



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

**Nadelige gezondheidseffecten en
ziekten veroorzaakt door blootstelling
aan hexamethyleen di-isocyanaat (HDI)**
Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur

RIVM-briefrapport 2021-0178
J. Ezendam et al.



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

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

Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur

RIVM-briefrapport 2021-0178
J. Ezendam et al.

Colofon

© RIVM 2021

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

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van haar producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2021-0178

J. Ezendam (auteur), RIVM
V.C. de Leeuw (auteur), RIVM
E.V.S. Hessel (auteur), RIVM
S.P. den Braver-Sewradj (auteur), RIVM

Contact:
Janine Ezendam
Centrum Gezondheidsbescherming (GZB)
janine.ezendam@rivm.nl

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

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

Publiekssamenvatting

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

Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur

Tussen 1984 en 2006 hebben werknemers van Defensie op de zogenoemde POMS-locaties (Prepositioned Organizational Materiel Storage) in Nederland Amerikaans materieel onderhouden. Zij hebben daar onder andere gewerkt met CARC (Chemical Agent Resistant Coating), een beschermende toplaag voor legervoertuigen.

Tijdens onderhoudswerk zijn werknemers mogelijk blootgesteld aan componenten in CARC. Hexamethyleen di-isocyanaat, afgekort HDI, is een belangrijk bestanddeel van CARC en heeft schadelijke eigenschappen. De kans om ziek te worden is groter naarmate iemand meer, vaker of langer aan HDI is blootgesteld.

Het RIVM onderzoekt sinds 2019 of er wetenschappelijke aanwijzingen zijn voor een verband tussen blootstelling aan HDI en schadelijke gezondheidseffecten. In het eerste onderzoek (gepubliceerd in 2020) toonde het RIVM aan dat beroepsmatige blootstelling schadelijk is voor de gezondheid van werknemers en bepaalde ziekten kan veroorzaken. Onderzoek uit 2021 op basis van de nieuwste wetenschappelijke kennis, bevestigt deze conclusies. Er zijn geen nieuwe gezondheidseffecten in relatie tot blootstelling aan HDI aangetoond.

Blootstelling aan HDI kan de volgende ziekten veroorzaken: vormen van astma, neus- en oogslimvliesontsteking, contactdermatitis en de zeldzame longaandoening Hypersensitivity Pneumonitis. Er zijn geen aanwijzingen dat HDI kankerverwekkend is.

Kernwoorden: POMS, CARC, HDI, gezondheidseffecten, blootstelling, Defensie

Synopsis

Adverse health effects and diseases caused by exposure to hexamethylene di-isocyanate (HDI)

Update of the scientific literature

Between 1984 and 2006, Ministry of Defence personnel maintained American equipment at the so-called POMS sites (POMS stands for Prepositioned Organizational Materiel Storage) in the Netherlands. They worked with several materials, including Chemical Agent Resistant Coating (CARC), a protective top coating for army vehicles.

It is possible that workers were exposed to components of CARC during maintenance activities. Hexamethylene di-isocyanate, or HDI, is an important ingredient of this coating and has hazardous properties. The risk of becoming sick increases with the intensity, frequency and duration of exposure to HDI.

Since 2019, RIVM studies whether there is scientific evidence for a relation between exposure to HDI and adverse health effects. In the first study (published in 2020), RIVM showed that occupational exposure causes adverse health effects and can cause certain diseases. The study carried out in 2021, based on the latest scientific knowledge, confirms these conclusions. No evidence was found indicating new adverse health effects due to HDI exposure.

Exposure to HDI has been linked to the following diseases: different forms of asthma, inflammation of the mucous membranes of the nose and eye, contact dermatitis, and the rare lung disorder Hypersensitivity Pneumonitis. There are no indications that HDI is carcinogenic.

