkingen daarvan op installateurs en bewoners. Uitzonderingen vormen de artikelen van Tsuang et al (2012) en Verschoor et al (2013 en 2014) waarin casuïstiek van bewoners wordt beschreven. Degenen die deze klachten hebben zouden kunnen worden geregistreerd, zodat hierover meer in kaart kan worden gebracht. Allergisch astma is de meest voorkomende klacht uitgelokt door isocyanaten. Daarnaast worden ook in mindere mate eczemateuze klachten gezien en klachten van de slijmvliezen. Er is onderzoek gaande naar de beste methode om blootstelling met lage concentraties toch vast te kunnen stellen. Deze methoden zijn nu nog niet beschikbaar. Onderzoek heeft verbanden aangetoond tussen verschillende SNP's en isocyanaat astma. Dit geeft aan dat sommige mensen minder blootstelling nodig hebben om te sensibiliseren en klachten te ondervinden. Dit zou moeten worden meegenomen in het onderzoek naar het vinden van de juiste limietwaarden. Ook zou dit invloed hebben op de diagnostiek: bij een verdachte klacht bij gevoelige personen zou eerder aan de diagnose moeten worden gedacht. Er is op dit moment niet op grote schaal een specifieke en sensitieve test beschikbaar voor huisartsen en bedrijfsartsen om de diagnose mee te kunnen stellen. Als het immunologisch mechanisme beter zou worden begrepen zou deze test makkelijker tot ontwikkeling kunnen komen. Er is veel discussie over of de reactie in het lichaam op blootstelling aan isocyanaten IgE afhankelijk of onafhankelijk is. Meer inzicht hierin zou ontstaan als de onderzoeken op elkaar afgestemd worden uitgevoerd, zodat de resultaten elkaar onderling kunnen worden vergeleken. Daarbij zou een grote onderzoeksgroep met een lange follow-up het meeste informatie verschaffen. Om de diagnose te stellen is op dit moment de specifieke inhalatie provocatie de gouden standaard.

Met betrekking tot de diagnostische benadering met betrekking tot isocyanaat astma kunnen een aantal aanbevelingen worden gedaan. Eerst zou klinisch de diagnose astma moeten worden

bevestigd. Daarna zou de aard van de blootstelling moeten worden achterhaald: hoe groot wordt de blootstelling aan isocyanaten geschat, en zou er ook nog blootstelling aan andere chemische stoffen kunnen zijn? Als de diagnose isocyanaat astma waarschijnlijk wordt geacht, is een optie om de aanwezigheid van specifieke IgE/IgG antistoffen te bepalen. De aanwezigheid van IgE antistoffen zou het vermoeden van isocyanaat astma versterken, hoewel dit een lage sensitiviteit heeft (21% tot 55%) (24). De aanwezigheid van IgG antistoffen kunnen blootstelling aan isocyanaten bevestigen. Daarnaast zou provocatie van de klachten op de werkplek of woning kunnen worden onderzocht, vergeleken met een periode van eliminatie: de patiënt vermijdt de plaats van blootstelling. Als dit onderzoek het vermoeden van isocyanaat gerelateerde klachten verergerd, zou dit kunnen worden bevestigd door middel van specifieke inhalatie provocatie. Een andere diagnostische optie is het meten van de FEV1 tijdens een periode van blootstelling van minstens vier weken. Deze test heeft een sensitiviteit van 64% en een specificiteit van 77%. Als bijlage een eerste opzet voor de vragenlijst die gebruikt zou kunnen worden als screening bij PUR-klachten. Deze vragenlijst is door de GGD opgesteld in 2013.

1 Inleiding

Spray Polyurethaan Foam (SPF) wordt gebruikt voor isolatie in muren, dak en vloer. Nuon Isolatie BV is gespecialiseerd in het installeren van SPF en past dit op grote schaal toe in Nederland. PUR schuim is de afkorting voor Polyurethaan schuim, het schuim dat ontstaat na het uitharden van aangebrachte SPF. Bewoners van huizen waarin SPF is geplaatst door Nuon hebben gezondheidsklachten gemeld, die volgens hen het gevolg waren van de SPF in hun woning. Naar aanleiding van de klachten heeft Nuon in 2013 aan TNO gevraagd om onderzoek uit te voeren naar SPF in deze situatie. Hierbij heeft TNO gekeken naar de concentratie van stoffen die mogelijk zijn vrijgekomen tijdens het isolatieproces van SPF of nadat de SPF was aangebracht in de woningen van de bewoners. Vervolgens hebben zij de mogelijke gezondheidsrisico's van blootstelling aan deze concentraties beoordeeld. Om deze risico inventarisatie te begrijpen is het van belang te weten hoe SPF wordt gemaakt. Op deze manier wordt duidelijk welke stoffen klachten zouden kunnen veroorzaken.

SPF wordt gevormd na het mengen van isocyanaten en polyol. Mengen gebeurt bij verwarming tot 40 – 60 graden. Via een spuitpistool wordt het opgespoten tegen de onderkant van vloeren als isolatie. Vervolgens vindt polymerisatie plaats, waardoor Polyurethaan (PUR) ontstaat. Voor versnelling van de polymerisatie worden katalysatoren toegevoegd. Tijdens polymerisatie worden daarnaast nog blaasmiddelen toegevoegd.

Gespoten PUR schuim is gebaseerd op MDI (methylene diphenyl diisocynaat). In de literatuurstudie is er voor gekozen om breder te kijken dan alleen naar MDI.

Polyisocyanaten worden gekenmerkt doordat er meer dan een NCO-groep aanwezig is. In de groep bestaan verschillende varianten, zoals toluen diisocynaat (TDI), methyleen diphenyl diisocynaat (MDI), hexamethyleen diisocynaat (HDI), naphthalene diisocynaat (NDI) en isophorone diisocynaat (IPDI).

TDI is een intermediair in de productie van flexibel PUR schuim en oppervlakcoatings. Het zijn kleurloze vloeistoffen of kristallen met een kenmerkende, scherp prikkelende, zoute, fruitige geur. MDI wordt vooral gebruikt voor het produceren van hard polyurethaan schuim. De voornaamste toepassing van HDI is in spuit-verf van polyurethanen. IPDI genereert polyurethanen met hoge stabiliteit, wordt gebruikt in lakken en verf.

MDI heeft verschillende degradatieproducten die vrijkomen tijdens de verwarming: methyl isocynaat, isocyaanzuur, ethyl isocynaat, propyl isocynaat, fenyl isocynaat.

Katalysatoren zijn: 2-dimethylaminoethanol, benzyldimethylamine, cyclohexyldimethylamine, 2,2-iminodiethanol

Blaasmiddelen: 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan en 1,1,1,3,3-pentafluorbutaan

In wetenschappelijk literatuur is beschreven dat SPF gezondheidsklachten kan geven. Er zijn voor isocyanaten (een belangrijke component van SPF) voor Nederland geen gezondheidkundige limietwaarden bekend. Voor alle isocyanaten (uitgedrukt als NCO), zijn internationaal wel limietwaarden bekend voor de arbeidsplek. Deze staan omschreven in het TNO rapport:

	Limit value - Eight hours		Limit value - Short term	
	ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³
Australia		0,02		0,07
Switzerland	0,005	0,02	0,005	0,02
United Kingdom		0,02		0,07

Bron: TNO 2013 R11049 Eindrapport

TNO heeft bij 14 woningen metingen verricht naar de concentratie van verschillende stoffen in de lucht, weergegeven in onderstaande tabel:

Tabel 2: maximale concentraties gemeten in de woningen

omschrijving	Maximaal gemeten waarden in de kruipruimte (µg/m ³)	Maximaal gemeten waarden in de woonkamer (µg/m ³)	Ratio maximaal gemeten waarden w:k ¹	Gemiddelde ratio w:k per woning ²
Isocyaanzuur	0,223	0,316	1,4	2,2
Methyl isocyaanaat (MIC)	0,024	0,024	1	1,7
Ethyl isocyaanaat (EIC)	0,005	0,005	1	1,1
Propyl isocyaanaat (PIC)	0,019	0,019	1	1,0
Fenyl isocyaanaat (PHI)	0,003	0,003	1	1,0
Difenylmethaandiisocyaanaat (MDI)	0,0006	0,0031	- ³	- ³
1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropaan	565	84	0,15	0,16
1,1,1,3,3-pentafluorbutaan	13600	931	0,07	0,14
Benzyldimethylamine	3,3	0,64	0,2	0,83
N, N-Dimethylcyclohexylamine	1,3	0,34	0,3	0,42
2-Dimethylaminoethanol	5,1	0,47	0,09	0,14
2,2'-Iminodiethanol	<	<	-	-

¹: ratio max. conc. in de woonkamer / max. conc. in kruipruimte

²: gemiddelde van de individuele ratio's tussen gemeten concentraties in de woonkamer/kruipruimte

³: in 1 woning gemeten in de woonkamer, in een andere woning in de kruipruimte, en in 1 woning zowel in de kruipruimte als woonkamer gemeten (voor deze woning ratio w:k = 7,8)

Bron: TNO 2013 R11049 Eindrapport

Uit het onderzoek van het TNO blijkt dat de concentraties van Nuon onder de limietwaarde blijven. Deze metingen zijn alleen een stuk later dan het aanbrengen van het SPF uitgevoerd, waardoor de concentraties zouden kunnen zijn gedaald. Daarbij bevinden de gemeten waarden van concentraties isocyanaten in de woningen zich mogelijk wel in het gebied waarin gevoelige personen klachten zouden kunnen krijgen. Het is daardoor op basis van deze meetgegevens niet mogelijk om een conclusie te trekken over de mogelijkheid dat personen die aanwezig zijn geweest in de woningen tijdens of vlak na het aanbrengen van het PUR-schuim, gesensibiliseerd zijn geraakt. De bekende internationale limietwaarden omvatten niet de waarden waar onder moet worden gebleven om sensibilisatie te voorkomen. Deze zijn niet bekend. Ook niet de waarden om bij eenmaal gesensibiliseerde personen, klachten te voorkomen.

Op grond van deze punten verzoeken het Ministerie van Binnenlandse Zaken en het Kennisplatform gespoten PUR-schuim tot het opstellen van een voorstel voor een protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten door het eventueel vrijkomen van isocyanaten en eventuele andere stoffen als gevolg van het op locatie aanbrengen van PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en isoleerders. De intentie is om te komen tot een landelijke registratie en uniforme klachtenafhandeling binnen een breed expertplatform.

Er bestaat op dit moment een sterk wisselende diagnostiek en adviezen van medici en chemici met betrekking tot het duiden van de klachten. Het is van belang een overzicht te verkrijgen van evidence based literatuur over de gezondheidsklachten ontstaan tijdens of na het aanbrengen van SPF, die mogelijk zijn veroorzaakt door SPF of hieruit vrijgekomen stoffen bij bewoners en isoleerders. Zo kan worden gepoogd de kennis aan te vullen waar nodig. Dit review zal bijdragen aan de ontwikkeling van een protocol voor de diagnostiek.

Hoofdvraag:

Wat zijn de meeste recente conclusies die worden getrokken uit de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de klachten die kunnen worden veroorzaakt door het vrijkomen van isocyanaten en eventuele andere stoffen als gevolg van het op locatie aanbrengen van PUR bij bewoners en isoleerders?