Keywords: POMS, CARC, HDI, health effects, exposure, Ministry of Defence

Inhoudsopgave

Samenvatting – 9

1 Achtergrond – 11

2 Materiaal en methoden – 13

2.1 Literatuuronderzoek – 13

2.1.1 Zoekstrategie – 13

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

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

2.2 Evaluatie van nieuwe studies – 14

3 Overzicht nieuwe studies bij mensen en proefdieren – 15

3.1 Studies bij mensen – 15

3.2 Proefdierstudies – 15

4 Conclusie – 17

5 Referenties – 19

Samenvatting

Actualisatie van de wetenschappelijke literatuur voor nadelige gezondheidseffecten veroorzaakt door HDI.

Het ministerie van Defensie heeft aan het RIVM gevraagd om te onderzoeken wat de mogelijke nadelige effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-)medewerkers van Defensie na het werken met chroomhoudende verf en Chemical Agent Resistant Coating (CARC). In een eerder RIVM-rapport is in kaart gebracht welke chemische stoffen in CARC aanwezig zijn geweest gedurende de POMS-periode en of deze stoffen gevaarlijk zijn voor de mens. Op basis van deze informatie heeft het prepolymeer van hexamethyleen di-isocynaat (HDI), samen met het monomeer HDI zelf, de hoogste prioriteit gekregen in het onderzoek naar CARC.

In 2020 is een rapport opgesteld waarin de beschikbare wetenschappelijke studies bij mensen en proefdieren zijn beschreven en geëvalueerd. Op basis hiervan is een overzicht gemaakt van de nadelige effecten en ziekten die in verband zijn gebracht met blootstelling aan HDI monomeer of HDI prepolymeren. In dat rapport is geconcludeerd dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is dat blootstelling aan HDI monomeer en HDI prepolymeer op de werkplek kan leiden tot reversibele effecten, met name irritatie van bovenste en onderste luchtwegen, de ogen en de huid. Daarnaast kan deze blootstelling leiden tot verschillende irreversibele nadelige effecten en ziekten:

- chronische aandoeningen van de bovenste en onderste luchtwegen: allergische en irritatieve beroepsastma en rhinitis; door het werk verergerend astma; en hypersensitivity pneumonitis;
- allergische en irritatieve contactdermatitis;
- allergische en irritatieve conjunctivitis.

Het RIVM heeft in 2021 dit onderzoek geactualiseerd op basis van de nieuwste wetenschappelijke kennis. Er is een literatuurstudie uitgevoerd voor de periode april 2018 tot januari 2021. Hier zijn vier relevante studies uit gekomen die zijn geëvalueerd door RIVM experts. De nieuwe studies tonen een verband aan tussen HDI blootstelling en het ontstaan van astma, contactdermatitis en irritatie van de ogen. Er zijn in deze actualisatie geen studies gevonden die hebben aangetoond dat blootstelling aan HDI andere nadelige gezondheidseffecten kan veroorzaken dan de reeds in 2020 geïdentificeerde effecten.

Deze actualisatie bevestigt de uitkomsten van het RIVM rapport uit 2020 en geeft geen nieuwe inzichten. Er is daarom geen aanleiding om de eerdere conclusies over HDI aan te passen.

1 Achtergrond

Het ministerie van Defensie heeft aan het RIVM gevraagd om te onderzoeken wat de mogelijke effecten voor de gezondheid zijn voor (ex-)werknemers van Defensie na het werken met Chemical Agent Resistant Coating (CARC), dat werd gebruikt om militaire voertuigen en materieel te beschermen. Van 1984 tot 2006 konden de werknemers van Defensie worden blootgesteld aan stoffen uit CARC tijdens bijvoorbeeld schilder- en laswerkzaamheden op de voormalige Prepositioned Organizational Materiel Storage (POMS)-locaties van de NAVO in Nederland. Afhankelijk van de route, intensiteit, frequentie en duur van de blootstelling kunnen hierdoor nadelige gezondheidseffecten en ziekten zijn veroorzaakt bij blootgestelde werknemers.

In een eerder RIVM-rapport is in kaart gebracht welke stoffen in CARC aanwezig zijn geweest gedurende de POMS-periode. Daarnaast is onderzocht of er iets bekend is over de gevaarseigenschappen van deze stoffen uit CARC. Op basis van deze informatie is er geconcludeerd dat het prepolymeer van hexamethyleen di-isocyanaat (HDI), samen met HDI zelf, de hoogste prioriteit krijgt in het onderzoek naar CARC. De reden is dat CARC een relatief hoog gehalte van deze stoffen bevat, waarvan bekend is dat ze luchtwegallergieën, zoals beroepsastma kunnen veroorzaken (Heringa et al., 2018).

In 2020 is het onderzoek naar gezondheidsrisico's voor (ex-)werknemers van Defensie als gevolg van blootstelling aan HDI uit CARC afgerond. De bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen is gepubliceerd in een apart RIVM rapport (RIVM 2020).

Een onderdeel van het onderzoek was om aan de hand van evaluaties van (inter-)nationale instanties en van kennis uit de beschikbare wetenschappelijke literatuur in kaart te brengen welke nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt kunnen worden door blootstelling aan HDI monomeren en prepolymeren. Dit onderzoek is gepubliceerd in een RIVM rapport (Ezendam et al. 2020). De conclusie van dit rapport was dat er voldoende wetenschappelijk bewijs is dat blootstelling aan HDI monomeer en HDI prepolymeer op de werkplek kan leiden tot reversibele effecten, met name irritatie van bovenste en onderste luchtwegen, de ogen en de huid. Daarnaast kan beroepsmatige blootstelling leiden tot verschillende irreversibele nadelige gezondheidseffecten en ziekten:

- chronische aandoeningen van de bovenste en onderste luchtwegen: allergische en irritatieve beroepsastma en rhinitis; door het werk verergerend astma; en hypersensitivity pneumonitis;
- allergische en irritatieve contactdermatitis;
- allergische en irritatieve conjunctivitis.

In het kader van nazorg voor de (ex-)werknemers van Defensie wordt periodiek de nieuwste beschikbare literatuur beoordeeld en wordt bepaald of dit kan leiden tot een herziening in eerdere conclusies. Het huidige briefrapport geeft een actualisatie van de wetenschappelijke

kennis op basis van gepubliceerde literatuur in de periode van april 2018 tot januari 2021. Afhankelijk van de beschikbare nieuwe studies wordt vervolgens besloten of de conclusies uit het eerdere RIVM rapport moeten worden herzien.

2 Materiaal en methoden

2.1 Literatuuronderzoek

2.1.1

Zoekstrategie

In de actualisatie is een literatuuronderzoek uitgevoerd om recent gepubliceerde wetenschappelijke studies te vinden. De zoekstrategie is uitgevoerd voor de periode april 2018 tot januari 2021. In de databases van EMBASE.com en Scopus is gezocht naar studies bij mensen en proefdierstudies over de blootstelling aan HDI en nadelige gezondheidseffecten en ziekten. De zoekstrategie bevat dezelfde zoektermen die zijn gebruikt in het rapport uit 2020 (Ezendam et al. 2020):

Hexamethylene diisocyanate major keyword OF (hexamethylene diisocyanate keyword and reviews) OF hexamethylen diisocyan* in title OF ((hexamethylen* diisocyan* / HDMI / HDI in titel, abstract) EN (hexamethylene diisocyanate keyword OF isocyanic acid derivative major keyword))*

Daarnaast is gekeken of er nieuwe evaluaties zijn uitgevoerd door (inter)nationale instanties met betrekking tot nadelige effecten en ziekten veroorzaakt door HDI prepolymeren of HDI monomeer. In de periode van april 2018 tot januari 2021 zijn er geen nieuwe rapporten uitgekomen.

2.1.2

Inclusie & exclusie criteria – titel en abstract screening

Er zijn 92 artikelen gevonden die zijn gepubliceerd in de geselecteerde periode. Als eerste stap werd de relevantie van deze artikelen beoordeeld op basis van de exclusiecriteria door het screenen van de titel en het abstract. Deze exclusie criteria waren:

1. Artikelen die geen originele gegevens bevatten (bijvoorbeeld overzichtsartikelen (reviews) en redactionele brieven).
2. Blootstelling aan HDI niet bestudeerd.
3. Talen anders dan Engels en Nederlands.
4. Ecotoxicologische studies over schadelijkheid van HDI op het milieu.