Deelvragen:

- Welke klinische verschijnselen worden beschreven?
- Wat is er bekend over de limietwaarden bedoeld om
 - o het ontwikkelen van een allergie te voorkomen
 - o klachten te voorkomen bij gesensibiliseerde personen
- De limietwaarden zou ook afhankelijk kunnen zijn van de gevoeligheid van een gesensibiliseerd persoon, wat is hierover bekend?
- Wat is er bekend over het immunologisch mechanisme bij de ontwikkeling van overgevoeligheid voor isocyanaten?
- Hoe zou het diagnostisch proces het beste kunnen plaatsvinden?

Gevoeligheid gaat in dit geval over personen die reageren met een immunologische reactie of een door genetische factoren bepaalde verhoogde gevoeligheid hebben voor het ontwikkelen van gezondheidsklachten na isocyanaat blootstelling. Gevoeligheid waarover wordt gesproken zonder dat er immunologische reactie plaatsvindt en te maken zou kunnen hebben met mechanismen die

ter verklaring van het optreden van SOLK worden aangevoerd, wordt hierin niet behandeld. De vraag naar de rol van geurprikkelers bij het ontstaan van de klachten na het aanbrengen van PUR wordt om dezelfde reden ook niet in dit verslag meegenomen.

Nuttige informatie voor isolatiefirma's en huizenbewoners is ook te vinden op de website van de EPA, de US Environment Protection Agency.

2 Methode

2.1. Pubmed en Embase

TNO heeft literatuuronderzoek gedaan naar het toxiciteitsprofiel van de verschillende producten die worden gebruikt bij het productieproces van SPF/PUR. Hieruit kwam naar voren dat er veel wordt geschreven over de klachten die lijken te ontstaan ten gevolge van isocyanaten. Blaasmiddelen en de katalysatoren lijken hier niet toe in staat, ook niet bij blootstelling in lage concentraties in een langere tijdsperiode. Zij zullen daarom niet verder worden behandeld in het literatuuronderzoek. Er is gebruik gemaakt van de databases Pubmed en Embase om tot een evidence based overzicht te komen van de literatuur. De volgende termen zijn gebruikt in Pubmed:

1. adverse effects

"adverse effects" [Subheading] OR "toxicity" [Subheading] OR "poisoning" [subheading] OR ((adverse[tiab] OR health[tiab] OR side[tiab] OR injurious[tiab] OR undesirable[tiab]) AND (effect[tiab] OR events[tiab])) OR poisoning*[tiab] OR toxic*[tiab] OR poisonous*[tiab] OR ((adverse[ot] OR health[ot] OR side[ot] OR injurious[ot] OR undesirable[ot]) AND (effect[ot] OR events[ot])) OR poisoning*[ot] OR toxic*[ot] OR poisonous*[ot]

2. polyurethanen/isocyanaten

"Polyurethanes"[Mesh] OR "Isocyanates"[Mesh:NoExp] OR "Toluene 2,4-Diisocyanate"[Mesh] OR "methylene bis(4-cyclohexylisocyanate)"[Supplementary Concept] OR polyurethane*[tiab] OR isocyanat*[tiab] OR ostamer*[tiab] OR pellethane*[tiab] OR polyisocyanat*[tiab] OR spandex[tiab] OR spandices[tiab] OR pur[tiab] OR diisocyanat*[tiab] OR toluenediisocyanat*[tiab] OR diisocyanatotoluene[tiab] OR methylene bis*[tiab] OR HMDI cpd[tiab] OR hylene W[tiab] OR dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate[tiab] OR polyurethane*[ot] OR isocyanate*[ot] OR ostamer*[ot] OR pellethane*[ot] OR polyisocyanate*[ot] OR spandex[ot] OR spandices[ot] OR pur[ot] OR diisocyanat*[ot] OR toluenediisocyanate[ot] OR methylene bis*[ot] OR HMDI cpd[ot] OR hylene W[ot] OR dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate[ot]

Dit levert in 3752 treffers op. De volgende termen zijn gebruikt voor Embase:

1. adverse effects

'adverse drug reaction'/exp OR 'toxicity and intoxication'/exp OR (adverse:ab,ti OR health:ab,ti OR side:ab,ti OR injurious:ab,ti OR undesirable:ab,ti AND (effect:ab,ti OR events:ab,ti)) OR poisoning*:ab,ti OR toxic*:ab,ti OR poisonous*:ab,ti

2. polyurethanen/isocyanaten

'polyurethan'/exp OR 'isocyanic acid derivative'/exp OR polyurethane*:ab,ti OR isocyanat*:ab,ti OR ostamer*:ab,ti OR pellethane*:ab,ti OR polyisocyanat*:ab,ti OR spandex:ab,ti OR spandices:ab,ti OR pur:ab,ti OR diisocyanat*:ab,ti OR toluenediisocyanat*:ab,ti OR diisocyanatotoluene:ab,ti OR 'methylene bis':ab,ti OR 'hmdi cpd':ab,ti OR 'hylene w':ab,ti OR (dicyclohexylmethane:ab,ti AND diisocyanate*:ab,ti)

Dit levert 2050 treffers op. Met behulp van Endnote zijn de studies ontdebeld. Dan blijven er in totaal 4893 artikelen over, waarvan 1215 uit Embase. Deze artikelen zijn vervolgens door twee onafhankelijke onderzoekers getoetst (titel + abstract) op geschiktheid voor includering.

Inclusie criteria: artikelen met informatie over

- toxiciteit van isocyanaten
- klinische verschijnselen door blootstelling aan deze stoffen
- beschrijving van het diagnostisch proces
- studies die inzicht pogen te krijgen in de dosis-respons relatie
- humane of dierexperimentele studies die het immunologisch mechanisme of limietwaarden onderzoeken

Exclusie criteria:

De opdracht is om een 'state of the art' overzicht te geven, en niet een historisch overzicht. Door het grote aantal artikelen zijn daarom de artikelen geëxcludeerd verschenen voor het jaar tweeduizend, tenzij hier veelvuldig naar wordt verwezen in andere geselecteerde artikelen, en daarom van groot belang zijn.

Uit Pubmed zijn 38 artikelen geselecteerd, uit Embase 5 artikelen. In totaal komt dit uit op 43 artikelen.

Toegevoegd is het artikel van Baur (1995), geciteerd door Nakashima (10) vanwege de case reports uit Westerse landen juist door MDI. Dit brengt het totaal op 44 artikelen.

2.2 Literatuur experts en belangenvertegenwoordigers

Paralel aan de literatuurstudie zijn de experts en belangenvertegenwoordigers zoals voorgesteld in het onderzoeksvoorstel geconsulteerd. Literatuur die zij relevant hebben geacht staan vermeld in bijlage 4 van de literatuurstudie, in de separate basisdocumenten / flowcharts voor Bewoners en Isoleerders en deels in het Commentaardocument.

Nuttig voor isolatiefirma's en bewoners zijn de publicaties op de website van de EPA (Environmental Protection Agency in de Verenigde Staten):

<https://www.epa.gov/saferchoice/spray-polyurethane-foam-spf-insulation-and-how-use-it-more-safely>

3 Resultaten

De artikelen kunnen worden verdeeld onder de deelvragen:

- Welke klinische verschijnselen worden beschreven?
- Wat is er bekend over de limietwaarden bedoeld om
 - o het ontwikkelen van een allergie te voorkomen
 - o klachten te voorkomen bij gesensibiliseerde personen
- De limietwaarde zou ook afhankelijk kunnen zijn van de gevoeligheid van een gesensibiliseerd persoon, wat is hierover bekend?
- Wat is er bekend over het immunologisch mechanisme bij de ontwikkeling van overgevoeligheid voor isocyanaten?
- Hoe zou het diagnostisch proces het beste kunnen plaatsvinden?

Teneinde duidelijker te maken over welk isocyanaat geciteerd wordt is **MDI in groen** weergegeven en **andere isocyanaten in rood**.

3.1 Klinische verschijnselen

Jan et al. (1) beschrijven in een case-report dyspnoe klachten bij kinderen die eenmalig aërogeen zijn blootgesteld aan hoge concentraties **MDI**. Het MDI was afkomstig van een mix met xyleen, gebruikt voor het fabriceren van het oppervlak van een atletiekbaan. Dit gebeurde naast het gebouw waar de studenten zich bevonden. 203 Studenten rapporteerden klachten zoals duizeligheid, misselijkheid, pijn in de keel en dyspnoe ontstaan tijdens het aanbrengen van de stof. Hiervan zijn 173 studenten naar de spoedeisendehulp verwezen. Bij 10,8% hiervan stond astma in de voorgeschiedenis, sterk correlerend met de dyspnoe klachten. Bij 16,2% werden bronchodilatoren toegepast. In een simulatie bleek de gebruikte stof een concentratie van 870 ppm w/w te bevatten. In de studie wordt geconcludeerd dat er een verband is tussen hoge concentraties **MDI** en het ontstaan van acute astma-achtige symptomen bij kinderen.

Suojalehto et al.(2) beschrijven in een case-report twee casus waarbij de patiënten **MDI** geïnduceerde astma krijgen ten gevolge van werk waarbij zij gips aanleggen. Dit gips bevatte tot 25% **MDI**. De eerste patiënt werkte vanaf 1989 op de eerste hulp waarbij zij enkele dagen per week gipsverbanden aanlegde. Astma werd gediagnosticeerd in 1999. **MDI**-geïnduceerde astma werd bevestigd met behulp van placebo gecontroleerde specifieke inhalatie provocatie (SIC), zij stopte daarom met het werk. Drie jaar daarna heeft zij geen ernstige dyspnoe aanvallen meer, maar zij gebruikt nog steeds medicatie.

De tweede patiënt betreft een vijfendertigjarige mannelijke verpleegkundige die met regelmaat orthopedische gipsverbanden heeft verwijderd. Negen jaar na de eerste werkdag werd astma gediagnosticeerd. De priktest en specifieke IgE test waren negatief. Bij de SIC voor **MDI** daalde de FEV1 van 4,2 l naar 2,5 l in een uur. De diagnose werkgerelateerde astma werd hierop gebaseerd. Twee jaar na het stoppen met het werk zijn de symptomen verbeterd, maar hij heeft nog steeds dagelijks medicatie nodig.

De concentratie **MDI** werd voor het onderzoek tijdens de provocatie en tijdens het werk in twee vergelijkbare ziekenhuizen gemeten. De concentraties **MDI** blijven daar onder de limietwaarde. Zij

gebruikten als limietwaarde de 'Finnish occupational exposure limit (OEL)' van 35 mg/m³ voor isocyanate (NCO) groepen, die overeen komt met de Europese OELs. Hieruit concluderen zij dat ook expositie aan lage concentraties via de lucht aan MDI tijdens het werken met gips astmatische reacties kan veroorzaken.

Littorin et al. (3) onderzoeken in een historisch cohort het verband tussen toluene diisocyanate (TDI) en het voorkomen van oogklachten en luchtwegklachten. 136 werknemers worden geïncludeerd die tijdens het werk aan TDI zijn blootgesteld, 118 werknemers zonder blootstelling. Bij beide groepen is gekeken of klachten van de ogen, neus en luchtweg zijn opgetreden in de laatste twaalf maanden. De blootstelling is gemeten in de lucht en met biomarkers voor expositie in plasma en urine. De blootstelling in de lucht en bij blootgestelde participanten was lager dan 1 ppb. Uit het onderzoek komt naar voren dat er een significant verband bestaat tussen blootstelling aan lage concentraties TDI en oogklachten. Bij de andere klachten is het verband niet significant.

In een prospectief cohort onderzoek van Bodner et al. (4) wordt onderzocht of TDI blootstelling bij werknemers in een chemische bedrijf correleert met een versnelde achteruitgang van de longfunctie. De metingen vonden plaats tussen 1971 en 1997 en de blootstelling duurde minstens drie maanden. Werknemers van hetzelfde bedrijf die werkten met hydrocarbons in plaats van TDI werden als controlegroep gebruikt. In de werkperiode zijn vragenlijsten bijgehouden, spirometrie verricht en metingen verricht voor de concentratie van TDI in de lucht. Gemiddelde blootstelling aan TDI was 2,3 ppb. De gemiddelde jaarlijkse achteruitgang van de FEV1 was dertig milliliter per jaar. Zij concluderen dat de blootstelling niet zorgt voor een sneller verval van de longfunctie dan zou worden veroorzaakt door natuurlijke veroudering.

In een cross-sectionele studie van Pronk et al. (5) wordt de relatie tussen sensibilisatie en respiratoire symptomen onderzocht bij arbeidsgerelateerde HDI blootstelling. Hiervoor zijn 581 werknemers uit de spuit-verf industrie geïncludeerd. De blootstelling werd geschat op basis van de aard en duur van de taken die tijdens het werk worden uitgevoerd. Specifiek IgE en IgG werd gemeten in het serum met behulp van de ImmunoCAP assay en de enzym immunoassay. Hieruit bleek dat respiratoire symptomen meer aanwezig waren bij de blootgestelde werknemers in vergelijking met niet blootgestelde werknemers. De associatie gold niet voor COPD-achtige symptomen. Volgens de onderzoekers geeft dit aan dat die symptomen eventueel het gevolg waren van andere respiratoire condities. De prevalentie sensibilisatie voor specifieke IgE bleek laag. De prevalentie van specifiek IgG bleek sterk geassocieerd met de gemeten hoeveelheid blootstelling aan HDI.

Bose et al. (6) onderzoeken in de een cross-sectionele studie de huidige effecten op de longfunctie van slachtoffers van de Bophal ramp. Zij zoeken hierin naar het verband tussen blootstelling aan MIC (methyl isocyanaat) in het verleden met de aanwezigheid van COPD in het heden met behulp van ISSR-PCR. Blootstelling aan MIC is bepaald aan de hand van de afstand van de woningen tot de plantage. COPD blijkt in het grootste aantal van de gevallen te wijden te zijn aan andere oorzaken, zoals roken of leeftijd.

Feron et al. (7) presenteert een overzicht van chronische pulmonaire effecten van blootstelling aan MDI door middel van de resultaten van twee dierstudies te combineren in een review. De materialen en opzet van de studies worden hierin vergeleken en de longlaesies worden beoordeeld door een onafhankelijke patholoog. Op deze manier wordt een dosis-respons curve ontwikkeld. Pulmonaire

effecten blijken grotendeels te bestaan uit bronchio-alveolaire adenoma's, hyperplasie en interstitiële fibrose.

Shadnia et al. (8) beschrijven een case-report, waarin een zestien jarige man na TDI-blootstelling een ileus ontwikkelde. De hoogte van de blootstelling is niet beschreven. Hij werkte sinds achttien maanden in een fabriek die sponzen produceert en presenteerde zich met klachten van misselijkheid, vomitus, koorts, rillingen en pijn umbilicaal. Zes dagen ervoor was hij twee uur lang aan TDI blootgesteld en had sindsdien deze klachten. In zijn voorgeschiedenis stond lymfoom (onbekend van welke oorsprong) en abdominale chirurgie in verband met een lymfoom in de maag. Patiënt werd geopereerd en onderging een darmspoeling. Zes dagen later werd de patiënt ontslagen zonder complicaties. Met deze casus brengen de auteurs intestinale obstructie onder de aandacht als mogelijk gevolg van TDI blootstelling.

Bieler et al. (9) beschrijven in een case-report een patiënte die extrinsieke allergische alveolitis (EAA) krijgt na 6 uur lang werken met HDI. Zij komt hiermee in contact doordat zij tijdens haar werk verf controleert. HDI concentraties lopen in het werk op tot 4,25 ppb. Zij ontwikkelde tijdens het werk in korte tijd ernstige dyspnoe. Radiologische bevindingen, plakproeven, en biopsie van de huid bevestigde de diagnose, en gaven aanwijzingen absorptie van HDI via de huid zou kunnen hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van EAA.

Het review van Nakashima et al. (10) beschrijven 23 case-reports uit 1982-1998 die in Japan zijn verschenen over EAA die zijn veroorzaakt door isocyanaten. Dit betreft in Japan met name TDI, in dat land het meest gebruikte isocyanaat destijds en in mindere mate HDI en MDI. Dit laatste isocyanaat is de belangrijkste oorzaak in de Westerse landen van gezondheidsklachten. Reden is dat aldaar juist MDI gekozen is voor PUR schuim vanwege de lagere vluchtigheid ten opzichte van TDI en de zwakke allergene eigenschappen (Baur, 43). Zij proberen zo de gevonden informatie overzichtelijk te maken. IgE kan niet worden gedetecteerd op een casus na. Type III en type IV allergie lijken een rol te spelen in de pathogenese. De prognose is na behandeling in de meeste gevallen goed.

Schreiber et al. (11) beschrijven een case-report verschenen in 2008 over EAA, ontstaan na blootstelling aan lage concentraties van isocyanaten. Deze 53-jarige vrouw werkte in een auto garage sinds 1 jaar en ontwikkelde in 2 jaar klachten, waarna de diagnose werd gesteld. Tijdens het werk bleek de concentratie HDI en MDI respectievelijk 3 en 2 $\mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$ te zijn.

Een historische cohort studie van Cassidy et al. (12) kijkt tot 19 jaar terug (1988 tot 2007) naar de longfunctie van werknemers uit twee werkplaatsen die daar zijn blootgesteld aan HDI. De controlegroep werd geselecteerd op leeftijd, geslacht, ras en rookstatus. De geobserveerde personen werkten minstens 3 jaar op een van de werkplaatsen. Ieder beantwoordden een vragenlijst over hun medische voorgeschiedenis en ondergingen longfunctietesten waarin FEV-1 en FVC werden gemeten. De blootstelling aan HDI was voor het grootste gedeelte onder de 10 ppb. In de studie wordt, vergeleken met de controle groep, geen significant groter aantal astma gevallen gezien of vroeger verval van de longfunctie.

In een survey van Hathaway et al. (13) wordt gezocht naar astmatische klachten bij gedeeltelijk dezelfde werknemers als de studie van Cassidy et al. dit is een follow-up studie. Deze keer zijn alleen werknemers na 2006 geïnccludeerd. Zij krijgen een vragenlijst met meer gedetailleerde vragen dan de vorige studie, om de sensitiviteit voor werkgerelateerde astma te verhogen. De blootstelling bleef

voor het grootste deel onder 5 ppb. Hoewel 93% van de drieënzeventig werknemers een bepaalde geur detecteerden, zijn er geen astmatische klachten.

Piirila et al. (14) bekijken in een historisch patiëntcontrole onderzoek het persisteren van isocynaat astma. Zeventien patiënten werden verzameld vanuit de Finnish Institute of Occupational Health tussen 1995-2001. Zij werden behandeld met inhalatie corticosteroiden (2-60 maanden, gemiddeld 7 maanden). Het laatste contact met isocyanaten varieerde van zeven tot veertien maanden. Voor het onderzoek werden zij positief getest op isocynaat astma met een specifieke inhalatie test. Longfunctie en bronchiale inflammatie werd getest. De controlegroep (zonder blootstelling in de voorgeschiedenis) bestond uit vijftien patiënten, zij kregen dezelfde testen. Geconcludeerd wordt dat astma kan blijven persisteren ondanks behandeling, hoewel Th2-type inflammatie verdwijnt met behulp van de behandeling. Deze resultaten zouden volgens de auteurs kunnen worden gebruikt in de follow-up en voor het vinden van een goede behandeling.

Pisati et al. (15) onderzoeken in een historische patiëntcontrole onderzoek of bronchiale hyperreactiviteit op de lange termijn blijft bestaan bij mensen met werkgerelateerde **TDI** geïnduceerde astma die geen blootstelling aan **TDI** meer hebben. Daarnaast zijn zij geïnteresseerd in wat de determinanten daarvan zijn. Hiervoor zijn er vijftintig niet atopische verf-sputters met **TDI** geïnduceerde astma onderzocht. Er is geen controlegroep beschreven. De patiënten kregen verschillend onderzoek die zijn herhaald drie tot vijf jaar na het ontzien van blootstelling. Hieruit blijkt dat zeven van de patiënten nog steeds reactief was. De symptomen kunnen blijven bestaan op de lange termijn. Daarbij blijkt dat als het midden een paar maanden na het ontstaan van de klachten wordt gestart de klachten reversibel zijn. Als pas een paar jaar na het ontstaan van de klachten hiermee wordt begonnen, is het te laat om de klachten nog te laten verdwijnen.

Arnold et al. (16) maken een inschatting van het risico op lichamelijke klachten en carcinogeniteit veroorzaakt door het in aanraking komen met producten waar PUR schuim in is verwerkt. Ze maakten een inschatting van het risico, gebaseerd op resultaten van andere studies. Zij concluderen dat als een leven lang op een PUR schuim matras zou worden geslapen, dit geen gezondheidsrisico's met zich mee zou brengen.

Hughes et al. (17) onderzoeken in een systematische review de relatie tussen neurotoxiciteit en blootstelling aan PUR-schuim of aan isocyanaten. Hierin zijn tien case reports en een transversaal onderzoek geïncorporeerd, verschenen tussen 1965 en 2002. Causaliteit werd beoordeeld met behulp van de Hill-criteria. Symptomen waren onder andere psychose, perifere neuropathie en subjectieve klachten zoals angst, concentratiestoornissen, emotionele labiliteit, hoofdpijn, geïrriteerdheid, vergeetachtigheid. Geconcludeerd wordt dat er in deze studies onvoldoende bewijs naar voren komt voor het aantonen van een causaal verband.

Castano et al. (18) onderzoeken in een experimentele studie of de specifieke inhalatie provocatie met isocyanaten nuttig zou zijn om de reactie van de neus te onderzoeken op isocynaat blootstelling. Zij doen dit bij negen mannelijke patiënten met werkgerelateerde respiratoire klachten. Zij zijn jaren blootgesteld aan isocyanaten doordat dit als verfdroger wordt gebruikt bij de verf voor auto's. Met deze test wordt een klinisch significante daling van het nasale volume gevonden in reactie op inhalatie met isocyanaten. Het volume werd als klinisch significant beschouwd als het meer dan 20% daalde. Ze concluderen hiermee dat isocyanaten nasale congestie kunnen

veroorzaken. Er zijn meer studies nodig om te kunnen differentiëren tussen een irriterend effect of een effect bij een gesensibiliseerd persoon.