Na screening van de titel en het abstract aan de hand van deze exclusiecriteria zijn er twee studies bij mensen en drie studies bij proefdieren geselecteerd.

2.1.3

Inclusie – exclusie criteria voor de volledige tekst van de artikelen

Aanvullend vond een selectie plaats op basis van de volledige tekst van de geselecteerde artikelen.

Een specifiek exclusie criterium voor de studies bij mensen was:

- 1) Er zijn geen nadelige gezondheidseffecten en ziekten in relatie tot HDI-blootstelling onderzocht.

Specifieke exclusiecriteria voor de volledige artikelen over proefdierstudies waren:

1. Er is geen (causale) relatie tussen het ontstaan van nadelige gezondheidseffecten en/of ziekten en HDI-blootstelling onderzocht in proefdieren.
2. Er zijn alleen mengsels van stoffen getest en niet de individuele stof.
3. De blootstelling heeft intraveneus (IV) of intraperitoneaal (IP) plaatsgevonden. Deze manieren van blootstelling zijn niet representatief zijn voor de manier waarop de werknemers zijn blootgesteld op de POMS-locaties.

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

1. Er zijn gezondheidseffecten en ziekten na orale, inhalatoire, dermale, subcutane (SC), intranasale, of intratracheale (IT) blootstelling aan HDI prepolymer of HDI monomeer onderzocht.
2. Het artikel is geschreven in het Nederlands of Engels.
3. De toxische eigenschappen van HDI bij mens of proefdier zijn onderzocht.

De op basis van deze criteria uitgevoerde analyse van de volledige teksten leverde uiteindelijk twee studies bij mensen en twee studies bij proefdieren op.

2.2 Evaluatie van nieuwe studies

RIVM-deskundigen hebben de nieuwe studies beoordeeld op basis van kwaliteit en resultaten. Op basis hiervan is gekeken of deze studies aanleiding geven tot andere conclusies dan die uit de rapporten uit 2020 (Ezendam et al. 2020; RIVM 2020).

2.3 Inhoudelijke Klankbordgroep HDI in arbeidssituaties

De inhoudelijke klankbordgroep is in de beginfase geïnformeerd over de beschikbaarheid, de inhoud van de nieuwe studies en de geplande procedure. Aanvullend is het finale rapport getoetst door de klankbordgroep. De input van leden van de klankbordgroep is daarna verwerkt in onderliggend rapport.

3 Overzicht nieuwe studies bij mensen en proefdieren

3.1 Studies bij mensen

Er zijn twee studies gevonden bij mensen, die hieronder kort worden samengevat.

Een studie beschrijft een casus van een vrouw die in een laboratorium werkt waar verschillende gevaarlijke stoffen werden gebruikt, waaronder HDI. De vrouw ontwikkelde huiduitslag en eczeem o.a. op haar armen en in haar nek. De uitslag verdween nadat ze behandeld was door een arts en contact met chemische stoffen op haar werk vermeid. Later ontwikkelde ze tijdens het werk weer klachten, zoals jeukende ogen, oedeem (zwellings) in haar gezicht en jeuk en uitslag in haar nek.

Er werd een diagnostische patch test uitgevoerd met HDI. Deze patch test was positief, waarmee werd aangetoond dat ze was gesensibiliseerd door HDI en hierdoor werkgerelateerde allergische contactdermatitis had ontwikkeld (Cook-Shimanek et al. 2020)

De andere studie bij mensen beschrijft een onderzoek gericht op het verkrijgen van meer inzicht in de heterogeniteit van beroepsastma. Hiervoor is onderzoek uitgevoerd in een groep mensen die door blootstelling aan verschillende isocyanaten, waaronder HDI, beroepsastma hadden ontwikkeld (Mason et al. 2018). In deze studie wordt wederom bevestigd dat mensen beroepsastma kunnen ontwikkelen door HDI.