Samenvattend:

In de literatuur wordt veelvuldig geschreven over klachten die zouden worden veroorzaakt door isocyanaten.

Zo zou MDI zowel in hoge als lage concentraties astma-achtige symptomen kunnen veroorzaken (1,2). In een onderzoeksgroep van met blootstelling aan TDI onder 1 ppb werden geen astmaklachten gevonden, wel oogklachten (3). Blootstelling van minstens 3 maanden tot 2,3 ppb zorgde niet voor een vroeger verval van de longfunctie (4). In twee cross-sectionele studie geen verband aangetoond tussen blootstelling aan HDI respectievelijk MIC en het ontstaan van symptomen passend bij COPD (5,6). In een review wordt een overzicht gegeven van de chronische schadelijke pulmonaire effecten van MDI (7). Een case-report verscheen in 2013 die een patiënt met intestinale obstructie beschrijft, na 2 uur durende blootstelling aan TDI op het werk. Na operatie herstelde de patiënt restloos (8). Allergische alveolitis wordt in meerdere case-reports beschreven als een mogelijk gezondheidseffect dat kan ontstaan door blootstelling aan isocyanaten zoals HDI en TDI, in zowel hoge als lage concentraties (9,10,11). HDI lijkt volgens een retrospectieve cohort studie, bij langdurige blootstelling (3 tot 19 jaar) geen astmaklachten te geven of vroeger verval van de longfunctie (12,13).

Met betrekking tot de duur van klachten bij isocyanaat astma lijkt dit lang te kunnen blijven bestaan, in een studie was hier nog sprake van 5 jaar na ontzien van de blootstelling (14,15). Een artikel concludeert dat bij levenslange blootstelling aan PUR-schuim via een PUR-schuim bevattend matras, dit geen gezondheidsrisico's met zich mee zou brengen(16). In een systematische review kon geen verband kon worden aangetoond tussen blootstelling aan PUR-schuim en het ontstaan van neurotoxiciteit (17). In een artikel wordt nasale congestie beschreven ten gevolge van de SIC met isocyanaten. Het blijft onduidelijk of dit door irritatie komt of door allergie (18).

3.2 Limietwaarden

In 2013 verschijnt een case-report van Engfeldt et al. (19) waarin de huid van een 31 jarige man door het morsen van MDI per ongeluk aan hoge concentraties is blootgesteld, waardoor een contactallergie is ontstaan. De hoogte van de blootstelling aan MDI staat niet beschreven. Zij concluderen dat ook eenmalige blootstelling kan leiden tot sensibilisatie.

J. Arts et al. (20) beschrijven in een review de dosis-respons relaties en limietwaarden voor sensibilisatie en elicitatie van huid en respiratoire allergie voor onder andere isocyanaten. Door verschillende onzekerheden konden geen absolute conclusies worden getrokken met betrekking tot de grenswaarde die sensibilisatie of elicitatie induceert. De meeste testen die beschikbaar zijn onderzoeken of een stof een allergisch effect kan hebben, maar niet specifiek bij welke concentratie. Daarbij worden hierover de conclusies getrokken met behulp van verschillende soorten technieken, die moeilijk onderling te vergelijken zijn. Er zijn gestandaardiseerde en gevalideerde tests nodig om een goed advies te kunnen geven over limietwaarden.

In een review van Bello et al. (21) concluderen zij dat er noodzaak is voor standaardisatie van de testen voor isocyanaten om limietwaarden vast te kunnen stellen. De OEL's die nu worden gebruikt in de Verenigde Staten als limietwaarde zijn isocyanaat specifiek. De meeste zijn voor monomeren en er bestaan maar een aantal voor polyurethanen. Daarbij bestaat er controversie over de waarden die er zijn. Volgens dit review zou de totale isocyanaat groep ($\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$) de beste eenheid zijn om isocyanaat blootstelling te onderzoeken. Deze maat combineert alle monomeren en polyurethanen in een standaard.

Samengevat: In een case-report komt naar voren dat eenmalig hoge blootstelling aan MDI kan leiden tot sensibilisatie via de huid (19). Maar de drempelwaarde voor het ontstaan voor sensibilisatie en voor het opwekken van klachten bij eenmaal opgetreden sensibilisatie, blijft nog onduidelijk. Dit wordt onder andere veroorzaakt doordat er verschillende technieken worden gebruikt bij het bepalen van de limietwaarden, zodat de onderzoeken onderling moeilijk vergelijkbaar zijn (20). Ook wordt er vaak een andere eenheid gebruikt voor isocyanaten (21).

3.3 Gevoeligheid

Verschoor et al. (22) schrijven een review waarin studies worden geëvalueerd die gaan over individuele aanleg voor sensibilisatie. Hierin wordt geconcludeerd dat er een zwakke correlatie bestaat tussen sensibilisatie en de ernst van de blootstelling. Zowel immunologische als niet immunologische processen spelen een rol bij de ontwikkeling van sensibilisatie, maar het exacte mechanisme is nog niet ontdekt. Zij benoemen verschillende studies waar genetische factoren worden benoemd die van invloed zijn, zoals de studie van Bernstein en Kim et al., die hier ook zijn geïnccludeerd.

Bernstein et al. (23) onderzoeken in een cohort studie of SNP's van IL-4R alpha, IL-13 en CD-14 betrokken zijn bij het gevoeliger maken voor het ontwikkelen van isocyanaat astma. De onderzoeksgroep bestond uit 62 werknemers, waarbij de diagnose was bevestigd met SIC en 75 blootgestelde maar SIC negatieve werknemers. De SNP's werden geanalyseerd. Er werd een associatie gevonden tussen het genotype IL4RA II, de combinatie met IL-13 + CD-14 en de triple combinatie IL4RA II, IL-13 RR + CD 14 CT met HDI blootstelling en isocyanaat astma. Niet bij werknemers blootgesteld aan MDI of TDI. Dit zou volgens de auteurs kunnen komen doordat er meer HDI-blootgestelde werknemers in de onderzoeksgroep zaten. De Th2 cytokines IL-4 en IL-13 spelen een rol in B-cel IgE 'isotype classe switching' en zouden gedeeltelijk expressie van luchtwegonsteking en allergie reguleren. Concluderend zouden een aantal combinaties een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van isocyanaat astma, en interacties tussen de genen zou deze relatie kunnen aanpassen.

In 2013 onderzoeken Bernstein et al. (24) in een cohort studie of er associatie is tussen CTNNA-gen SNP's en isocyanaten geïnduceerde astma, zoals de studie van Kim et al. Kim et al. voerde deze studie uit bij een Koreaanse populatiegroep, Bernstein et al. bij een Kaukasische populatiegroep. Bernstein et al. maakten gebruik van PCR genotypering om 410 werknemers te analyseren die tijdens het werk aan isocyanaten werden blootgesteld. 132 hiervan hadden diisocyanaat astma. Zij vonden een correlatie tussen een diisocyanaat astma en CTNNA-gen SNP's. CTNNA3 is een eiwit in het hechtigingscomplex tussen epitheel cellen en speelt een belangrijke rol in cellulaire binding. De rol

van het eiwit in de luchtwegen is onbekend. Verminderde expressie van CTNNA3 zou kunnen leiden tot verhoogde gevoeligheid voor het ontstaan van isocyanaat astma.

Kim et al. (25) onderzochten in een cohort studie 84 personen met TDI-geïnduceerde astma en een controle groep van 263 personen. Zij werden geanalyseerd in een microchip gebaseerde SNP analyse. CTNNA3 polymorfismen waren significant gecorreleerd aan TDI-geïnduceerde astma. Een genetisch polymorfisme in CTNNA3 was geassocieerd met het TDI-geïnduceerde astma fenotype en met de prevalentie van serumspecifiek IgG voor cytokeratine 19. Deze SNP's coderen voor een alpha-catenine, een molecuul in de E-cadherine gemedieerde celadhesie complexen. Minder alpha-catenine leidt tot verhoogde kwetsbaarheid voor toxines in de omgeving zoals TDI. Dit zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van TDI-geïnduceerde astma.

Yucesoy B et al. (26) onderzoeken in een cohort studie of bepaalde varianten van genen geassocieerd zijn met verhoogde kans op het krijgen van isocyanaat geïnduceerde astma. Antioxidanten spelen een beschermende in redox disbalans in de long en helpen ontstekingsprocessen te reguleren. Oxidatieve stress is een belangrijke activiteit in het mechanisme van isocyanaat astma, daarom zou genetische variatie in beschermingsmechanismen van antioxidantenvloed kunnen hebben op de expressie van isocyanaat astma. GST's, SOD2 en EPHX1 zijn genen die bij deze mechanismen zijn betrokken. In het onderzoek includeerden zij 353 Kaukasische Canadezen die tijdens het werk worden blootgesteld aan isocyanaten. Een gedeelte van hen had isocyanaat astma, vastgesteld met behulp van een specifieke inhalatie test. Met behulp van PCR werd genotypering uitgevoerd. Zij concluderen dat bij de onderzochte genen SOD2, GST en EPHX1 er een associatie bestaat met isocyanaat astma.

In een review van Fisseler-Eckhoff et al. (27) worden verschillende studies vergeleken die de genetische factoren onderzoeken betrokken bij de ontwikkeling van isocyanaat astma. De studies hierin genoemd vinden soms tegengestelde resultaten. GST gen polymorfismen zouden volgens een studie van Piirila et al. en Broberg et al. kunnen zorgen voor een grotere gevoeligheid voor isocyanaat astma. In de studie van Piirila et al. wordt ook een verband gezien tussen het NAT1 genotype en isocyanaat astma. Dit genotype codeert voor N-acetyltransferase. In een studie van Mapp et al. wordt gezien dat HLA klasse 2 genotypes meer voorkomen in personen met isocyanaat astma. Een studie van Rihs et al. vond hiertussen geen correlatie. Dit verschil zou kunnen zijn veroorzaakt door verschillen in soort isocyanaat die is gebruikt, en de controle groep bestond uit gezonde niet blootgestelde deelnemers.

Samengevat: Er zijn verschillende studies gedaan die onderzoeken of genen iemand gevoeliger maken voor het sensibiliseren voor isocyanaten, vooral met betrekking tot diisocyanaat geïnduceerde astma (22). Een aantal significante verbanden worden hiermee gevonden. SNP's IL4RA II, de combinatie met IL-13 + CD-14 waren geassocieerd met HDI blootstelling. (23) Deze SNP's zijn betrokken bij het reguleren van allergie en luchtwegontsteking. CTNNA was geassocieerd met isocyanaat astma (24,25). Deze SNP codeert voor alpha-catenine dat leidt tot verhoogde kwetsbaarheid voor toxines in de omgeving zoals TDI. Oxidatieve stress is een belangrijke activiteit in het mechanisme van diisocyanaat astma, daarom zou genetische variatie in beschermingsmechanismen van antioxidantenvloed kunnen hebben op de expressie van isocyanaat astma. In een cohort studie wordt geconcludeerd dat bij de onderzochte genen SOD2,

GST en EPHX1 er een associatie bestaat met diisocynaat astma (26). Ook worden er verbanden gevonden tussen GST gen, NAT1 gen polymorfismen en HLA klasse 2 genotypes.

3.4 Immunologie

In een review van Bello et al. (28) en een review door Krone et al. (29) wordt de rol van blootstelling aan de geëvalueerd in de ontwikkeling van isocynaat astma. Uit de studie van Bello et al. komt naar voren dat blootstelling aan de huid bij mensen kan bijdragen aan de ontwikkeling van isocynaat-astma, vermoedelijk door het induceren van systemische sensibilisatie. Daarna ontstaat astma bij aërogene blootstelling. Hoe het mechanisme precies werkt blijft onduidelijk. Ze concluderen dat om isocynaat astma te voorkomen alleen aërogene blootstelling vermijden niet voldoende is. De studie van Krone et al. accentueert dat de manier van blootstelling (aërogeen, dermaal, oraal) grote invloed heeft op de effectiviteit van de sensibilisatie, maar dat het precieze mechanisme nog niet duidelijk is. Voor hen is de hoofdvraag wat de rol is van blootstelling aan de huid door voorwerpen in de omgeving in de ontwikkeling van astma bij kinderen. Zij concluderen dat er meer aandacht en onderzoek nodig is naar de blootstelling door contact met gebruiksgoederen die isocyanaten bevatten.

In een dierexperimenteel onderzoek van Wisnewski et al. (30) worden de pathogenetische mechanismen onderzocht waarmee de huid reageert op MDI blootstelling aan de huid, zo ook luchtwegontsteking. Na blootstelling aan MDI werd bij de muizen MDI-specifiek IgG en IgE gemeten met behulp van ELISA. Luchtwegontsteking werd geëvalueerd met behulp van bronchoalveolaire lavage (BAL). Zij concluderen dat MDI blootstelling aan de huid MDI-specifieke immunologische gevoeligheid kan opwekken en daaropvolgend luchtwegontsteking kan veroorzaken. MDI conjugatie en modificatie van albumine zou een link kunnen zijn tussen blootstelling aan de huid en daaropvolgende luchtwegontsteking.

Hamada et al. (31) onderzoeken in een experiment bij twee vrijwilligers of blootstelling van MDI aan de huid leidt tot sensibilisatie. Tien dagen na blootstelling van $800 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ op de huid ontstond ter plaatse een eczematieuze dermatitis. Zij zijn met behulp van plakproeven vervolgens getest op overgevoeligheid voor 4,4 MDA, een marker voor 4,4 MDI, deze was positief.

Kimber et al. (32) schrijven een review waarin wordt geëvalueerd of IgE antilichaam reacties nodig zijn voor het ontwikkelen van isocynaat astma. Ze concluderen dat er een verband zou kunnen zijn tussen IgE antilichaam reacties en sensibilisatie voor chemische stoffen. Zij tonen niet aan dat isocynaat astma altijd gepaard gaat met een verhoogde IgE concentratie. Een specifieke reactie voor isocyanaten kan nog niet worden gevonden.

Swierczynska-Machura et al. (33) onderzoeken in een dierexperimenteel onderzoek met muizen de inhalatie van TDI en de daaropvolgende immuunrespons. Zij bevestigen dat TDI inhalatie een reactie veroorzaakt gekenmerkt door ontsteking van de luchtwegen, TH-cel cytokine productie en groei in populatie van TH-cellen in de lymfeknopen. Zij geven hiermee meer inzicht van de manier waarop lymfocyten worden geactiveerd bij TDI geïnduceerde astma.

Samenvattend wordt er veel onderzoek gedaan naar het precieze immunologisch mechanisme van het ontstaan van diisocynaat astma en hoe blootstelling precies plaatsvindt. Er zijn aanwijzingen dat

blootstelling aan de huid een grotere rol speelt bij het veroorzaken van diisocyanaat astma dan gedacht (27,28,29). Blootstelling van MDI aan de huid kan sensibiliserend werken (30). IgG reacties lijken niet een voorwaarde te zijn voor het ontstaan diisocyanaat astma(31). Het beschikbare onderzoek die enige informatie geeft over het immunologisch mechanisme, is dierexperimenteel (33).

3.5 Diagnostiek

Hur et al. (34) onderzochten in een survey achtenvijftig MDI-blootgestelde werknemers van een auto-stoffering fabriek met astmaklachten. Klachten werden geëvalueerd met een vragenlijst. MDI-geïnduceerde astma werd gediagnosticeerd bij mensen met klachten in combinatie met een positieve SIC. IgG werd gemeten met behulp van ELISA. MDI-geïnduceerde astma was sterk gecorreleerd aan de hoeveelheid serumspecifieke IgG antilichamen. De hoeveelheid specifiek IgG zou kunnen worden gebruikt om MDI-geïnduceerde astma mee te diagnosticeren, of om astmatische klachten te kunnen voorspellen bij blootstelling aan MDI.

Budnik et al. (35) onderzoeken in een survey of specifieke IgE antilichaam analyse nuttig is bij de diagnostiek van MDI geïnduceerde werkgerelateerde astma. sIgE en sIgG bindingen werd gemeten met fluorescerende enzym immunoassays in 43 personen. Zij hadden allen tijdens het werk blootstelling aan MDI en eventueel isocyanaat astma. De patiënten kregen vragenlijsten met betrekking tot astma-achtige klachten en hypersensitivity pneumonitis (HP). Verder ondergingen de patiënten verschillende testen: longfunctietesten, MDI-prick testen, en specifieke inhalatie testen (MDI-SIC). Zij concluderen dat specifieke IgE antilichamen niet bij iedereen aanwezig zijn in het geval van isocyanaat geïnduceerde astma. IgG antilichamen hebben geen relatie met isocyanaat geïnduceerde astma, maar lijkt wel indicatief te zijn voor hypersensitivity pneumonitis. De MDI-SPT (MDI-prick test) zou hierover aanvullende informatie kunnen geven, waardoor onderscheid kan worden gemaakt tussen isocyanaat astma en MDI-geïnduceerde hypersensitivity pneumonitis (PI).

Pronk et al. (36) onderzoeken in een case-control studie de dosis-respons relatie tussen blootstelling aan oligomeren van HDI en de IgE/IgG waarde. De onderzoeksgroep bestond uit 581 schilders die in verschillende bedrijven werkten in Nederland. De bedrijven werden bezocht tussen 2003 en 2006. De schilders ontvingen een vragenlijst met vragen over werkgerelateerde klachten. Zij leverde ook 20 milliliter bloed in tijdens een werkdag. Specifieke IgE en IgG antistoffen zijn gemeten met behulp van ImmunoCAP en enzym immunoassays. Ze concludeerden dat hoewel de waardes van specifiek IgE verhoogd kunnen zijn bij schilders die allergische klachten hebben, de IgE waarde lang niet bij iedereen positief is. IgG lijkt een goede marker te zijn om blootstelling aan isocyanaten aan te tonen. Het zegt iets over de mate van blootstelling en is niet zozeer nuttig als intermediair voor de diagnostiek. Een meer gedetailleerde evaluatie is nodig.

Dragos et al. (37) onderzoeken in een prospectieve cohort studie het verband tussen astmatische klachten en specifieke HDI antilichamen bij 298 autoschilders. Zij zijn 300 uur aan HDI blootgesteld in 3 jaar tijd. Follow-up periode bedroeg 19 maanden. Zij ontvingen een vragenlijst, huid priktesten, longfunctietesten, specifiek IgE werd gemeten met een RAST, IgG antistoffen werden gemeten met behulp van ELISA. In de lucht werd op locatie het HDI level gemeten met HPLC (High Pressure Liquid Chromatography). Hierin wordt gevonden dat verhoogde HDI-specifieke IgG en IgE levels eventueel een beschermend effect kunnen hebben omdat bij aanwezigheid van deze levels de betreffende

personen minder klachten hadden. Conclusie: het onderzoeken van specifieke antilichamen draagt bij aan de kennis over welke personen risico lopen op het ontwikkelen van asmatische klachten.

Jonaid B.S. et al. (38) onderzoeken in een survey de dosis-respons relatie is tussen eNO gehalten in uitgedemde lucht en inflammatie van de luchtwegen in atopische, niet-rokende werknemers die zijn blootgesteld aan isocyanaten. Ze hebben hiervoor 201 werknemers onderzocht. Zij beantwoordden een vragenlijst, en isocyanaat blootstelling werd gemeten in de lucht. IgE en IgG antistoffen specifiek voor HDI werden gemeten met behulp van immunoCAP assay en enzyme immunoassays. De longfunctie werd getest met spirometrie en met behulp van een methacholine test. eNO levels werden gemeten met het NIOX MINO apparaat. De associatie tussen verhoogde eNO levels en isocyanaat blootstelling was marginaal significant. Zij vinden daarnaast een significant verband tussen verhoogde eNO levels en positieve IgE antistoffen voor HDI, bij 7 werknemers. Er is longitudinaal onderzoek nodig om te zien wat de klinische betekenis is van het eNO gehalte in relatie tot de blootstelling aan isocyanaten, bij de werknemers die risico lopen op diisocyanaat geïnduceerde astma.

Geens et al. (39) onderzocht in een cohort studie de correlatie tussen aëroge blootstelling aan TDI en de concentratie TDA in urine. De doelstelling was om te kijken of de concentratie TDA in de urine een geschikte biomarker zou zijn. Hopelijk zou hiermee een limietwaarde van TDA in urine zou kunnen worden voorgesteld. De onderzoeksgroep bestond uit 9 producten van PUR-schuim vanuit dezelfde fabriek. De TDI blootstelling werd gemeten in de lucht. Tegelijkertijd werd pre-shift en post-shift in de urine de TDA concentratie gemeten. Deze metingen werden op twee maandagen en twee vrijdagen uitgevoerd. Ze vonden een sterke correlatie, waarbij de TDA net zoals de TDI waarde toenam in de loop van de dag. Zij concluderen dat meer onderzoek nodig is waarin de waarden bekeken worden gedurende een hele week, omdat TDA aan het einde van de week hoger was dan aan het begin van de week.

Sakkinen K. et al. (40) bekijken in een survey of isocyanaat gerelateerde adducten in bloedmonsters nuttig kunnen zijn als biomarkers voor werkgerelateerde expositie aan TDI en MDI. De onderzoeksgroep bestond uit 17 personen blootgesteld aan TDI en 57 blootgesteld aan MDI. Gemiddelde duur van blootstelling was gemiddeld 16 jaar respectievelijk 9 jaar. TDI en MDI werd respectievelijk in 77%/3,5% in het plasma gevonden. Zij vergeleken dit met de hoeveelheid die in urine te vinden is. De plasma levels TDA komen overeen met die in de urine. Voor MDI geldt dit niet. Zij concluderen dat TDI (TDA) monitoren in het plasma daarom een goede maat is om blootstelling aan TDI te verifiëren. Het voordeel van plasma levels in vergelijking met analyse van de urine is dat dit een afspiegeling is van de blootstelling aan TDI voor de afgelopen 3 weken. Bij analyse van de urine representeert dit alleen de blootstelling van de afgelopen 2 dagen.

Goossens et al. (41) onderzoekt in een retrospectieve cohort patiënten tussen 1978 en 2001 met werkgerelateerde contactallergie voor isocyanaten. Zij proberen op de werkvloer uitlokkende factoren te ontdekken. Zij bespreken 22 patiënten met contact dermatitis ten gevolge van contact met isocyanaten tijdens het werk. Ze bespreken het soort werk, het soort klacht, en de uitkomst van de plakproeven. Geconcludeerd wordt dat de symptomen vaak mild zijn, dat er vaak vals negatieve resultaten voorkomen van de plakproeven. Daardoor kan het probleem van contactallergie worden onderschat. Ze adviseren naast de plakproeven ook op het werk te testen, en bescherming tegen de huid te verbeteren.

Samenvattend:

Hur et al. stellen dat MDI-geïnduceerde astma sterk gecorreleerd is aan de hoeveelheid specifiek IgG, en dat hiermee dus sensibilisatie/MDI-geïnduceerde astma zou kunnen worden aangetoond. Hieruit wordt niet duidelijk of dit ook het geval is voor andere soorten isocyanaten. (33) Budnik et al. en Pronk et al (35) concluderen in hun survey dat specifieke IgE antilichamen aantoonbaar zijn bij personen met isocyanaat geïnduceerde astma, maar niet bij elk geval van isocyanaat astma. De verklaring hiervoor is nog niet duidelijk. Een hypothese is dat deze soort astma zich tevens IgE onafhankelijk zich kan ontwikkelen, of dat de IgE testen niet sensitief genoeg zijn. (34) Pronk et al. concluderen daarbij dat het specifiek IgG een goede marker lijkt te zijn om blootstelling aan isocyanaten aan te tonen. Dragos concludeert bij HDI-geïnduceerde astma dat IgG + IgE levels juist een indicator zou kunnen zijn van het hebben van minder klachten. (36)

Er is een onderzoek verschenen waarin eNO gehalten in uitgedemde lucht bij personen met isocyanaat astma wordt onderzocht. Het onderzoek is nog niet uitgebreid genoeg om conclusies te kunnen trekken met betrekking tot de klinische betekenis, maar het onderzoek vraagt wel om meer aandacht hiervoor. (37)

In cohort studie is onderzocht of TDA in de urine een geschikte biomarker is voor TDI blootstelling. Hoewel de TDI blootstelling gelijk bleef, steeg de TDA in de urine in de loop van de week. Er is meer onderzoek nodig om de oorzaak hiervan te ontdekken. (38) In een survey wordt bekeken of eiwitverbindingen in het bloed een betere biomarker zou zijn voor TDI dan urine.

In een survey (39) wordt onderzocht of TDI en MDI levels zouden kunnen worden gemeten in het bloed als biomarker, in plaats van in de urine. MDI toonde geen verband tussen de levels in urine en het bloed, maar TDI wel. Zij concluderen dat TDI (TDA) monitoren in het plasma daarom een goede maat is om blootstelling aan TDI te verifiëren.

Goossens et al. (40) stellen dat de diagnostiek van werkgerelateerde contactallergie voor isocyanaten zou moeten worden verbeterd. De diagnose zou makkelijk worden gemist door de milde symptomen en plakproeven geven vaak vals negatieve uitslagen. Naast plakproeven zou daarom ook onderzoek op de werkplek moeten plaatsvinden.

4. Bespreking

Klinische verschijnselen

Voor flexibel PUR schuim worden niet alle soorten isocyanaten gebruikt. Toch kunnen klinische verschijnselen veroorzaakt door andere isocyanaten ons iets vertellen over het scala van klachten die zouden kunnen worden veroorzaakt, waardoor die in ieder geval niet worden gemist.

Zoals in het TNO-rapport beschreven was al bekend dat bepaalde klinische verschijnselen kunnen optreden bij blootstelling boven de limietwaarde aan isocyanaten. Dit zijn klachten van de longen; irritatieve en allergisch astma, extrinsieke allergische alveolitis en longoedeem. Op de huid kunnen klachten ontstaan zoals eczeem, blaren en zwelling. Ook stonden slijmvliesklachten en irritatie van de zintuigen beschreven. In de literatuur wordt veruit het meeste geschreven over isocyanaat

geïnduceerde astma, verminderde longfunctie en irritatie van de ogen. Bovenop de kennis die we al hadden wordt duidelijk beschreven dat neurotoxiciteit niet is aangetoond als verband hebbend met blootstelling aan isocyanaten.

De Bhopal-ramp wordt ook regelmatig beschreven: In de nacht van 2 op 3 december 1984 resulteerde een lek van MIC en andere toxische gassen in India in duizenden doden en blijvende gezondheidseffecten. De symptomen zijn zo divers dat het niet waarschijnlijk is dat alleen MIC dit heeft veroorzaakt. Ziekten die zijn gerapporteerd zijn onder andere longfibrose, astma, COPD, emphyseem, terugkomende longontstekingen en oogklachten. De aërosolen die zijn geïnhaleerd bevatten 24-26 verschillende toxische gassen, maar welke het precies zijn blijft onduidelijk (39) (40)

Limietwaarden

Het is moeilijk een limietwaarde van blootstelling aan isocyanaten vast te stellen om sensibilisatie te voorkomen. Er wordt daarnaast niet veel geschreven over de grenswaarde bedoeld om klachten te voorkomen bij reeds gesensibiliseerde personen. Dit komt omdat in de meeste gevallen de grenswaarde te laag zal zijn om te kunnen detecteren met de technieken voorhanden. Daarbij wordt niet iedereen allergisch bij dezelfde concentratie en duur van blootstelling.

In een experimenteel onderzoek van Liljekind I. et al. wordt de hoeveelheid blootstelling aan MDI gemeten in de huid en luchtwegen van werknemers in een ijzergieterij. De blootstelling in de huid wordt gemeten met een strip-plak techniek. In het onderzoek wordt gezien dat MDI blootstelling kan worden gemeten in de huid, ook al is de concentratie in de lucht niet kwantificeerbaar. Zo tonen zij aan dat om te onderzoeken of er blootstelling plaatsvindt aan MDI, de huid ook moet worden meegenomen in het onderzoek. Dit vraagt om meer onderzoek om te kijken hoe lage concentraties kunnen worden gemeten in de huid.

Dedhia et al. beschrijven in Occupational Medicine een review over de respiratoire effecten van blootstelling aan isocyanaten. De hoofdvraag hierin is hoe het beste de limietwaarde van blootstelling aan isocyanaten kan worden gevonden. Ze vinden in epidemiologische studies discrepantie tussen het aantal gevallen van werkgerelateerde astma en de blootstelling onder de limietwaardes. Ze kunnen als enig advies op dit moment geven: primaire preventie is cruciaal. Prospectieve studies zijn nodig met betrekking tot limietwaardes. Isocyanaat astma is klinisch moeilijk aan te tonen. In de praktijk blijkt eigenlijk alleen een specifieke inhalatie provocatie test uitsluitsel te kunnen geven. De ontwikkeling van tests die specifieke sensibilisatie aantonen zou ons meer leren over de werkelijke prevalentie van isocyanaat astma. Inzicht is nodig in data over elicitatie van gesensibiliseerde personen bij blootstelling aan isocyanaten onder 5 ppb, om de bijdrage van die blootstelling aan isocyanaat astma goed in te kunnen schatten. Inzicht verkrijgen in genetische predispositie zorgt voor betere identificatie van risicogroepen en daardoor betere preventie.

Gevoeligheid

In een aantal studies zijn SNP's geïdentificeerd die correleren met het hebben van isocyanaat astma. Het CTNNA gen SNP zouden volgens twee studies een verband hebben met het ontstaan van isocyanaat astma, en vergelijking met mensen die geen astma hebben bij dezelfde blootstelling aan isocyanaten. In een andere studie wordt gevonden dat bij de onderzochte genen SOD2, GST en

EPHX1 er een associatie bestaat met het krijgen van isocyanaat astma. Ook zouden HLA en NAT gen polymorfismen worden geassocieerd met het krijgen van isocyanaat astma. Het zou kunnen dat hierdoor sommige personen minder blootstelling nodig hebben om te sensibiliseren en klachten te ondervinden.

Immunologisch mechanisme.

Isocyanaten worden opgenomen via inhalatie, de huid en oraal. Zij kunnen immunologische, niet-immunologische en irriterende astma veroorzaken. Ook hier komt uit de literatuur niet naar voren hoe de immuunrespons precies verloopt. De meeste onderzoeken verdenken dat isocyanaten vooral een cel-gemedieerde reactie uitlokt, maar in een deel van de proefpersonen met isocyanaat astma worden ook IgE reacties gevonden. Dit zou eventueel kunnen worden verklaard doordat de studies van elkaar verschillen: verschillende patiënten populaties worden gebruikt, blootstelling aan verschillende soorten isocyanaten en verschillende duur en concentratie van de blootstelling.

Diagnostiek

Klinisch presenteert isocyanaat astma zich niet anders dan andere types van allergisch Th-2 achtig astma: het ontwikkelt zich doorgaans na herhaalde blootstelling van maanden tot jaren. In die periode vindt de sensibilisatie plaats. Als dit eenmaal is gebeurd, kan blootstelling aan lage concentraties astma klachten uitlokken. Voor de diagnostiek is op dit moment alleen een positieve specifieke inhalatie test indicatief voor isocyanaat geïnduceerde astma. Deze test is niet laagdrempelig beschikbaar. Het vergt speciale apparatuur en getraind personeel. De test kan dagen in beslag nemen en is relatief duur.

Daarnaast zijn priktesten beschikbaar voor de huid, of in vitro testen voor IgE/IgG antistoffen voor isocyanaat allergenen die circuleren in het bloed (RAST). Omdat nog niet duidelijk is hoe de immuunrespons verloopt, is ook niet duidelijk wat de waarde van deze testen precies is. Het is daarom moeilijk de diagnose isocyanaat astma te stellen na een positieve uitslag.

5. Conclusie

Hoewel er veel is geschreven over isocyanaten en zijn bijwerkingen, zijn er in PubMed en Embase weinig artikelen te vinden die specifiek gaan over PUR-schuim gebruikt als isolatie in woningen en de bijwerkingen daarvan op installateurs en bewoners. Geciteerd door experts en belangenvertegenwoordigers bleken echter in 2012 en 2013 case-studies gepubliceerd te zijn over astma door PURschuim bij huizenbewoners in de Verenigde Staten (Tsuang et al, 2012) en binnenklimaatmetingen naar (metaboliëten van) isocyanaten na PURisolatie in 4 huizen (Redlich, 2013).

De literatuurstudie leert dat allergisch astma de meest voorkomende klacht is die uitgelokt wordt door isocyanaten. Daarnaast worden ook in mindere mate eczematuze klachten gezien en klachten van de slijmvliezen. Er is onderzoek gaande naar de beste methode om blootstelling met lage concentraties toch vast te kunnen stellen. Deze methoden zijn nu nog niet beschikbaar. Onderzoek heeft verbanden aangetoond tussen verschillende SNP's en isocyanaat astma. Dit geeft aan dat sommige mensen minder blootstelling nodig hebben om te sensibiliseren en klachten te ondervinden. Dit zou moeten worden meegenomen in het onderzoek naar het vinden van de juiste

limietwaarden. Ook zou dit invloed hebben op de diagnostiek: bij een verdachte klacht bij gevoelige personen zou eerder aan de diagnose moeten worden gedacht. Er is op dit moment niet op grote schaal een specifieke en sensitieve test beschikbaar voor huisartsen en bedrijfsartsen om de diagnose mee te kunnen stellen. Als het immunologisch mechanisme beter zou worden begrepen zou deze test makkelijker tot ontwikkeling kunnen komen. Er is veel discussie over of de reactie in het lichaam op blootstelling aan isocyanaten IgE afhankelijk of onafhankelijk is. Meer inzicht hierin zou ontstaan als de onderzoeken op elkaar afgestemd worden uitgevoerd, zodat de resultaten elkaar onderling kunnen worden vergeleken. Daarbij zou een grote onderzoeksgroep met een lange follow-up het meeste informatie verschaffen. Om de diagnose te stellen is op dit moment de specifieke inhalatie provocatie de gouden standaard.

Met betrekking tot de diagnostische benadering met betrekking tot isocynaat astma kunnen een aantal aanbevelingen worden gedaan. Eerst zou klinisch de diagnose astma moeten worden bevestigd. Daarna zou de aard van de blootstelling moeten worden achterhaald: hoe groot wordt de blootstelling aan isocyanaten geschat, en zou er ook nog blootstelling aan andere chemische stoffen kunnen zijn? Als de diagnose isocynaat astma waarschijnlijk wordt geacht, is een optie om de aanwezigheid van specifieke IgE/IgG antistoffen te bepalen. De aanwezigheid van IgE antistoffen zou het vermoeden van isocynaat astma versterken, hoewel dit een lage sensitiviteit heeft (21% tot 55%) (24). De aanwezigheid van IgG antistoffen kunnen blootstelling aan isocyanaten bevestigen. Daarnaast zou provocatie van de klachten op de werkplek of woning kunnen worden onderzocht, vergeleken met een periode van eliminatie: de patiënt vermijdt de plaats van blootstelling. Als dit onderzoek het vermoeden van isocynaat gerelateerde klachten verergerd, zou dit kunnen worden bevestigd door middel van specifieke inhalatie provocatie. Een andere diagnostische optie is het meten van de FEV1 tijdens een periode van blootstelling van minstens vier weken. Deze test heeft een sensitiviteit van 64% en een specificiteit van 77%. Als bijlage een eerste opzet voor de vragenlijst die gebruikt zou kunnen worden als screening bij PUR-klachten. Deze vragenlijst is door de GGD opgesteld in 2013.

Bijlage 1
Ziektebeelden door isocyanaten

Tabel 1. De 3 ziektebeelden die door *isocyanaten* kunnen worden veroorzaakt

Isocyanate-induced asthma:

- astma-achtige klachten van de luchtwegen al of niet in combinatie met overgevoeligheidsklachten van ogen en/of neus
- ontstaan of toegenomen na de renovatie
- ontstaan kort na betreden van de woning
- verminderd of afwezig bij verblijf elders

Hypersensitivity pneumonitis = intrinsieke allergische alveolitis

- klachten van de longen
- ontstaan of toegenomen na de renovatie
- in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn
- verminderend of afwezig bij verblijf elders

Contact-dermatitis:

- eczeem-achtige klachten van de huid
- ontstaan of toegenomen na de renovatie
- ontstaan kort na betreden van de woning
- verminderend of afwezig bij verblijf elders

Bijlage 2 Literatuur uit Pubmed en Embase

Literatuur

1. Jan RL, Chen SH, Chang HY, Yeh HJ, Shieh CC, Wang JY. Asthma-like syndrome in school children after accidental exposure to xylene and methylene diphenyl diisocyanate. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2008;41(4):337-41.
2. Suojalehto H, Linstrom I, Henriks-Eckerman ML, Jungewelter S, Suuronen K. Occupational asthma related to low levels of airborne methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in orthopedic casting work. *Am J Ind Med*. 2011;54(12):906-10.
3. Littorin M, Axmon A, Broberg K, Sennbro CJ, Tinnerberg H. Eye and airway symptoms in low occupational exposure to toluene diisocyanate. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2007;33(4):280-5.
4. Bodner KM, Burns CJ, Randolph NM, Salazar EJ. A longitudinal study of respiratory health of toluene diisocyanate production workers. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2001;43(10):890-7.
5. Pronk A, Preller L, Raulf-Heimsoth M, Jonkers I et al. Respiratory symptoms, sensitization, and exposure-response relationships in spray painters exposed to isocyanates. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176:1090-1097.
6. Bose P, Bathri R. Association of microsatellite instability and chronic obstructive pulmonary disorder in isocyanate-exposed population of Bhopal. *Indian journal of human genetics*. 2012;18(2):172-176.
7. Feron VJ, Kittel B, Kuper C, Ernst H et al. Chronic pulmonary effects of respirable methylene diphenyl diisocyanate (MDI) aerosol in rats: combination of findings from two bioassays. *Archives of toxicology*. 2001;75:159-175
8. Shadnia S, Ahmadimanesh M, Ghazi-Khansari M, Zamani N. Intestinal obstruction in acute inhalational toluene 2,4-diisocyanate gas toxicity. *The international journal of occupational and environmental medicine*. 2013;4(3):164-6.
9. Bieler G, Thorn D, Huynh CK, Tomicic C, Steiner UC, Yawalkar N, et al. Acute life-threatening extrinsic allergic alveolitis in a paint controller. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2011;61(6):440-2.
10. Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K. Occupational hypersensitivity pneumonitis due to isocyanates: mechanisms of action and case reports in Japan. *Industrial health*. 2001;39(3):269-79.
11. Schreiber J, Knolle J, Sennekamp J, Schulz KT, Hahn JU, Hering KG, et al. Sub-acute occupational hypersensitivity pneumonitis due to low-level exposure to diisocyanates in a secretary. *The European respiratory journal*. 2008;32(3):807-11.
12. Cassidy LD, Molenaar DM, Hathaway JA, Feeley TM, Cummings BJ, Simpson P, et al. *t*. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2010;52(10):988-94.
13. Hathaway JA, Molenaar DM, Cassidy LD, Feeley TM, Cummings BJ. Cross-sectional survey of workers exposed to aliphatic diisocyanates using detailed respiratory medical history and questions regarding accidental skin and respiratory exposures. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2014;56(1):52-7.
14. Piirila PL, Meuronen A, Majuri ML, Luukkonen R, Mantyla T, Wolff HJ, et al. Inflammation and functional outcome in diisocyanate-induced asthma after cessation of exposure. *Allergy*. 2008;63(5):583-91.
15. Pisati G, Baruffini A, Bernabeo F, Cerri S, Mangili A. Re-challenging subjects with occupational asthma due to toluene diisocyanate (TDI), after long-term removal from exposure. *Int Arch Occup Environ Health*. 2007;80(4):298-305.
16. Arnold SM, Collins MA, Graham C, Jolly AT, Parod RJ, Poole A, et al. Risk assessment for consumer exposure to toluene diisocyanate (TDI) derived from polyurethane flexible foam. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*. 2012;64(3):504-15.
17. Hughes MA, Carson M, Collins MA, Jolly AT, Molenaar DM, Steffens W, et al. Does diisocyanate exposure result in neurotoxicity? *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2014;52(4):242-57.
18. Castano R, Johnson VJ, Cartier A. Challenge exposure to isocyanates induces changes in nasal patency in patients reporting work-related respiratory symptoms. *Journal of occupational and*

- environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine. 2013;55(8):954-9.
19. Engfeldt M, Ponten A. Contact allergy to isocyanates after accidental spillage. *Contact Dermatitis*. 2013;69(2):122-4.
 20. Arts JHE, Mommers C, De Heer C. Dose-response relationships and threshold levels in skin and respiratory allergy. *Critical Reviews in Toxicology*. 2006;36(3):219-51.
 21. Bello D, Woskie SR, Streicher RP, Liu Y, Stowe MH, Eisen EA, et al. Polyisocyanates in occupational environments: a critical review of exposure limits and metrics. *American journal of industrial medicine*. 2004;46(5):480-91.
 22. Verschoor L, Verschoor AH. Nonoccupational and occupational exposure to isocyanates. *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20(2):199-204.
 23. Bernstein DI, Wang N, Campo P, Chakraborty R, Smith A, Cartier A, et al. Diisocyanate asthma and gene-environment interactions with IL4RA, CD-14, and IL-13 genes. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 2006;97(6):800-6.
 24. Bernstein DI, Kashon M, Lummus ZL, Johnson VJ, Fluharty K, Gautrin D, et al. CTNNA3 (alpha-catenin) gene variants are associated with diisocyanate asthma: a replication study in a Caucasian worker population. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2013;131(1):242-6.
 25. Kim SH, Cho BY, Park CS, Shin ES, Cho EY, Yang EM, et al. Alpha-T-catenin (CTNNA3) gene was identified as a risk variant for toluene diisocyanate-induced asthma by genome-wide association analysis. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2009;39(2):203-12.
 26. Yucesoy B, Johnson VJ, Lummus ZL, Kissling GE, Fluharty K, Gautrin D, et al. Genetic variants in antioxidant genes are associated with diisocyanate-induced asthma. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology*. 2012;129(1):166-73.
 27. Fisseler-Eckhoff A, Bartsch H, Zinsky R, Schirren J. Environmental isocyanate-induced asthma: morphologic and pathogenetic aspects of an increasing occupational disease. *International journal of environmental research and public health*. 2011;8(9):3672-87.
 28. Bello D, Herrick CA, Smith TJ, Woskie SR, Streicher RP, Cullen MR, et al. Skin exposure to isocyanates: reasons for concern. *Environ Health Perspect*. 2007;115(3):328-35.
 29. Krone CA, Klingner TD. Isocyanates, polyurethane and childhood asthma. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2005;16(5):368-79.
 30. Wisniewski AV, Liu J, Redlich CA. Connecting glutathione with immune responses to occupational methylene diphenyl diisocyanate exposure. *Chem Biol Interact*. 2013;205(1):38-45.
 31. Hamada H, Isaksson M, Bruze M, Engfeldt M, Liljelind I, Axelsson S, et al. Dermal uptake study with 4,4'-diphenylmethane diisocyanate led to active sensitization. *Contact Dermatitis*. 2012;66(2):101-5.
 32. Kimber I, Dearman RJ, Basketter DA. Diisocyanates, occupational asthma and IgE antibody: implications for hazard characterization. *Journal of applied toxicology : JAT*. 2014;34(10):1073-7.
 33. Swierczynska-Machura D, Nowakowska-Swirta E, Walusiak-Skorupa J, Piasecka-Zelga J, Swiercz R, Nocun M, et al. Effect of inhaled toluene diisocyanate on local immune response based on murine model for occupational asthma. *J Immunotoxicol*. 2014;11(2):166-71.
 34. Hur GY, Koh DH, Choi GS, Park HJ, Choi SJ, Ye YM, et al. Clinical and immunologic findings of methylene diphenyl diisocyanate-induced occupational asthma in a car upholstery factory. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008;38(4):586-93.
 35. Budnik LT, Preisser AM, Permentier H, Baur X. Is specific IgE antibody analysis feasible for the diagnosis of methylenediphenyl diisocyanate-induced occupational asthma? *Int Arch Occup Environ Health*. 2013;86(4):417-30.
 36. Pronk A, Preller L, Raulf-Heimsoth M, Jonkers IC, Lammers JW, Wouters IM, et al. Respiratory symptoms, sensitization, and exposure response relationships in spray painters exposed to isocyanates. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(11):1090-7.
 37. Dragos M, Jones M, Malo JL, Ghezzi H, Gautrin D. Specific antibodies to diisocyanate and work-related respiratory symptoms in apprentice car-painters. *Occup Environ Med*. 2009;66(4):227-34.
 38. Jonaid BS, Pronk A, Doekes G, Heederik D. Exhaled nitric oxide in spray painters exposed to isocyanates: effect modification by atopy and smoking. *Occupational and environmental medicine*. 2014;71(6):415-22.

39. Geens T, Dugardin S, Schockaert A, De Cooman G, van Sprundel M. Air exposure assessment of TDI and biological monitoring of TDA in urine in workers in polyurethane foam industry. *Occup Environ Med.* 2012;69(2):93-8.
40. Sakkinen K, Tornaeus J, Hesso A, Hirvonen A, Vainio H, Norppa H, et al. Protein adducts as biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates in workers manufacturing polyurethane (PUR) foam. *Journal of environmental monitoring : JEM.* 2011;13(4):957-65.
41. Goossens A, Detienne T, Bruze M. Occupational allergic contact dermatitis caused by isocyanates. *Contact Dermatitis.* 2002;47(5):304-8.
42. Dhara VR, Dhara R. The Union Carbide disaster in Bhopal: A review of health effects. *Archives of Environmental Health.* 2002;57(5):391-404.
43. Baur X (1995) Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 95, 1004–10.

Bijlage 3 literatuur experts en belangenvertegenwoordigers

Longen

1. NCvB Registratierichtlijn en achtergronddocument G001 werkgerelateerd astma, 2014. NCvB. www.beroepsziekten.nl
2. Guidelines for the management of work-related asthma. ERS Task Force Report. Baur X, Sidsgaard T, Assen TB, ea. Eur. Respir J 2012; 39: 529-545
3. Work-related asthma. ACOEM Practice Guidelines. JOEM 2015; 57(10): e121-e129
4. [www.http://ginasthma.org/](http://ginasthma.org/)
5. Occupational Hypersensitivity pneumonitis: an EAACI Position Paper. Allergy 2016: DOI: 10.1111/all.12866
6. Extrinsic allergic alveolitis. Information notices on occupational diseases: a guide to diagnosis. Annex 1; . 304.01
7. Beroepsziekten in de praktijk. Van der Laan G, Pal TM, Bruynzeel DP. Tweede herziene druk. Elsevier Gezondheidszorg, Amsterdam. ISBN 978 90 352 3164 1
8. Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) -standaard Astma <https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/astma-bij-volwassenen>
9. NHG-standaard Astma bij kinderen
10. <http://www.nvalt.nl/uploads/nn/6u/nn6uwnjQw9KKSHx5HXEmIA/Multidisciplinaire-richtlijn-astma-STATUS-GEAUTORISEERD-28012014-def.pdf>
11. <http://www.nvalt.nl/uploads/63/Un/63UnZRbFCx42ZiOatvasyQ/Position-paper-Idiopathische-Pulmonale-Fibrose-FINAL.pdf>
12. Jan RL, Chen SH, Chang HY, Yeh HJ, Shieh CC, Wang JY. Asthma-like syndrome in school children after accidental exposure to xylene and methylene diphenyl diisocyanate. Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi. 2008;41(4):337-41.
13. Suojalehto H, Linstrom I, Henriks-Eckerman ML, Jungewelter S, Suuronen K. Occupational asthma related to low levels of airborne methylene diphenyl diisocyanate (MDI) in orthopedic casting work. Am J Ind Med. 2011;54(12):906-10.
14. Bieler G, Thorn D, Huynh CK, Tomicic C, Steiner UC, Yawalkar N, et al. Acute life-threatening extrinsic allergic alveolitis in a paint controller. Occupational medicine (Oxford, England). 2011;61(6):440-2.
15. Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K. Occupational hypersensitivity pneumonitis due to isocyanates: mechanisms of action and case reports in Japan. Industrial health. 2001;39(3):269-79.
16. Schreiber J, Knolle J, Sennekamp J, Schulz KT, Hahn JU, Hering KG, et al. Sub-acute occupational hypersensitivity pneumonitis due to low-level exposure to diisocyanates in a secretary. The European respiratory journal. 2008;32(3):807-11.
17. Hur GY, Koh DH, Choi GS, Park HJ, Choi SJ, Ye YM, et al. Clinical and immunologic findings of methylene diphenyl diisocyanate-induced occupational asthma in a car upholstery factory. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 2008;38(4):586-93.
18. Budnik LT, Preisser AM, Permentier H, Baur X. Is specific IgE antibody analysis feasible for the diagnosis of methylenediphenyl diisocyanate-induced occupational asthma? Int Arch Occup Environ Health. 2013;86(4):417-30.
19. Pronk A, Preller L, Raulf-Heimsoth M, Jonkers IC, Lammers JW, Wouters IM, et al. Respiratory symptoms, sensitization, and exposure response relationships in spray painters exposed to isocyanates. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(11):1090-7.
20. Geens T, Dugardin S, Schockaert A, De Cooman G, van Sprundel M. Air exposure assessment of TDI and biological monitoring of TDA in urine in workers in polyurethane foam industry. Occup Environ Med. 2012;69(2):93-8.
21. Sakkinen K, Tornaesus J, Hesso A, Hirvonen A, Vainio H, Norppa H, et al. Protein adducts as biomarkers of exposure to aromatic diisocyanates in workers manufacturing polyurethane (PUR) foam. Journal of environmental monitoring : JEM. 2011;13(4):957-65.

22. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993 Mar;16:5-40
23. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Jan; 161(1):309-29.

Dermato-allergologie

1. Stingeni L, Bellini V, Lisi P. Occupational airborne contact urticaria and asthma: simultaneous metabolite but not to the parent compound. *Australas J Dermatol* 2008;40(2):116-117
2. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R, et al. Occupational urticaria from welding polyurethane. *J Am Acad Dermatol* 1991;24(5 Pt 2):825-826
3. Dirven-Meijer PC, De Kock CA, Nonneman MMG, Van Sleuwen D, De Witt-de Jong AWF, Burgers JS, Opstelten W, De Vries CJH. NHG-Standaard Eczeem. *Huisarts Wet* 2014;57(5):240-52.
4. Richtlijn Contacteczeem (2013) Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
5. Richtlijn Contacteczeem (2006) Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
6. M. Frick-Engfeldt, T. Estlander, R. Jolanki. Hoofdstuk 53: Polyurethane Resins. In: Rustemeyer T., Elsner P., John S.M, Maibach H.I. *Kaverna's Occupational Dermatology*. 2th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. p. 113-146
7. A. Goossens, T. Detienne, M. Bruze. Occupational allergic contact dermatitis caused by isocyanates. *Contact Dermatitis* 2002;47,304-308
8. K. Aalto Korte, K. Suuronen, O. Kuuliala et al., Occupational contact allergy to monomeric isocyanates. *Contact Dermatitis* 2012;67,78-88
9. Wilkinson S.M., Cartwright P.H., Armitage J. et al. Allergic contact dermatitis from an organic di-isocyanate. *Contact Dermatitis* 1991;9(4):300-303
10. Mowe G. Health risks from isocyanates. *Contact Dermatitis* 1980;6(1):44-45
11. Antonov D., Schliemann S., Elsner P. Hoofdstuk 12: Contact Dermatitis Due to Irritation. In: Rustemeyer T., Elsner P., John S.M, Maibach H.I. *Kaverna's Occupational Dermatology*. 2th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. p. 113-146
12. Kanerva et al. Contact dermatitis Rustemeyer T., van Hoogstraten I.M.W., von Blomberg B.M.E. et al. Hoofdstuk 14: Mechanisms of Allergic Contact Dermatitis. In: Rustemeyer T., Elsner P., John S.M, Maibach H.I. *Kaverna's Occupational Dermatology*. 2th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. p. 113-146
13. Le Coz C.J. Hoofdstuk 22 Urticaria. In: Rustemeyer T., Elsner P., John S.M, Maibach H.I. *Kaverna's Occupational Dermatology*. 2th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. p. 113-146
14. White et al. Allergic contact dermatitis from an organic di-isocyanate. *Contact Dermatitis* 1983;9(4):300-303
15. Israeli et al. Intoxication due to dicyclohexylmethane-4,4 diisocyanate exposure *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48(2):179-184
16. Emmett et al. Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. *J Occup Med* 1976;18(12):802-804
17. Estlander T, Keskinen H., Jolanki R et al. Occupational dermatitis from exposure to polyurethane chemicals. *Contact dermatitis* 1992;27(3):161-165
18. Frick et al. Occupational allergic contact dermatitis in a company manufacturing boards coated with isocyanate lacquer. *Contact Dermatitis* 2003;48(5):255-260
19. Donovan et al. Rapid development of allergic contact dermatitis from dicyclohexylmethane-4,4-diisocyanate. *Dermatitis* 2009;20(4):214-217
20. Thyssen J.P, Linneberg A. et al. The effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of self-reported hand eczema: a cross-sectional population-based study. *Br. J. Dermatol.* 2010;162(3):619-626
21. Hoofdstuk 4 Contact Dermatitis and Patch-testing. In: Habif T. P., *Clinical Dermatology*, Sixth ed. Elsevier. 2016 p.126-129
22. Hoofdstuk 6 Urticaria, Angiooedema, and Pruritus. In: Habif T. P., *Clinical Dermatology*, Sixth ed. Elsevier. 2016 p. 126-129

23. <http://www.beroepsziekten.nl/registratierichtlijnen/beroepsdermatosen/beroepscontactdermatosen>
24. <http://www.beroepsziekten.nl/het-zes-stappenplan-voor-beroepsziekten>
25. Mathias CGT. Contact Dermatitis and workers compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. J Amer Acad Dermatol 1989; 20: 842-848.

Environmental Protection Agency VS:

<https://www.epa.gov/saferchoice/spray-polyurethane-foam-spf-insulation-and-how-use-it-more-safely>

TNO

1. TNO rapport TNO2013 R10642 Eindrapport. Evaluatie van gezondheidsrisico's voor bewoners, op basis van resultaten van metingen in woningen waar SPF-vloerisolatie is aangebracht dd 31.05.13. Opdrachtgever: Nuon Isolatie BV (thans United Energy Works Isolatie BV)
2. TNO rapport TNO2013 R11049. Evaluatie van gezondheidsrisico's voor bewoners op basis van metingen in woningen tijdens en direct na aanbrengen van SPF-vloerisolatie dd 21.08.13. Opdrachtgever: Nuon Isolatie BV (thans United Energy Works Isolatie BV)

ECEMed

1. Verschoor L, Verschoor A. Woningisolatie met PUR moet in de ban. Medisch Contact 2013; 10: 540-571
2. Verschoor L, Verschoor A. Nonoccupational and occupational exposure to isocyanates. Curr Opin Pulm Med 2014; 29: 199-2004
3. Tsuang W, Huang Y-C. Astma induced by exposure to spray polyurethane Foam Insulation in a Resedential home. Journal of Occupational and Environmental Medicine 2012; 54(3): 272-273
4. Redlich C. Case series of families with symptoms associated with home polyurethane spray foam insulation. Lecture on the "Isocyanates and Health Conference" on 03.04.13, Potamoc Maryland (USA).