In het rapport uit 2020 is reeds geconcludeerd dat HDI allergische contactdermatitis, irritatie van de ogen en beroepsastma bij mensen kan veroorzaken. Deze nieuwe studies bij mensen bevestigen deze conclusies en geven daarom geen nieuwe inzichten ten opzichte van het rapport uit 2020 (Ezendam et al. 2020).

3.2 Proefdierstudies

Er zijn twee studies met proefdieren gevonden, die hieronder kort worden samengevat.

Een studie betreft een Local Lymph Node Assay (LLNA), dit is een studie in muizen waarin kan worden vastgesteld of een chemische stof huidsensibiliserende eigenschappen heeft (Ohtake et al. 2018).

De andere dierstudie had als doel om een experimenteel model in muizen te ontwikkelen waarin een allergen een activatie veroorzaakt in het immuunsysteem van de huid. In de studie werden vier verschillende sensibiliserende chemische stoffen getest, waaronder HDI. De studie bevestigt dat HDI een huidsensibiliserende stof is en ontstekingen in de huid veroorzaakt als gevolg van stimulatie van het immuunsysteem (Park et al. 2018).

In het rapport uit 2020 is reeds geconcludeerd dat HDI een huidsensibiliserende stof is die allergische contactdermatitis in mensen kan veroorzaken. Deze studies bevestigen deze conclusie en geven daarom geen nieuwe inzichten ten opzichte van het rapport in 2020 (Ezendam et al. 2020).

4 Conclusie

De literatuurstudie die is uitgevoerd heeft geen wetenschappelijke studies bij mensen of proefdieren opgeleverd die nieuwe inzichten geven over de nadelige gezondheidseffecten of ziekten die kunnen worden veroorzaakt door HDI prepolymereën of HDI monomeer. De nieuwe studies bevestigen de eerdere getrokken conclusies met betrekking tot allergische contactdermatitis, irritatie van de ogen en beroepsastma bij mensen. Deze actualisatie geeft daarom geen aanleiding tot aanpassingen van de conclusies die het RIVM heeft getrokken op basis van haar eerdere onderzoek (Ezendam et al. 2020).

5 Referenties

- Ezendam, J., S.P. den Braver-Serwadj, H.J. Heusinkveld, and E.V.S. Hessel. 2020. 'Nadelige gezondheidseffecten en ziekten veroorzaakt door blootstelling aan hexamethyleen di-isocyanaat (HDI). Literatuuronderzoek en consultatie van deskundigen', *RIVM Bilthoven*, RIVM-rapport 2020-0013.
- Mason, P., A. C. Frigo, M. C. Scarpa, P. Maestrelli, and G. Guarnieri. 2018. 'Cluster analysis of occupational asthma caused by isocyanates', *J Allergy Clin Immunol*, 142: 2011-12 e2.
- Ohtake, T., Y. Maeda, T. Hayashi, H. Yamanaka, M. Nakai, and M. Takeyoshi. 2018. 'Applicability of an Integrated Testing Strategy consisting of in silico, in chemico and in vitro assays for evaluating the skin sensitization potencies of isocyanates', *Toxicology*, 393: 9-14.
- Park, H. J., W. S. Choi, W. Y. Lee, Y. Choi, C. Park, J. H. Kim, K. H. Hong, and H. Song. 2018. 'A novel mouse model of atopic dermatitis that is T helper 2 (Th2)-polarized by an epicutaneous allergen', *Environ Toxicol Pharmacol*, 58: 122-30.
- RIVM. 2020. 'CARC op de POMS-locaties van Defensie: blootstelling en gezondheidsrisico's. Bevindingen uit het onderzoek op hoofdlijnen, met speciale aandacht voor het bestanddeel HDI.', *RIVM Bilthoven*, RIVM-rapport 2020-0017.

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag