

Verzonden:

maandag 29 juni 2015 14:53

Aan:

CC:

Onderwerp:

protocol-Rustemeyer/bijdrage Kennisplatform

Beste [redacted] en [redacted],

In vervolg op ons gesprek van afgelopen dinsdag, toen [redacted] en ik jullie lieten weten dat het Kennisplatform Gespoten PURschuim in beginsel instemde met medewerking aan de ontwikkeling van het protocol-Rustemeyer, kan ik jullie berichten dat de financiering vanuit onze kant inmiddels rond is en dat het Kennisplatform bereid is een bedrag van maximaal € 45.000, - inclusief btw bij te dragen. Het leek me goed jullie dit alvast te laten weten. Op korte termijn ontvangen jullie onze officiële bevestiging, waarin ook de nadere vragen, suggesties en voorwaarden voor onze medewerking (zoals vorige week besproken) zullen worden beschreven, zodat die kunnen worden meegenomen in de definitieve versie van het onderzoeksprotocol die door de onderzoekers van het team-Rustemeyer moet worden opgesteld.

Ik vertrouw erop jullie hiermee voor het moment naar behoren te hebben geïnformeerd. Mochten jullie vragen hebben, dan ben ik jullie graag van dienst.

Vriendelijke groeten, mede namens [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

This email is intended only for the named addressee. It may contain information that is confidential/private, legally privileged, or copyright-protected, and you should handle it accordingly. If you are not the intended recipient, you do not have legal rights to retain, copy, or distribute this email or its contents, and should promptly delete the email and all electronic copies in your system; do not retain copies in any media. If you have received this email in error, please notify the sender promptly. Thank you

2

van:

Verzonden:

donderdag 2 juli 2015 15:22

Aan:

Onderwerp:

Bijlagen:

formulieren verzoek tot subsidie/ fin bijdrage

instemming [redacted] bijdrage ontwikkeling diagnose PUR-klachten.pdf

Dag [redacted]

Wil je mij de geëigende formulieren sturen die organisatie moeten gebruiken als ze subsidie willen aanvragen. Ik stuur ze dan wel weer verder.

Moet de aanvrager bij die formulieren ook nog een begeleidende voegen?

Het gaat hier om een bijdrage aan het opstellen van een diagnostiek van gezondheidsklachten bij gespoten PUR - schuim. Bijgaand de memo op basis waarvan [redacted] instemming heeft verleend.

Al vast dank

Met vriendelijke groet



Ministerie van Binnenlandse Zaken en
Koninkrijksrelaties

Aan
Van

Attkoord

tum
juni 2015

OW 2/7

memo

Instemmen met een verzoek voor een verlenen financiële bijdrage voor het ontwikkelen van een *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten bij gespoten PUR-schuim

11.1

- Naar aanleiding van de kamerbrief van minister Blok d.d. 29 augustus 2013 als reactie op TNO-onderzoek gespoten PUR-schuim bij vloerisolatie heeft het Kennisplatform gespoten PUR-schuim een Actieplan voor een veilige toepassing van in kruipruimtes gespoten PUR-schuim opgesteld en de intentie uitgesproken te komen tot een uniforme klachtenafhandeling binnen een breed expertplatform en een landelijke registratie.
- Die actie heeft in overleg met GGD en BZK geleid tot een overleg met Arbeids-Dermatologisch Centrum VUmc Amsterdam (ADC) en de Polikliniek Mens en Arbeid van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC (PMA). ADC en PMA hebben een plan van aanpak opgesteld voor de uitwerking van een *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten.
- Voor de uitwerking zal ADC/PMA aan partijen financiering vragen.
- Zowel het Kennisplatform, de GGD als BZK kunnen zich vinden in dat plan van aanpak en vinden het essentieel voor een verdere uitwerking dat ook het Meldpunt PUR-slachtoffers zich in dat projectplan kan vinden, bij voorkeur zich hieraan committeert.
- BZK heeft voor documentatie van het proces met een mail van 19 mei 2015 aan zowel het Meldpunt PUR slachtoffers als het kennisplatform per mail gevraagd of:

11.1

De situatie is thans dat:

- o Partijen, waaronder het ministerie van BZK, het gewenst vinden dat er een gedragen diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten a.g.v. gespoten-PUR-schuim komt.
- o Het Kennisplatform en het Meldpunt PURslachtoffers, die in de regel tegenover elkaar staan, zich kunnen vinden in het projectplan. Het Meldpunt PURslachtoffers wil evenwel de handen helemaal vrij houden. Het Kennisplatform wil het project meefinancieren, maar met het oog op onafhankelijk onderzoek niet betrokken zijn bij de uitvoering.

11.1

Van: [REDACTED]
 Verzonden: vrijdag 3 juli 2015 08:41
 Aan: [REDACTED]
 Onderwerp: FW: protocolontwikkeling/participatie Kennisplatform Gespoten PURschuim

Beste [REDACTED]

Ter informatie stuur ik jullie hierbij de mail die zojuist naar [REDACTED] is uitgegaan. Mochten jullie vragen hebben, dan ben ik jullie graag van dienst.

Vriendelijke groeten,

Van: [REDACTED]
 Verzonden: vrijdag 3 juli 2015 8:38
 Aan: [REDACTED]@ggd.groningen.nl
 Onderwerp: protocolontwikkeling/participatie Kennisplatform Gespoten PURschuim

Geachte heer [REDACTED] beste [REDACTED]

Na jouw mail op 20 april jl. ontving het Kennisplatform Gespoten PURschuim op 19 mei jl. van [REDACTED] een herziene, op 29 april 2015 gedateerde versie van het document 'Ontwikkeling van een *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten'. In de begeleidende mail stelde [REDACTED] het Kennisplatform en het Meldpunt PUR-slachtoffers de vraag of het projectplan op hun instemming kan rekenen en of beide instanties bereid zijn tot participatie. Daarnaast werd de vraag gesteld of men bereid is tot een financiële deelname in een dekking van 50% van de onderzoekskosten door private partijen.

Medefinanciering op voorwaarden

Over bovenstaand verzoek heeft de afgelopen periode intensief overleg plaatsgevonden binnen het Kennisplatform. Onze excuses dat hiermee zoveel tijd gemoeid was, maar wij achtten het noodzakelijk om zorg te dragen voor een gedegen interne afstemming, en dat kostte de nodige tijd. Inmiddels kan ik je berichten dat het Kennisplatform heeft besloten maximaal € 45.000 inclusief btw bij te dragen aan de ontwikkeling van het protocol. Het Kennisplatform verbindt aan zijn instemming de volgende voorwaarden:

- het Meldpunt PUR-slachtoffers en het Kennisplatform worden door de onderzoekers op dezelfde wijze en in dezelfde mate om input gevraagd tijdens het ontwikkelingstraject;
- de onderzoekers leggen te zijner tijd de conceptversie van hun rapport voor aan het ministerie van BZK, het Meldpunt en het Kennisplatform, en geven de instanties voldoende tijd om op het conceptrapport te reageren.

Vragen en opmerkingen

Daarnaast stellen wij het op prijs antwoorden te ontvangen op vragen en opmerkingen die wij op 1 mei jl. kenbaar hebben gemaakt aan het onderzoeksteam. Graag zouden wij zien dat deze vragen en opmerkingen worden betrokken bij het finaliseren van het definitieve onderzoeksprotocol. Het gaat hierbij om de volgende vragen:

1. Kunt u de betekenis aangeven van de (toegevoegde) passage in de 3^e bullit: '*Naast deze inhoudelijke kant wordt rekening gehouden met randvoorwaardelijke aspecten bij gebruik voor juridische bewijsvoering*'? Welke randvoorwaardelijke aspecten betreft dit? Begrijpen wij hieruit dat de onderzoekers er rekening mee houden dat het protocol ook te gebruiken moet zijn om in eventuele rechtszaken aan te tonen of sprake is van medisch causaal verband tussen de klachten en het aanbrengen van PUR?
2. Wat is de meerwaarde van de (toegevoegde) passage in de 5^e bullit: '*Voor patiënten de mogelijkheid om niet*

deel te nemen aan dergelijk onderzoek of een deel ervan? Als dit protocol een state-of-the-art evidence based methode voor diagnostiek beschrijft, waarom zou een patiënt dan geen medewerking willen verlenen? Vanzelfsprekend is het uiteindelijk aan de patiënt om hierin zelf een afweging te maken en een besluit te nemen, maar indien hij ervoor kiest zich niet aan de methode te onderwerpen, dan accepteert hij ook dat hij niet te weten komt wat hem mankeert, zodat evenmin kan worden vastgesteld of de ervaren gezondheidsklachten eventueel in verband kunnen staan met het aanbrengen van PUR.

3. Wij hebben er kennis van genomen dat de stappen in het proces worden voorgelegd aan de leden van de te formeren klankbordgroep (pagina 2, 1^e bullit). Gaan wij er terecht van uit dat de leden van de klankbordgroep in dezen slechts een adviserende (derhalve geen instemmende) rol hebben, en dat de beoogde projectleden uiteindelijk op onafhankelijke wijze tot hun oordeel komen? Wat is de taak van de klankbordgroep, uit hoeveel leden bestaat deze en hoe verhoudt de taak van de klankbordgroep zich tot het raadplegen van de relevante specialisten en instituten (genoemd in bijlage 3) om tot draagvlak en waar mogelijk tot consensus te komen? Mogen wij aannemen dat de beoogde projectleden op onafhankelijke wijze tot hun oordeel komen, ook ingeval geen draagvlak of consensus wordt bereikt?

4. Onze mail van 26 maart jl, waarin wij reageerden op een eerdere versie van het onderzoeksvoorstel, bevatte de volgende passages: *'Wij gaan ervan uit dat de diagnostische werkwijze voorziet in een brede oorzaakanalyse van gemelde gezondheidsklachten; breder derhalve dan isocyanaten en PUR als mogelijke oorzaken. Voorts gaan wij ervan uit dat het proces wordt doorlopen zoals in uw brief en bijlagen wordt beschreven. Desgewenst kunnen wij de medici die bij het onderzoek zijn betrokken, in de uitwerkingsfase in contact brengen met ons bekende medici/toxicologen voor specifieke adviezen of ondersteuning.'* Graag krijgen wij de bevestiging dat deze aanname juist is.

Gevraagde reacties

Het Kennisplatform Gespoten PURschuim stelt prijs op de volgende reacties van het onderzoeksteam:

- een bevestiging dat het onderzoeksteam de door ons gestipuleerde voorwaarden voor medefinanciering aanvaardt;
- een inhoudelijke reactie op de hierboven weergegeven vragen en opmerkingen.

Qua timing hopen wij dat het onderzoeksteam zijn acceptatie van onze voorwaarden voor medefinanciering op een zodanige termijn kenbaar zal maken dat het onderzoekstraject op 1 september aanstaande van start kan gaan, waarmee een opleverdatum van het protocol voor 1 maart 2016 gerealiseerd wordt. De inhoudelijke reactie op de vragen en opmerkingen zien wij graag voor de beoogde startdatum (1 september aanstaande) tegemoet, zodat er vóór de start van het onderzoek een finaal onderzoeksprotocol ligt waarmee het Kennisplatform kan instemmen.

Vriendelijke groeten, namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

Van: [redacted]
Verzonden: vrijdag 3 juli 2015 11:40
Aan: [redacted]
CC: [redacted] @ggd.groningen.nl; [redacted] @basf.com;
Onderwerp: uitvoeren opstellen diagnostiek
Bijlagen: formulier 2014 04 15 dgWB Standaard_subsidieaanvraagformulier_def_10.docx

Geachte heer [redacted]

Het heeft even zijn tijd nodig gehad, maar uiteindelijk is er een formule gevonden voor financiering van de ontwikkeling van een *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten.
Zowel het Kennisplatform gespoten PUR-schuim als BZK zijn bereid om het project voor 50% te financieren.

Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim heeft nog wel een aantal opmerkingen en vragen gestuurd aan [redacted]. M.i. hoeft het daaraan invulling geven niet opbezwaren te stuiten, maar het moet nog wel worden verankerd in het projectplan.

Ik stel voor dat we hiermee over kunnen gaan naar een volgende fase en dat een subsidieaanvraag bij BZK kan worden ingediend.

Ik vraag u:

- het projectplan in overleg met [redacted] te actualiseren
- het bijgevoegde formulier in te vullen en met het geactualiseerde projectplan te mailen aan [redacted]@minbzk.nl en [redacted]@minbzk.nl

Met vriendelijke groet,

[redacted]
ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
directie Bouwen
Bouwkwaliteit
Postbus 20011
2500EA Den Haag
[redacted]@minbzk.nl
[redacted]
bezoekadres Turfmarkt 147

6



Ministerie van Binnenlandse Zaken en
Koninkrijksrelaties

Subsidieaanvraagformulier

Subsidieregeling experimenten en kennisoverdracht wonen 2013

Raadpleeg eerst de toelichting voordat u het formulier invult. De toelichting treft u als bijlage bij dit aanvraagformulier

Inleiding

Lees de toelichting goed door voor u het aanvraagformulier invult. De toelichting ondersteunt u bij het zo juist en volledig mogelijk invullen van de subsidieaanvraag.

Een volledige aanvraag is ondertekend door de daartoe bevoegde statutair bestuurder en gaat vergezeld van alle gevraagde documenten.

Vul het formulier digitaal in, print het ingevulde formulier uit en plaats de benodigde handtekening. Stuur het ingescande formulier inclusief alle gevraagde bijlagen bij voorkeur per e-mail naar:

....

U kunt de aanvraag ook per post verzenden naar:

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
Directoraat Generaal Wonen en Bouwen
Directie Bouwen
t a v.

Postbus 20011
2500 EA Den Haag

Subsidieaanvraag

1.1 Gegevens aanvrager

1.1.1 *Gegevens organisatie*

Organisatie	Naam organisatie
Rechtsvorm	Rechtsvorm
Kvk Inschrijfnummer	Kvk-nummer
BTW-nummer	BTW-nummer
Banknummer	IBAN;BIC code rekeningnummer Op naam van ..
Bezoekadres	Straat + Huisnummer Postcode + Plaats
Postadres	Straat + Huisnummer Postcode + Plaats

1.1.2 *Contactpersoon*

Contactpersoon	Naam
Functie	Functie contactpersoon
Telefoon	Telefoonnummer
E-mailadres	E-mailadres

1.2 Beschrijving aanvraag

1.2.1 Doel

Geef een korte beschrijving van het doel van de te subsidiëren activiteit.

Vul hier het doel in van uw project of activiteit.

1.2.2 Activiteiten

Geef een overzicht van de activiteiten inclusief een korte toelichting waarmee u uw doel wilt bereiken.

Beschrijf hier de activiteiten.

1.2.3 Kosten en looptijd

- | | |
|--|-------------------------|
| Wat zijn de totale kosten van uw project? | € Vul bedrag in |
| Welk bedrag wilt u gesubsidieerd hebben? | € Vul bedrag in. |
| Welk is de looptijd van de gesubsidieerde activiteiten | Startdatum
Einddatum |
| Indien mogelijk, wilt u een voorschot? | Maak uw keuze. |
| Hoe wilt u het voorschot uitgekeerd krijgen? | Maak uw keuze. |

1.3 Ondertekening

Dit formulier dient namens uw organisatie rechtsgeldig te worden ondertekend door een hiertoe bevoegd statutair bestuurder.

Datum

Plaats

Vul hier datum in.

Vul hier plaats in.

Handtekening

Bij deze aanvraag dient u minimaal de volgende bijlagen mee te sturen:

1. Beleidsplan, Projectplan of activiteitenplan van de te subsidiëren activiteiten;
2. Begroting van de activiteiten, minimaal onderverdeeld in personele en materiële kosten per activiteit en voorzien van een dekkingsvoorstel van die kosten;
3. Verklaring de-minimissteun (of een toelichting waarom deze niet van toepassing is voor de subsidieaanvrager);
4. Bewijsstuk waaruit de bevoegdheid blijkt van de ondertekenaar van de subsidieaanvraag;
5. Bewijsstuk waaruit blijkt wie de eigenaar is van het bankrekeningnummer.

Het geheel, bestaande uit de aanvraag en bijlagen, dient u te voorzien van een ondertekend en gedateerd begeleidend schrijven waarin u eventueel aanvullende informatie, bijvoorbeeld ten behoeve van de besluitvorming over uw aanvraag, kunt vermelden.

Toelichting

Aan te leveren informatie

Alleen volledig ingevulde aanvraagformulieren worden in behandeling genomen. Een volledige aanvraag heeft betrekking op één project, is volledig ingevuld en gaat vergezeld van **alle** gevraagde bijlagen en bescheiden.

1.1.1. Contactgegevens

Bij deze vraag vult u de gegevens van uw organisatie in. Indien het bezoekadres gelijk is aan het postadres hoeft u het postadres niet in te vullen.

1.1.2. Contactpersoon

U dient de voorletters en de volledige uitgeschreven tussenvoegsels en achternaam van de contactpersoon in te vullen (dus niet "v.d."), zodat het secretariaat de correspondentie op de juiste wijze kan adresseren.

1.2.1. Doel

Hier geeft u kort aan wat u bereikt wilt hebben als het project is afgerond. U kunt hier ook eventuele producten benoemen die het project zal opleveren (bijvoorbeeld: een methodiekbeschrijving of een samenwerkingsovereenkomst).

Geef een reële opgave van wat u wilt bereiken. Het al dan niet realistisch zijn van de doelstelling weegt me bij de beoordeling van de aanvraag.

1.2.2. Activiteiten

Benoem eerst de geplande projectactiviteiten. Geef eenduidig en concreet te nemen acties weer per activiteit. U dient tevens aan te geven welke resultaten en effecten de omschreven activiteiten opleveren. U vult bij iedere activiteit in welke resultaten en effecten de activiteit oplevert voor de doelstelling van het project.

U dient de resultaten en effecten "output en outcome gericht" te formuleren. Als output wilt u bijvoorbeeld bij activiteit 1 een congres of bijeenkomst organiseren. Resultaten en effecten kunnen in dit verband zijn dat u 600 uitnodigingen verstuurt, 80 bezoekers hoopt te ontvangen en 20 deelnemers hoopt te werven voor uw project.

1.2.3. Kosten en looptijd

Kosten

Vul zowel de totale kosten van het project in als het deel van de kosten dat u gesubsidieerd wilt hebben. Het gevraagde gesubsidieerde bedrag wordt in relatie tot het doel dat u ermee wilt bereiken en de activiteiten die u wilt ontplooiën, meegewogen in de beoordeling.

Looptijd

Geef hier de totale looptijd van het project weer. Deze gegevens hebben wij nodig voor de planning van de verantwoording en afwikkeling in geval van verstrekking van de subsidie.

Bevoorschotting

Geef aan of u aanspraak wilt maken op een voorschot en in hoeveel termijnen u het voorschot uitgekeerd wilt krijgen. Het is ter beoordeling aan het ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties of zij akkoord gaat met uw voorstel.

1.3. Ondertekening

Dit formulier dient namens uw organisatie rechtsgeldig te worden ondertekend door een hiertoe bevoegd statutair bestuurder. Bij behandeling van uw aanvraag controleren wij of de bestuurder staat geregistreerd in het KvK-register. Indien de bestuurder niet in het KvK is opgenomen, wordt de aanvraag niet in behandeling genomen. Indien er sprake was van een wisseling van bestuurder, dient een KvK-uitreksel mee te worden gezonden.

Behandeltermijnen

Behandelen aanvraag

Voor de behandeling van een subsidieaanvraag hanteren wij de wettelijke termijn van maximaal 13 weken. In uitzonderingsgevallen geldt een termijn van 22 weken. Deze termijn geldt voor subsidieaanvragen waarbij sprake is van EU-cofinanciering of bij aanvragen waarvoor een beoordelingscommissie moet worden ingesteld. U ontvangt binnen 2 weken na ontvangst van uw aanvraag een ontvangstbevestiging waarin de behandeltermijn staat vermeld.

Ontbrekende informatie

Wanneer wij constateren dat de door u ingeleverde aanvraag onvolledig is, ontvangt u binnen 2 weken na ontvangst een verzoek om de ontbrekende informatie aan te vullen. U heeft dan 2 weken om de informatie aan te leveren.

Uw aanvraag wordt niet in behandeling genomen wanneer u, na eerder verzoek om aanvullende informatie, alsnog niet binnen de termijn van 2 weken de ontbrekende informatie heeft aangeleverd. U wordt hiervan schriftelijk op de hoogte gebracht.

Van: [redacted]@amc.uva.nl>

Verzonden: vrijdag 3 juli 2015 14:50

Aan: [redacted]

CC: [redacted]; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]

[redacted]@basf.com; [redacted]

Onderwerp: RE: uitvoeren opstellen diagnostiek

Geachte [redacted]

om een lang verhaal kort te maken: we zullen hiervoor zorgen.

Naar ik begrepen heb zult u het verdere beloop niet meemaken door gebruikmaking van uw pensioenrecht. Dank voor uw inspanningen en ook namens [redacted] het allerbeste.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
consulent Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
GSM: [redacted]

Van: [redacted]@minbzk.nl]

Verzonden: vrijdag 3 juli 2015 11:40

Aan: J.G. Bakker

CC: [redacted]; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]; [redacted]@basf.com;

Onderwerp: uitvoeren opstellen diagnostiek

Geachte heer [redacted]

Het heeft even zijn tijd nodig gehad, maar uiteindelijk is er een formule gevonden voor financiering van de ontwikkeling van een *evidence based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten.

Zowel het Kennisplatform gespoten PUR-schuim als BZK zijn bereid om het project voor 50% te financieren.

Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim heeft nog wel een aantal opmerkingen en vragen gestuurd aan [redacted]. M.i. hoeft het daaraan invulling geven niet opbezwaren te stuiten, maar het moet nog wel worden verankerd in het projectplan.

Ik stel voor dat we hiermee over kunnen gaan naar een volgende fase en dat een subsidieaanvraag bij BZK kan worden ingediend.

Ik vraag u:

- het projectplan in overleg met [redacted] te actualiseren
- het bijgevoegde formulier in te vullen en met het geactualiseerde projectplan te mailen aan [redacted]@minbzk.nl en [redacted]@minbzk.nl

Met vriendelijke groet,

[redacted]
ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
directie Bouwen
Bouwkwaliteit
Postbus 20011
2500 EA Den Haag

██████████@minbzk.nl

t ██████████
bezoekadres Turfmarkt 147

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.
This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages. .

AMC Disclaimer : <http://www.amc.nl/disclaimer>

Van: [redacted] <[redacted]@amc.uva.nl>
Verzonden: woensdag 7 oktober 2015 14:47
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: uitvoeren opstellen diagnostiek

Urgentie: Hoog

Geachte [redacted]

dank, maar vervelend om te moeten lezen. U zult van mijn collega [redacted] dan ook op korte termijn vernemen wat de status van de documenten:

- verzenddatum
- resp. de route intern VUmc
- datum te verwachten door u

Met excuses voor dit ongemak. Met vr.gr.

[redacted]
 Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
 consultant Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
 GSM: [redacted]

Van: [redacted]@minbzk.nl]
Verzonden: maandag 5 oktober 2015 18:01
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: uitvoeren opstellen diagnostiek

Geachte heer [redacted]

In onderstaande mail van 21 september geeft u aan dat de stukken naar mij onderweg zijn. Deze heb ik nog niet ontvangen.

Ik wil u verzoeken de stukken deze week of uiterlijk volgende week aan ons te mailen (aan [redacted]@minbzk.nl en [redacted]@minbzk.nl). Dit in verband met het tijdig kunnen beoordelen en verwerken van de documenten en het sluiten van de begroting 2015.

Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,
 Met vriendelijke groet,

[redacted]
 Beleidsmedewerker bouwkwantiteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
 DG Wonen en Bouwen | Directie Bouwen

Tuurfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
 Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [redacted]
 [redacted]@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig

Van: [redacted] [mailto:[redacted]@amc.uva.nl]

Verzonden: maandag 21 september 2015 13:54

Aan: [redacted]

CC: [redacted]; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]

Onderwerp: RE: uitvoeren opstellen diagnostiek

Geachte [redacted]

naar ik begrepen heb van mijn collega [redacted], de formeel verantwoordelijke voor het project, is de officiële aanvraag via de juiste documenten naar u onderweg. Bijgevoegd is ook de laatste versie van het projectplan. Aanvullend nog het volgende:

- Op uitdrukkelijk verzoek van het Kennisplatform Gespoten PURschuim (medefinancier) zal de projectgroep de conceptversie van de eindrapportage voorleggen niet alleen aan dit forum maar ook aan het Meldpunt Pur-slachtoffers.
- Uitdrukkelijk alleen om te corrigeren voor fouten of feitelijke onjuistheden.

Met de pensionering van [redacted] verliezen wij een bekend gezicht en iemand die weet had "van de hoed en de rand". Mijn voorstel luidt dan ook om een afspraak te maken om correspondentie gemakkelijker te maken en van gedachten te wisselen over tussentijdse communicatie. Indien accoord zal ik hiertoe het initiatief nemen.

Met vr.gr.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
consulent Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
GSM: [redacted]

Van: [redacted] [mailto:[redacted]@minbzk.nl]

Verzonden: maandag 21 september 2015 13:20

Aan: [redacted]

Onderwerp: RE: uitvoeren opstellen diagnostiek

Geachte heer Bakker,

Zoals reeds in onderstaande mailwisseling is aangekondigd, volg ik [redacted] op bij het ministerie van BZK. [redacted] vraagt u in onderstaande mailwisseling om mij het geactualiseerde projectplan te sturen. Volgens mij heb ik deze nog niet ontvangen. Kunt u mij deze alsnog sturen?

Bij voorbaat dank voor uw reactie,
Met vriendelijke groet,

[redacted]
Beleidsmedewerker bouwkwiteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Wonen en Bouwen | Directie Bouwen

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [redacted]
[redacted]@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig

Van: [redacted]@amc.uva.nl]

Verzonden: vrijdag 3 juli 2015 14:50

Aan: [redacted]

CC: [redacted]; [redacted]@ugd.groningen.nl; [redacted]; [redacted]@basf.com;

Onderwerp: RE: uitvoeren opstellen diagnostiek

Geachte heer [redacted]

om een lang verhaal kort te maken: we zullen hiervoor zorgen.

Naar ik begrepen heb zult u het verdere beloop niet meemaken door gebruikmaking van uw pensioenrecht. Dank voor uw inspanningen en ook namens [redacted] het allerbeste.

[redacted]
[redacted]
Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
consulent Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
GSM: [redacted]

Van: [redacted]@minbzk.nl]

Verzonden: vrijdag 3 juli 2015 11:40

Aan: [redacted]

CC: [redacted]@ugd.groningen.nl; [redacted]; [redacted]@basf.com;

Onderwerp: uitvoeren opstellen diagnostiek

Geachte [redacted]

Het heeft even zijn tijd nodig gehad, maar uiteindelijk is er een formule gevonden voor financiering van de ontwikkeling van een *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten.

Zowel het Kennisplatform gespoten PUR-schuim als BZK zijn bereid om het project voor 50% te financieren.

Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim heeft nog wel een aantal opmerkingen en vragen gestuurd aan [redacted]. M.i. hoeft het daaraan invulling geven niet opbezwaren te stuiten, maar het moet nog wel worden verankerd in het projectplan.

Ik stel voor dat we hiermee over kunnen gaan naar een volgende fase en dat een subsidieaanvraag bij BZK kan worden ingediend.

Ik vraag u:

- het projectplan in overleg met [redacted] te actualiseren
- het bijgevoegde formulier in te vullen en met het geactualiseerde projectplan te mailen aan [redacted]@minbzk.nl en [redacted]@minbzk.nl

Met vriendelijke groet,

[redacted]
ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
directie Bouwen
Bouwkwaliteit
Postbus 20011
2500 EA Den Haag
[redacted]@minbzk.nl
t [redacted]
bezoekadres Turfmarkt 147

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 18 november 2015 18:00
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]@nvpu.nl
Onderwerp: terugkoppeling gesprek gisteren

Beste [REDACTED]

[REDACTED] en ik vonden het plezierig gisteren met je te hebben gesproken over de stand van zaken met betrekking tot het Kennisplatform Gespoten PURschuim.

Vanmiddag heb ik contact gehad met [REDACTED] over de financieringsstromen rondom de protocolontwikkeling. Hoewel het niet zijn voorkeur heeft, kan hij er goed mee leven dat VUmc rechtstreeks factureert naar het Kennisplatform. Hij beschikt inmiddels over de relevante factuurgegevens.

Verder hebben we gisteren gesproken over het RIVM-onderzoek naar de relatie tussen verschillende isolatiematerialen en gezondheid. De beoogde uitkomst hiervan lijkt enigszins te verschuiven: naar de ontwikkeling van enkele praktische handvatten voor consumenten. De voor 16 december geplande bijeenkomst – in opdracht van het RIVM georganiseerd door Rijkswaterstaat in het LEF Future Center - wordt namens het Kennisplatform bijgewoond door [REDACTED] mogelijk samen met iemand vanuit de achterban van het platform.

Verder zou ik je nog laten weten met welke Tweede Kamerleden we in gesprek gaan. Het betreft Roald van der Linde (VVD), Albert de Vries (PvdA), Farshad Bashir (SP) en Erik Ronnes (CDA). De gesprekken met hen zijn gepland voor december. Zoals we gisteren aangaven, is het doel de desbetreffende Tweede Kamerleden bij te praten over hetgeen het Kennisplatform de afgelopen jaren tot stand heeft gebracht en welke ontwikkelingen er momenteel spelen, zodat zij goed geïnformeerd zijn over het waarom en het hoe van het Kennisplatform. In januari willen we om de tafel met stakeholders als Aedes, Vereniging Eigen Huis, Vastgoedbelang en Woonbond, teneinde ook hen bij te praten.

Tot zover de korte terugkoppeling van het gesprek van gisteren. We spraken af dat we vooralsnog geen vervolgspraak maken, maar dat we bekijken of er begin volgend jaar aanleiding is om opnieuw contact te hebben.

Vriendelijke groeten,
namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: maandag 14 december 2015 09:00
Aan: [redacted]@environmentalmedicine.nl
CC: [redacted]@fleishman.com; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]
 [redacted]@amc.uva.nl; [redacted]
Onderwerp: Uitnodiging consensusbijeenkomst PUR-project 5 februari
Bijlagen: Ontwikkeling van een evidence bases richtlijn/- versie 270815.doc;
 Routebeschrijving VUMc.doc

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

Consensusbijeenkomst

Geachte [redacted]

In de afgelopen periode hebben wij contact gehad in het kader van het PUR-project. Na iedereen geconsulteerd te hebben zoals weergegeven in het onderzoeksvoorstel aan het Ministerie van Binnenlandse Zaken (zie bijlage 1) volgt volgens plan een consensusbijeenkomst, de volgende fase van het onderzoek. We nodigen u van harte uit deel te nemen aan deze bijeenkomst, gepland op vrijdag 5 februari 2016, van 14.00 uur tot 16.00 uur. Voorafgaand aan deze bijeenkomst zullen u in januari een conceptvoorstel en de agenda worden toegestuurd, evenals de exacte locatie.

In afwachting van uw antwoord verblijven wij,

[redacted] arts-onderzoeker VUMc (telefoon: [redacted]) namens

[redacted] dermato-allergoloog, ArbeidsDermatologisch Centrum VUMc Amsterdam

[redacted] klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam

[redacted] klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam

[redacted] milieuaris GGD Groningen

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 17 december 2015 13:57
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]@nvpu.nl
Onderwerp: gesprekken Kamerleden
Bijlagen: Gespoten PURschuim december 2015.pdf

Beste [REDACTED]

Van [REDACTED] begreep ik dat de bijeenkomst van het RIVM gisteren goed is verlopen. Ik mail je om je te laten weten dat de gesprekken met de Tweede Kamerleden, waarover we je op 17 november informeerden, inmiddels alle gevoerd zijn. Behalve de hieronder genoemde parlementariërs (Van der Linde, De Vries, Bashir en Ronnes) hebben we ook Kamerlid Johan Houwers (eenmansfractie) gesproken. De gesprekken verliepen prima: de desbetreffende Kamerleden zijn (weer) goed op de hoogte van de situatie en weten ons te vinden, mocht daar in de toekomst aanleiding voor zijn. In de gesprekken proefden we bij geen van allen zorg over gespoten purschuim; te merken was dat het onderwerp momenteel geen echt issue is. Onze gesprekspartners stelden het op prijs dat we het initiatief hadden genomen – ook al was er geen actuele aanleiding en hadden we geen concrete vraag – om hen bij te praten.

Hierbij vind je een document dat we na afloop van de gesprekken hebben achtergelaten en per mail hebben nagestuurd. Dit document is ook gemaild naar Kamerleden die wel geïnteresseerd waren in het onderwerp, maar vooralsnog geen tijd hadden voor een gesprek: Stientje van Veldhoven (D66), Carla Dik-Faber (ChristenUnie), Linda Voortman (GroenLinks) en Roelof Bisschop (SGP). Daarbij hebben we het aanbod gedaan om in het nieuwe jaar alsnog in gesprek te gaan, mochten ze daarvoor openstaan.

Ik vertrouw erop je hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Mocht je nog vragen hebben, dan beantwoord ik die graag. Tot slot wens ik je prettige feestdagen toe.

Vriendelijke groeten,
namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 18 november 2015 18:00
Aan: [REDACTED]@minbzk.nl>

CC: [REDACTED]@nvpu.nl

Onderwerp: terugkoppeling gesprek gisteren

Beste [REDACTED]

[REDACTED] en ik vonden het plezierig gisteren met je te hebben gesproken over de stand van zaken met betrekking tot het Kennisplatform Gespoten PURschuim.

Vanmiddag heb ik contact gehad met [REDACTED] over de financieringsstromen rondom de protocolontwikkeling. Hoewel het niet zijn voorkeur heeft, kan hij er goed mee leven dat VUmc rechtstreeks factureert naar het Kennisplatform. Hij beschikt inmiddels over de relevante factuurgegevens.

Verder hebben we gisteren gesproken over het RIVM-onderzoek naar de relatie tussen verschillende isolatiematerialen en gezondheid. De beoogde uitkomst hiervan lijkt enigszins te verschuiven: naar de ontwikkeling van enkele praktische handvatten voor consumenten. De voor 16 december geplande bijeenkomst – in opdracht van het RIVM georganiseerd door Rijkswaterstaat in het LEF Future Center – wordt namens het Kennisplatform bijgewoond door [REDACTED] mogelijk samen met iemand vanuit de achterban van het platform.

Verder zou ik je nog laten weten met welke Tweede Kamerleden we in gesprek gaan. Het betreft Roald van der Linde (VVD), Albert de Vries (PvdA), Farshad Bashir (SP) en Erik Ronnes (CDA). De gesprekken met hen zijn gepland voor december. Zoals we gisteren aangaven, is het doel de desbetreffende Tweede Kamerleden bij te praten over hetgeen het Kennisplatform de afgelopen jaren tot stand heeft gebracht en welke ontwikkelingen er momenteel spelen, zodat zij goed geïnformeerd zijn over het waarom en het hoe van het Kennisplatform. In januari willen we om de tafel met stakeholders als Aedes, Vereniging Eigen Huis, Vastgoedbelang en Woonbond, teneinde ook hen bij te praten.

Tot zover de korte terugkoppeling van het gesprek van gisteren. We spraken af dat we vooralsnog geen vervolgspraak maken, maar dat we bekijken of er begin volgend jaar aanleiding is om opnieuw contact te hebben.

Vriendelijke groeten,
namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

Adres Polikliniek VUmc

De Boelelaan 1118 (eerste verdieping)

1081 HZ Amsterdam

Tel:



Gespoten PURschuim

Wat is Gespoten PURschuim?

Gespoten PURschuim is een veelgebruikt en veelzijdig isolatiemateriaal en wordt in Nederland dag in dag uit voor diverse doeleinden gebruikt. Isolatie met polyurethaanschuim (PURschuim) helpt huizen warm te houden in de winter en koel in de zomer. Omdat het direct wordt gespoten in gaten, scheuren en op andere oppervlakken die bijdragen aan warmteverlies, isoleert het en verhoogt het de luchtdichtheid. Het is een van de meest efficiënte en gemakkelijkste manieren om een woning weerbestendig te maken, zowel bij renovatie als bij nieuwbouw. Het materiaal wordt al 30 jaar toegepast in meer dan 80.000 kruipruimtes in Nederland en levert bij correcte en deskundige toepassing geen risico's op voor mens, dier of milieu.

Waarom een Kennisplatform?

Het Kennisplatform Gespoten PURschuim, opgericht in 2013, is een initiatief van de sector en heeft tot doel duidelijkheid te scheppen over de veiligheid van gespoten PURschuim in kruipruimtes. Daarnaast richt het platform zich op de bevordering van de juiste toepassing van gespoten PURschuim. Het platform bundelt kennis en expertise, en bevordert onderzoek, training en aangescherpte certificering op het gebied van gespoten PURschuim. Het Kennisplatform wordt gedragen door gecertificeerde verwerkers, leveranciers van grondstoffen en producenten van gespoten PURschuim.

Waar richt het Kennisplatform zich op?

Op 12 september 2013 presenteerde het Kennisplatform Gespoten PURschuim het Actieplan voor een veilige toepassing van gespoten PURschuim in kruipruimtes. Het plan bevat drie speerpunten:

- het bevorderen van en toezicht op de juiste toepassing van het product;
- het vergroten van het bewustzijn bij eindgebruikers om met een gecertificeerd bedrijf te werken;
- het bevorderen van landelijke registratie en uniforme klachtenafhandeling binnen een breed expertplatform.

Welke activiteiten heeft het Kennisplatform ondernomen en welke resultaten heeft het gerealiseerd?

- *Bevorderen van en toezicht op de juiste toepassing van het product*
 - De uitvoeringsrichtlijn voor het aanbrengen van gespoten PURschuim is uit voorzorg verder aangescherpt, wat onder meer tot uitdrukking komt in het advies aan de bewoners om tijdens de isolatiewerkzaamheden en tot twee uur erna uit huis te gaan, en de woonruimte extra te ventileren tot enkele dagen na de uitvoering van de werkzaamheden. Overigens is uit onderzoek gebleken dat de risicoreducerende maatregelen die golden voor het aanscherpen van de uitvoeringsrichtlijn afdoende waren om de veiligheid van bewoners en verwerkers te waarborgen.
 - Om verwerkers en verkopers nog bewuster te maken van het belang van de juiste toepassing van gespoten PURvloerisolatie en hun kennis daarover te vergroten zijn zij getraind en geëxamineerd. Daarbij is specifiek aandacht besteed aan het belang van het nemen van de voorgeschreven kwaliteits- en veiligheidsmaatregelen en goede communicatie met bewoners. Het toegenomen bewustzijn over de juiste toepassing is terug te zien in de inspectierapportages van certificeringsinstituut SKG-ikob.



- In het verlengde van eerder onderzoek door TNO is in opdracht van het Kennisplatform vervolgonderzoek verricht door ingenieursbureau RPS. De resultaten van deze studie waren in lijn met de uitkomsten van het TNO-onderzoek: er zijn geen gezondheidsrisico's voor bewoners zijn te verwachten zolang zij niet op voorhand zijn gesensibiliseerd. Ook de GGD heeft meer dan 40 situaties onderzocht en heeft evenmin een directe link kunnen leggen tussen ervaren gezondheidsklachten en gespoten PURvloerisolatie.
- Onvoldoende ventilatie, vocht en/of schimmelvorming in de woning blijken in veel gevallen de oorzaak van de gemelde gezondheidsklachten te zijn. Daarom heeft het Kennisplatform een voortrekkersrol gespeeld bij het opstellen van een isolatiebijsluiters voor eindgebruikers, in nauwe samenwerking met andere isolatiepartijen. Via het initiatief Wij-isoleren.nl worden eindgebruikers gewezen op het belang van ventilatie na isolatie en over de juiste toepassing van isolatieproducten.
- Het Kennisplatform zet zich voorts intensief in voor de veiligheid van de sprayer. Ter bescherming van deze werknemers die PURvloerisolatie aanbrengen in huizen en andere gebouwen is gewerkt aan een Risico Inventarisatie & Evaluatie (RI&E): een pakket maatregelen die in een arbocatalogus kunnen worden opgenomen. Daarbij wordt nauw samengewerkt met de Inspectie Sociale Zaken en Werkgelegenheid (ISZW) en de Stichting Arbouw.
- *Vergroten van het bewustzijn bij eindgebruikers om met een gecertificeerd bedrijf te werken*
 - De communicatie door gecertificeerde bedrijven met bewoners voorafgaand aan de verkoop, tijdens en na het aanbrengen van de isolatie is verbeterd. Hieraan wordt tijdens de training en in het examen specifieke aandacht besteed.
 - Het Kennisplatform is met een twintigtal betrokken partijen zoals Aedes, Vereniging Eigen Huis, Energie Nederland en Arbouw in gesprek gegaan om hen te wijzen op het belang van certificering.
 - Het Kennisplatform wijst in zijn communicatie met bewoners en andere eindgebruikers consequent op het belang van certificering.
 - Grondstofleveranciers hebben besloten om geen grondstoffen te leveren aan niet-gecertificeerde bedrijven.
- *Bevorderen van landelijke registratie en uniforme klachtenafhandeling*
 - Het Kennisplatform heeft een procedure opgesteld op basis waarvan klachten worden behandeld. Hiermee wordt voorkomen dat in gelijksoortige gevallen verschillende acties worden ingezet of onderling afwijkende opdrachten worden verstrekt voor nader of aanvullend onderzoek.
 - Op initiatief van het Kennisplatform is intensief overlegd met diverse betrokken instanties, zoals de PUR-expertgroep van de GGD en het ministerie van BZK, om te komen tot een eenduidige diagnostiek ten aanzien van onderzoek naar ervaren gezondheidsklachten die in verband worden gebracht met gespoten PURvloerisolatie.
 - In september 2015 is een traject gestart door drie partijen: het ArbeidsDermatologisch Centrum van het VUmc, de Polikliniek Mens en Arbeid van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten en GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde, in samenwerking met andere GGD's.
 - Het traject is gericht op de ontwikkeling van een protocol voor eenduidige diagnostiek om inzicht te krijgen in de mate van zekerheid waaraan gezondheidsklachten te relateren zijn. Deze diagnostiek moet bruikbaar zijn voor uniforme afhandeling van gezondheidsklachten en landelijke registratie.
 - De drie participanten hebben een klankbordgroep geformeerd met arbeidshygiënische en toxicologische specialisten en met instituten in Nederland, België en Duitsland.
 - De uitkomsten van het ontwikkelingstraject worden medio maart 2016 verwacht.

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: donderdag 28 januari 2016 08:29
Aan: [redacted]@umcutrecht.nl
CC: [redacted]@amc.uva.nl; [redacted]; [redacted]@ggd.groningen.nl;
[redacted]@fleishman.com, [redacted]
Onderwerp: Uitnodiging consensusbijeenkomst PUR-project
Bijlagen: Routebeschrijving%20VUmc.doc; Ontwikkeling%20van%20een%20evidence%
20bases%20richtlijn%20-%20versie%20270815.doc

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

Consensusbijeenkomst

Geachte [redacted]

In de afgelopen periode hebben wij contact gehad in het kader van het PUR-project. Na iedereen geconsulteerd te hebben zoals weergegeven in het onderzoeksvoorstel aan het Ministerie van Binnenlandse Zaken (zie bijlage 1) volgt volgens plan een consensusbijeenkomst, de volgende fase van het onderzoek. We nodigen u van harte uit deel te nemen aan deze bijeenkomst, gepland op vrijdag 5 februari 2016, van 14.00 uur tot 16.00 uur. Voorafgaand aan deze bijeenkomst zullen u in januari een conceptvoorstel en de agenda worden toegestuurd, evenals de exacte locatie.

In afwachting van uw antwoord verblijven wij,

[redacted] arts-onderzoeker VUmc (telefoon: [redacted]) namens

[redacted] dermato-allergoloog, ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam

[redacted] klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam

[redacted] klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam

[redacted] milieuarzt GGD Groningen

Adres Polikliniek VUmc

De Boelelaan 1118 (eerste verdieping)

1081 HZ Amsterdam

Tel:

[REDACTED]

Van: [redacted]@amc.uva.nl>
Verzonden: donderdag 28 januari 2016 08:53
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: Uitnodiging consensusbijeenkomst PUR-project

Geachte [redacted]

De conclusie is volledig juist !
Met vr.gr.

Van: [redacted]@minbzk.nl]
Verzonden: donderdag 28 januari 2016 8:50
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: Uitnodiging consensusbijeenkomst PUR-project

Geachte heer [redacted] en mevrouw [redacted]
Ik neem aan dat de uitnodigingen die ik in cc heb ontvangen ter informatie zijn en niet dat ik hoeft deel te nemen aan deze bijeenkomst?
Ik heb namelijk geen uitnodiging gericht aan mij ontvangen. Ik ben ook geen arts en heb volgens mij geen rol bij het bereiken van consensus onder deskundigen.

Ik verneem graag of mijn aanname correct is en dat in deze fase alleen artsen en deskundigen zullen deelnemen en dat in de volgende fase de uitkomsten worden voorgelegd aan o.a. het ministerie, platform etc.?
Uiteraard blijf ik graag op de hoogte!

Met vriendelijke groet,

[redacted]
Beleidsmedewerker bouwkwiteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Wonen en Bouwen | Directie Bouwen

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [redacted]
[redacted]@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig

Van: [redacted]@vumc.nl]
Verzonden: donderdag 28 januari 2016 8:37
Aan: [redacted]@gdkennemerland.nl
CC: [redacted]@amc.uva.nl; ; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@fleishman.com;
Onderwerp: Uitnodiging consensusbijeenkomst PUR-project

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

Consensusbijeenkomst

Geachte [REDACTED]

In de afgelopen periode hebben wij contact gehad in het kader van het PUR-project. Na iedereen geconsulteerd te hebben zoals weergegeven in het onderzoeksvoorstel aan het Ministerie van Binnenlandse Zaken (zie bijlage 1) volgt volgens plan een consensusbijeenkomst, de volgende fase van het onderzoek. We nodigen u van harte uit deel te nemen aan deze bijeenkomst, gepland op vrijdag 5 februari 2016, van 14.00 uur tot 16.00 uur. Voorafgaand aan deze bijeenkomst zullen u in januari een conceptvoorstel en de agenda worden toegestuurd, evenals de exacte locatie.

In afwachting van uw antwoord verblijven wij,

[REDACTED], arts-onderzoeker VUmc (telefoon: [REDACTED]) namens

[REDACTED] dermato-allergoloog, ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam

[REDACTED] klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam

[REDACTED] klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam

[REDACTED] mileuarts GGD Groningen

Adres Polikliniek VUmc

De Boelelaan 1118 (eerste verdieping)

1081 HZ Amsterdam

Tel : [REDACTED]

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die voortvloeit uit het gebruik van elektronische berichten.
This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Van: [redacted]@amc.uva.nl>
Verzonden: dinsdag 2 februari 2016 21:47
Aan: [redacted]
CC: [redacted]; [redacted]; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]
Onderwerp: conceptprotocol PUR
Bijlagen: protocol 020216.doc
Urgentie: Hoog

Geachte heer [redacted],

bijgevoegd het conceptprotocol zoals afgesproken. Wij hopen dat het u nog lukt om enig commentaar te geven namens de klankbordgroep, met name over de eerste 11 van het 60 pagina's tellende conceptprotocol, voor de consensusbijeenkomst van vrijdagmiddag as.

In afschrift stuur ik mail en conceptvoorstel aan [redacted] van het Ministerie van Binnenlandse Zaken.

Met grote dank namens de projectgroep,

[redacted]
[redacted]
Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
consulent Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
GSM: [redacted]

**Protocol voor *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR
schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers
Versie 02.02.16**

Concept voor consensusbijeenkomst dd 05.02.16

Inleiding

Voorgelegd wordt aan u het concept van genoemde protocollen zoals ontwikkeld door de projectgroep volgens het onderzoeksvoorstel dat u bekend is en kunt vinden in bijlage I. Onderdeel van dit protocol vormt een literatuurstudie, toegevoegd ook aan dit document. Voor uw gemak staan "Samenvatting en Conclusie" direct aan het begin gepositioneerd.

De voorstellen zijn gebaseerd op de literatuurstudie, de ervaringen en werkwijze zoals geïmplementeerd op de instituten waar de leden van de projectgroep werkzaam zijn en de werkwijze, ervaringen en adviezen van de geraadpleegde deskundigen zoals genoemd in het onderzoeksvoorstel.

Vanwege praktische redenen konden een aantal deskundigen niet tijdig persoonlijk geraadpleegd worden, aangegeven in rood in het onderzoeksvoorstel. Zij ontvangen parallel aan de andere deskundigen het conceptvoorstel voor commentaar en advies.

Onderzoeksprotocol

Medische Diagnose

Naar mening van de projectgroep dient, zoals gebruikelijk in de reguliere geneeskunde, getracht te worden bij gezondheidsklachten, toegeschreven aan stoffen uit PUR schuim, een medische diagnose te stellen met de hoogst mogelijke graad van waarschijnlijkheid, zomogelijk evidence based. De mate van diepgang van dit onderzoek wordt bepaald door de ernst en het al dan niet persisteren van de klachten, het afbreukrisico en de wens van de persoon met klachten.

Blootstelling

Wanneer gezondheidsklachten geuit worden als zijnde veroorzaakt door stoffen uit PUR schuim dan is het noodzakelijk de blootstelling te objectiveren met methoden zoals gebruikelijk in de arbeidshygiëne en toxicologie.

Causale relatie met agens

Bij de vaststelling of de medische diagnose verklaard kan worden door blootstelling aan een bepaald agens, in dit concept-protocol een of meerdere stoffen uit PUR, dient eveneens getracht te worden de hoogst mogelijke graad van waarschijnlijkheid te verkrijgen. De mate van diepgang van dit onderzoek wordt bepaald door de ernst van de klachten, het afbreukrisico en de wens van de persoon met klachten.

Naar analogie van de richtlijnen voor de diagnostiek bij de vaststelling van beroepszieken, en het protocol voor de diagnostiek voor de vaststelling van de schildersziekte (chronisch toxische encephalopathie) is daar een goed voorbeeld van, wordt voorgesteld het zes-stappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC te gebruiken voor de beide onderdelen van het onderzoeksprotocol, de medische diagnostiek en de bepaling van de causaliteit (zie www.beroepsziekten.nl) In bijlage II wordt een modificatie van dit zes-stappenplan voorgesteld als model voor het onderzoeksprotocol bij gezondheidsklachten door PUR Schuim.

Aard van potentiële klachten door isocyanaten

Op basis van de wetenschappelijke literatuur kunnen de volgende ziektebeelden worden aangewezen als gevolg van blootstelling aan isocyanaten en evt. andere stoffen afkomstig van het bereiden, aanbrengen, uitharden of niet-uitharden van PUR-schuim. De publicaties betreffende met name MDI en TDI. Ook publicaties over andere bronnen van MDI en TDI zijn meegenomen, evenals die over HMI uit verf. Over effecten van thermische degradatieproducten van PUR-schuim zoals, isocyaanzuur en methyl isocyanaat zijn geen publicaties aangetroffen bij normaal gebruik van PUR. Gevolgen van hoge temperaturen bij (af)branden, lassen enz. zijn niet in beschouwing genomen. In het onderstaande is een onderscheid gemaakt naar de mate van evidence die beschikbaar is inzake een dergelijk verband.

Voldoende evidence

- Huid:
 - o Allergisch contacteczeem (= allergic contact dermatitis)
 - o Irritatief contacteczeem (= orthoergisch contacteczeem = irritative contact dermatitis: prikkeling van de huid, roodheid)
 - o Urticaria (= netelroos = galbulten)
- Hoge slijmvliezen:
 - o Rhinoconjunctivitis (neus, ogen) en rhinopharyngitis (neus, keel)
- Longen:
 - o Exacerbatie van bestaand astma
 - o Irritant-induced asthma, incl. RADS (Reaction Airway Dysfunction Syndrome)
 - o Allergisch astma de novo. (Deze luchtwegreacties kunnen ook optreden na dermale blootstelling)
 - Extrinsicke allergische alveolitis (= hypersensitivity pneumonia)

Enige epidemiologische evidence

- Rhinosinusitis

Enige toxicologische evidence

- Nasale congestie
- Interstitial fibrosis en bronchiolo-alveolaire adenomen bij ratten door langdurig hoge experimentele blootstelling aan MDI

Onvoldoende evidence

- Intestinale obstructie
- Gastro-intestinale toxiciteit bij inhalatoire of dermale blootstelling
- Neurotoxiciteit
- COPD
- Morbiditeit (ziekte) en mortaliteit (sterfte) bij huisdieren

Zeer relevant is om vast te stellen of de klachten resp de aandoening beschouwd kan worden als zijnde van voorbijgaande aard (zoals met name irritatieve aard, met uitzondering van RADS), onherstelbare gezondheidsschade reeds is opgetreden resp. klachten zullen optreden ook bij zeer geringe blootstellingen (zoals bij allergieën). Zoals gebruikelijk in de geneeskunde bepaalt dit mede de diepgang van met medisch onderzoek.

Blootstellingsgegevens in huizen

TNO heeft in 2013, op verzoek van Nuon gerapporteerd over meetresultaten in 14 woningen van melders van gezondheidsklachten na isolatie met SPF (Spray Polyurethaan Foam), TNO rapport TNO 2013 R10642 "Evaluatie van gezondheidsrisico's voor bewoners op basis van resultaten van metingen in woningen waar SPF-vloerisolatie is aangebracht" dd 31.05.13.

Metingen in de kruipruimtes en de woonkamer zijn uitgevoerd voor de volgende stoffen:

- Isocyaanzuur
- Methyl isocyaanaat (MIC)
- Ethyl isocyaanaat (EIC)
- Propylisocyaanaat (PHI)
- Diphenylmethaadiisocyaanaat (MDI)
- 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan
- 1,1,1,3,3-pentafluorbutaan
- Benzyldimethylamine
- N,N – dimethylcyclohexylamine
- 2-dimethylaminoethanol
- 2,2'-iminodiethanol

In vervolg op bovenstaande metingen heeft Nuon aan TNO gevraagd om additionele metingen te verrichten om een beeld te krijgen van de luchtkwaliteit in woningen tijdens en direct na het aanbrengen van SPF (Spray Polyurethaan Foam), TNO rapport TNO 2013 R11049 "Evaluatie van gezondheidsrisico's voor bewoners op basis van resultaten van metingen in woningen tijdens en direct na aanbrengen van SPF - vloerisolatie" dd 21.08.13). De metingen zijn verricht in april 2013 in 3 woningen. Direct na de start van de isolatie zijn de eerste metingen gestart gedurende 144 uur (6 dagen).

De resultaten van beide onderzoeken staan beschreven in de inleiding van de literatuurstudie (bijlage III).

Gevoeligen

Aspecifiek

Predisponerende factoren voor werk-of omgevingsgerelateerd astma (bron: Achtergronddocument voor de NCvB Registratierichtlijn Werkgerelateerd Astma:

<http://www.beroepsziekten.nl/registratierichtlijnen/aandoeningen-aan-long-en-luchtwegen/werkgerelateerd-astma>)

o Atopie

Atopie is een persoonlijke of familiale aanleg om IgE antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om daarop de typische symptomen van astma, rhinoconjunctivitis of eczeem te krijgen. Men kan atopie aantonen door de aanwezigheid van een verhoogde spiegel totaal serum IgE en/of verhoogd specifiek IgE tegen veel voorkomende aeroallergenen. De aanwezigheid van specifiek IgE kan men ook aantonen door middel van intracutane huidtesten met deze allergenen. Atopie blijkt de kans op het krijgen van allergisch beroepsastma bij blootstelling aan hoogmoleculaire allergenen met een factor 2-4 te verhogen. (17,51) Atopie is daarentegen geen risicofactor voor het ontwikkelen van beroepsastma door blootstelling aan laagmoleculaire allergenen zoals di-isocyanaten, platinazouten, etc, los van de vraag of het al dan niet om IgE gemedieerd astma gaat. De rol van atopie als risicofactor bij irritatief beroepsastma is onvoldoende duidelijk. Er zijn aanwijzingen dat atopie vaker voorkomt bij irritatief beroepsastma dat ontstaat na een latente periode, dat wil zeggen een langere symptoomvrije periode na begin van de blootstelling.

o Roken

Rokers lijken een verhoogde kans te hebben op het krijgen van beroepsastma door hoogmoleculaire allergenen en ook door een aantal laagmoleculaire allergenen (platina zouten, zure anhydriden) die ook via een IgE gemedieerd mechanisme allergisch beroepsastma veroorzaken, maar het beeld uit de literatuur is niet consistent. Deze associatie is er niet met andere laagmoleculaire allergenen zoals di-isocyanaten waarbij de rol van IgE niet duidelijk is. Opmerkelijk is dat het roken van sigaretten een remmende werking lijkt te hebben bij het ontstaan van EAA (extrinsic allergic alveolitis) zoals beschreven bij de duivenmelkerslong maar ook in een casus gepresenteerd door prof.

Nemery (Leuven) waarbij maanden na blootstelling aan isocyanaten EAA ontstond toen patient het roken staakte.

- o Genetische factoren

Er is het afgelopen decennium veel onderzoek verricht naar de rol van genetische factoren bij astma in het algemeen en in mindere mate bij beroepsastma. Hieruit komen met betrekking tot beroepsastma wel associaties met HLA (humaan leukocyt antigeen)-II klasse allelen en genen die coderen voor bescherming tegen oxidatieve stress. Maar de resultaten zijn nog onvoldoende consistent en spelen nog geen rol in de dagelijkse praktijk.

Predisponerende factoren voor werk-of omgevingsgerelateerde huidklachten (bron:

Achtergronddocument voor de NCvB Registratierichtlijn Beroepscontactdermatosen:

<http://www.beroepsziekten.nl/registratierichtlijnen/beroepsdermatosen/beroepscontactdermatosen>

Sommige endogene factoren zoals huid-atopie, eczeem op de kindereleeftijd

en droge huid predisponeren voor het ontwikkelen van contacteczeem en het contacturticaria

Specifiek

Er zijn verschillende studies gedaan die onderzoeken of genen iemand gevoeliger maken voor het sensibiliseren voor isocyanaten, vooral met betrekking tot diisocyanaat geïnduceerde astma (19). Een aantal significante verbanden worden hiermee gevonden. SNP's IL4RA II, de combinatie met IL-13 + CD-14 waren geassocieerd met HDI blootstelling. (20) Deze SNP's zijn betrokken bij het reguleren van allergie en luchtwegontsteking. CTNNA was geassocieerd met isocyanaat astma (21,22). 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 antioxidanten invloed 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 diisocyanaat astma (23). Ook worden er verbanden gevonden tussen GST gen, NAT1 gen polymorfismen en HLA klasse 2 genotypes (bron: literatuurstudie, hoofdstuk 4.3 in bijlage III)

Protocol

Gekozen is voor de ontwikkeling van één protocol, zowel voor gezondheidsklachten bij bewoners van huizen of panden geïsoleerd met PURschuim als voor de werknemers betrokken bij het aanbrengen hiervan. Weliswaar dient de werknemer bij werkgerelateerde gezondheidsklachten in het kader van de Arbowet als in geval van ziekteverzuim de Wet Poortwachter zich te wenden tot de bedrijfsarts maar naar analogie van de klachten bij bewoners zal de medische diagnostiek verricht worden door huisarts, specialist en zonodig Expertise Centra. Evenals bij klachten bij bewoners lijkt de expertise met betrekking tot blootstelling en bepaling van de causaliteit bij de GGD gezocht dienen te worden. Samenwerking tussen bedrijfsarts en GGD-arts lijkt daarom in het protocol opgenomen te moeten worden, maar rechtvaardigt niet een separaat protocol. Dit geldt eveneens voor de consequenties bij vaststelling van een beroepsziekte door PUR schuim, te weten melding aan het NCvB en melding aan het UWV in het plan van aanpak de ongeschiktheid voor het uitoefenen van het eigen beroep.

Medische diagnostiek (Stap 1 van het Zes-stappenplan)

Niet opgenomen in het protocol maar toch aanbevolen voor lezing wordt attent gemaakt op het artikel Jolly Athena T, et al. Work related astma. Journal of Occupational and Environmental Medicine. 2015; (57): 10. 121-129. Specifiek wordt hierin de diagnostiek beschreven bij longklachten, toegeschreven aan blootstelling door diisocyanaten.

Huisarts en isolatiefirma

Naar mening van de projectgroep zullen bewoners met gezondheidsklachten die zij toeschrijven aan PUR schuim zich meestal in eerste instantie wenden tot de eigen huisarts en de isolatiefirma. Zowel huisarts, firma als bewoner dienen te kunnen vinden hoe verder te handelen, in casu het protocol in kwestie.

De beste optie hiervoor lijkt het positioneren van dit protocol op een digitale informatiebron zoals de website www.arboportaal.nl van het Ministerie van SZW. Het "Informatie blad voor Bouwmaterialen en Gezondheid" voor intern GGD gebruik dat bij het RIVM momenteel in ontwikkeling zou hiervoor een aanzet kunnen zijn. Beroepsziekten bij werknemers door blootstelling aan PUR schuim rechtvaardigen positionering van het protocol op www.beroepsziekten.nl. De projectgroep beveelt deze start van het protocol aan als de "Koninklijke weg".

Uiteraard staat het bewoners/melders vrij zich rechtstreeks te wenden tot Expertise Centra, het Meldpunt PUR slachtoffers of letselschade advocaten.

Indien echter op grond van de ernst van de klachten of de ernst van het afbreukrisico (bijvoorbeeld kwijtraken van een onverkoopbaar huis) met de hoogst mogelijke waarschijnlijkheid de juiste medische diagnose gesteld dient te worden evenals de causaliteit, eveneens met de hoogst mogelijke waarschijnlijkheid, dan zal toch een beroep gedaan moeten worden op de juiste deskundigen met de benodigde expertise "in eigen huis" bij een instituut of centrum resp daarmee samenwerkend, ook om veilig te kunnen werken bij allergologisch onderzoek en onderzoeksmogelijkheden, multidisciplinair samenwerkend, zoals verwerkt in het protocol:

- *Bij longklachten: longarts*
 - Bij werk- of omgevingsgebonden longklachten werkend volgens de evidence based richtlijnen van de eigen beroepsvereniging (NVALT) en de in overeenstemming met de registratierichtlijnen van het NCvB AMC
 - bij voorkeur bekend met respectievelijk gespecialiseerd in:
 - Arbeids- en omgevingspulmonologie
 - Immunologie
 - Bepaling van antistoffen in bloed (IgE, algemeen en specifiek)
 - Intracutaan prik- en/of scratch test onderzoek ter bepaling van type I slijmvliesallergie
 - Bepaling van determinanten van PUR schuim zoals MDI (4,4'-methyleendifenylidisocyaan) in bloed en urine
 - Longfunctieonderzoek met bepaling van de bronchiale hyperreactiviteit
 - Piekstroommetingen
 - Multidisciplinair samenwerkend met een arbeidshygiënist respectievelijk een klinisch arbeidsgeneeskundige ter bepaling van de causaliteit
- *Bij huidklachten: dermatoloog:*
 - Bij werk- of omgevingsgebonden huidklachten werkend volgens de evidence based richtlijnen van de eigen beroepsvereniging (NVDV) en in overeenstemming met de registratierichtlijnen van het NCvB AMC
 - Met expertise m.b.t. epicutaan contactallergologisch onderzoek (plakproeven)
 - Bij voorkeur bekend met resp gespecialiseerd in Arbeids- en Omgevingsdermatologie
 - Multidisciplinair samenwerkend met een arbeidshygiënist resp een klinisch arbeidsgeneeskundige ter bepaling van de causaliteit
- *Bij neurologische klachten resp cognitieve stoornissen: neuroloog*
 - A priori dient te worden opgemerkt dat in de literatuur geen aanwijzingen gevonden zijn dat isocyanaten separate neurologische aandoeningen veroorzaken. Mochten echter klachten van dien aard geuit worden dan is onderzoek met de juiste deskundigheid

noodzakelijk. Voor zover bekend heeft éénmaal, op verzoek van een arbeidsongeschiktheidsverzekering, onderzoek plaatsgevonden naar neurologische en cognitieve stoornissen bij een "bewoner" door de Polikliniek Mensen en Arbeid en het Solvent Team van het AMC in 2013.

- o Met expertise m.b.t. neurocognitief onderzoek (zoals bij de schildersziekte)
- o Samenwerkend met een arbeidshygiënist resp een klinisch arbeidsgeneeskundige ter bepaling van de causaliteit.

GGD en Expertgroep PUR en specialist

De GGDen hebben vanaf den beginne in 2012 een cruciale rol gespeeld bij de diagnostiek en bepaling van de causaliteit van gezondheidsklachten bij bewoners van met PUR geïsoleerde woningen, na de melding via het Nieuwsjournaal op televisie. Naar aanleiding hiervan en in overleg met TNO en het Kennisplatform PUR is een screeningslijst gemaakt (zie ook de bijlage bij de literatuurstudie), getracht tot eenduidigheid te komen bij de 25 GGDen in Nederland en gezamenlijke vastlegging. Wanneer bij de GGD een melding binnenkomt wordt de checklist afgenomen door een medewerker van de GGD. In veel gevallen wordt hierbij niet een arts betrokken. Indien de klachten als reëel ingeschat worden legt de GGD de ingevulde checklist voor aan de Expertgroep PUR. Deze bestaat uit een aantal milieuartsen van de GGD, een arts van het RIVM, een arbeidshygiënist (voormalig van het Nederlands Kennisinstituut voor Arbeidsgebonden Longaandoeningen (NKAL), de longarts van dit instituut en de associate hoogleraar Toxicologie, Risk Assessment en Moleculaire epidemiologie van de KU Nijmegen). Wanneer deze expertgroep van oordeel is dat verder onderzoek noodzakelijk is wordt dit doorgegeven aan de desbetreffende GGD, die de melder het advies geeft om zich via de huisarts te laten verwijzen naar de juiste specialist, meestal tot nu toe naar longarts en arbeidshygiënist van het NKAL (Nederlands Kennisinstituut voor Arbeidsgebonden Longaandoeningen). De Expertgroep PUR ziet zelfs overigens geen melders. De diagnostiek vindt bij het NKAL plaats volgens de bestaande, evidence based richtlijnen voor werkgerelateerd astma van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlands Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB), corresponderend met de registratierichtlijn van het NCvB. De resultaten (medische diagnose, blootstelling en causaliteit) worden, mits toegestaan door patient gerapporteerd aan huisarts, patient zelf, GGD en Expertgroep PUR. De GGD slaat de gegevens van screeningslijst, advies Expertgroep PUR en resultaat op in het Registratie systeem Osiris van het RIVM, primair bedoeld voor meldingsplichtige infectieziekten.

Voorgesteld wordt de huidige "systematiek van melding tot resultaat" te incorporeren in het gemedieerde zes-stappenplan voor diagnostiek. De volgende kanttekeningen zijn daarbij te maken:

- Screeningslijst (zie bijlage in literatuurstudie). Deze wordt gebruikt door de GGD bij melders en is ook gebruikt in het onderzoek in Heerenveen van de Kruidenbuurt door 2 GGD artsen tijdens huisbezoeken bij bewoners die zich gemeld hadden met gezondheidsklachten. Deze screeningslijst lijkt niet optimaal. Voor verdere ontwikkeling van de lijst kon geen adequate financiering gevonden worden. Voorgesteld wordt om binnen het huidige ontwikkelingstraject voor een protocol dit protocol nog langs de meetlat te leggen van de NVAB Richtlijn Astma en COPD (bijlage 3: arbeidsanamnese), het NKAL (longarts en arbeidshygiënist) en de ArbeidsDermatologische Centra van VUmc en RU Groningen.
- Naar mening van de projectgroep dient bij de invulling van de screeningslijst van melders altijd een arts betrokken te worden alvorens deze lijst verzonden wordt aan de Expertgroep PUR.
- Toetsing van het eindresultaat door een panel van deskundigen vindt ook op andere terreinen plaats. Te noemen zijn het mesotheliomenpanel dat de bevindingen van de perifere longartsen beoordeelt of de Solvent Teams van het AMC en het Medisch Spectrum Twente bij de beoordeling van de schildersziekte. Naar mening van de projectgroep ontbreekt in de Expertgroep PUR nog de expertise van een arbeidsdermatoloog.
- Een eerste beoordeling van de geanonimiseerde data zoals vastgelegd in Osiris leerde dat deze wijze van verslaglegging niet optimaal is voor volging van de procesgang en evaluatie van medische diagnostiek, blootstelling en causaliteit. Gezien de betrekkelijk geringe aantallen van melders en onderzochten moet het mogelijk zijn de resultaten anoniem en adequaat in een (te

ontwikkelen) database op te slaan, ontsluitbaar voor wetenschappelijk onderzoek

Financiering. Onderzoek zoals gebruikelijk en noodzakelijk in de Arbeidspulmonologie en Arbeidsdermatologie, multidisciplinair, wordt uitgevoerd in enkele expertise centra. De kosten voor diagnostiek worden niet gefinancierd door de Zorgverzekeraar maar door Arbeidsongeschiktheidsverzekeraars resp. werkgevers (in het geval van beroepsgebonden aandoeningen). Voor uitvoering van het "protocol voor *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers" zal financiering gevonden moeten worden. In het geval van werknemers met klachten zullen de kosten gedragen kunnen worden door de isolatiefirma. De kosten voor onderzoek bij bewoners kunnen niet verlangd worden van de melders zelf noch van de isolatiefirma. Melder en firma zullen vaak immers tegengestelde belangen kunnen hebben. Toch heeft de branche groot belang bij adequaat onderzoek. Onvoldoende duidelijkheid en negatieve berichtgeving in de media en de pers leidt immers tot reputatieschade en bedrijfsschade. Conform de diagnostiek bij de schildersziekte waarvan de kosten vergoed worden door het voormalige Collega van Zorgverzekeraars (momenteel het Zorginstituut) op advies destijds van minister Borst van Volkgezondheid zouden de kosten soortgelijk vergoed kunnen worden resp op een andere wijze door Overheid en branche.

Expertisecentra voor inhalatie-provocatietesten

Een specifieke inhalatieprovocatie met het vermoedelijk oorzakelijke agens uitgevoerd in de kliniek wordt algemeen gezien als de gouden standaard voor de diagnostiek van beroepsastma, hoewel ook wordt gesteld dat zij eerder als belangrijke referentie moet worden beschouwd, nu er op dit moment nog geen definitieve diagnostische test voor beroepsastma bestaat (bron: literatuurstudie in bijlage III). Ook op de specifieke inhalatieprovocatie zijn vals positieve en vals negatieve reacties mogelijk. Zo zagen Rioux et al. bij 22% van de patiënten met een negatieve reactie op de klinische provocatie inhalatietest een positieve reactie wanneer zij in hun normale werkomgeving werden geprovoceerd. Er zijn nog meer beperkingen aan deze diagnostische methode. Zij is tijdrovend, kostbaar en stelt de nodige eisen aan voorzieningen en specifieke deskundigheid om de test op een verantwoorde en veilige manier te kunnen uitvoeren. De specifieke inhalatieprovocatie heeft haar betekenis vooral ontleend aan het stellen van de diagnose allergisch beroepsastma. Men acht haar niet zinvol bij het diagnosticeren van irritatief beroepsastma of door het werk verergerend astma. Toch zijn er inmiddels wel aanwijzingen dat bij verdenking op irritatief beroepsastma, dat zich heeft ontwikkeld na een symptoomvrije periode met blootstelling, een provocatie met nabootsing van de natuurlijke blootstelling in de werkomgeving, een belangrijke bijdrage aan het stellen van de diagnose kan geven.

Nederland kent geen expertise centra waar dit type onderzoek kan worden uitgevoerd, in tegenstelling met landen als Duitsland en België. Dit heeft te maken met het verschil in de Sociale Verzekeringswetten. In genoemde landen heeft de werknemer recht op een uitkering wanneer een specifieke beroepsziekte wordt aangetoond. Zoals aangegeven in het onderzoeksvoorstel (bijlage 1) hebben leden van de projectgroep deze instituten bezocht.

- 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 Tolueen Diisocynaat), 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. Aard van het onderzoek en beschrijving van het onderzoek staan weergegeven in het artikel "Considerations for the design and technical set up of a human whole-body exposure chamber" (Monsé C et al. Inhalation Toxicology 2012; (24)2: 99-108). 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 (zie Schreiber J, et al. Subacute occupational hypersensitivity pneumonitis due to low – level exposure to diisocyanates in a secretary. Eur Resp J 2008; 32: 807-811)

- o 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 zogoed 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 "huishouders". 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

Vaststelling van de causaliteit (stap 2 van het zes-stappenplan)

Zoals gebruikelijk in de reguliere geneeskunde begint dit met een adequate anamnese (zoals bijvoorbeeld weergegeven in bijlage II Zes-stappenplan in Stap 2), aan de hand van systematische vragen over de tijdrelatie, de blootstellingsrespons en de sterkte van het verband. Hiervan wordt ook gewag gemaakt in de Trias van Hunter (punt 3). De projectgroep achter echter dit onvoldoende om de causaliteit te kunnen bepalen en lijkt disproportioneel gezien het afbreukrisico.

Aanbevolen wordt dan ook om aanvullende onderzoek te verrichten, wanneer de ernst van de klachten en het afbreukrisico dit rechtvaardigen en een zo groot mogelijke mate van waarschijnlijkheid vereist is:

- Werkplekbezoek/huisbezoek door de arbeidshygiënist en overleg met de isolatiefirma. Samen met de gegevens van het screeningsformulier resp de arbeidsanamnese kan een indruk gekregen verkregen worden over de "eigenschappen" van het huis en de kwaliteit van de isolatiewerkzaamheden.
- Piekstroommetingen op de werkplek (bron: NCvB Registratierichtlijn Werkgerelateerd Astma, achtergronddocument: www.beroepsziekten.nl)
 - o Het uitvoeren van herhaalde piekstroommetingen tijdens en na het werk is een beproefde methode om werkgerelateerde luchtwegklachten van een nadere objectivering te voorzien.
 - o Dit in tegenstelling tot het vergelijken van de longfunctie (FVC, FEV1, volume-flow parameters) voor en na het werk. Dat blijkt vergeleken met herhaalde piekstroommetingen een veel lagere sensitiviteit te hebben in het diagnosticeren van werkgerelateerd astma.
 - o De validiteit van herhaalde piekstroommetingen blijkt ook uit de vergelijking met de specifieke inhalatieprovocatietest, die als de gouden standaard voor de diagnose beroepsastma wordt gezien en in die vergelijking uitkomt op een sensitiviteit van 73-89% en specificiteit van 74-100%. (4,51) Dit zijn ook betere uitkomsten dan uit de vergelijking van veranderingen van de mate van bronchiale hyperreactiviteit (daling van de PC20) na de blootstelling met de specifieke inhalatieprovocatie.
 - o De hoogste sensitiviteit en specificiteit van piekstroommetingen worden bereikt wanneer er minimaal 4x per dag wordt gemeten. Piekstroommetingen zijn inspanningsafhankelijk en

vereisen een goede medewerking van de patient. De metingen worden bij voorkeur gedurende een perioden van een aantal weken uitgevoerd, te beginnen met een expositievrije periode (14 dagen) gevolgd door een periode (14 dagen) met blootstelling.

- o Een verslechtering van de piekstroom van meer dan 20% op de expositie dagen, die verder groter is dan op de expositie vrije dagen en een toename van de amplitudo van het dagritme naar meer dan 20% zijn suggestief voor werkgerelateerd astma.
- o Piekstroommetingen kunnen een belangrijke aanwijzing geven voor een oorzakelijk verband tussen astma en werk, maar identificeren daarmee nog niet het oorzakelijk agens. Verder moet men zich realiseren dat zij vals negatief kunnen uitvallen wanneer de patiënt genoeg medicatie krijgt om het effect van de blootstelling op de longfunctie te onderdrukken of er tijdens de meetperiode geen blootstelling blijkt te zijn geweest.
- o Piekstroommetingen maken het niet goed mogelijk om te differentiëren tussen allergisch beroepsastma, irritatief beroepsastma en door het werk verergerend astma

Bepaling van biomarkers van MDI/TDI in serum, als markers voor blootstelling. Dit onderzoek is uitgevoerd door de KU Nijmegen

Vaststelling van de blootstelling (stap 3 van het zes-stappenplan)

Na melding bij de GGD, beoordeling van het screeningsformulier door de Expertgroep PUR en verwijzing via de huisarts naar het NKAL beoordeelde de arbeidshygiënist de blootstelling en gaf zonodig advies tot het verrichten van metingen in huizen.

Dit biedt ook de mogelijkheden om vast te stellen of de aangetroffen werkelijkheid overeenkomt met de werkwijze zoals ontwikkeld door de branche:

- o RI&E (werkplekanalyse)
- o Taak risico analyse (TRA)
- o Werkdocumenten voortgekomen uit de TRA:
 - Werkinstructiekaarten voor de grondstoffen polyol en isocyaan (MDI)
 - Werkinstructiekaart voor de verwerker
 - Last minute risico analyse

Naar verluidt worden bovengenoemde documenten in samenwerking met Arbouw (de arbo organisatie voor de Bouw) omgezet naar een Arbocatalogus. Inmiddels zijn deze ook ter toetsing voorgelegd aan de Inspectie SZW.

Genoemde werkwijze van GGD, Expertgroep PUR en arbeidshygiënist lijkt ook de juiste werkwijze voor het op te stellen protocol.

Nagaan van andere mogelijke verklaringen en de rol van individuele gevoeligheid / Inzicht in andere verklaringen voor de ziekte (stap 4 van het zes-stappenplan)

Dit maakt onderdeel van de klinische diagnostiek door de medisch specialist zoals geformuleerd in de richtlijnen van de beroepsverenigingen van de huisarts, de longarts, de dermatoloog en de bedrijfsarts.

Concluderen (stap 5)

Na het verzamelen van de gegevens in stap 1 t/m 4 moeten deze gewogen worden en wordt een conclusie getrokken. Daarbij dient er rekening mee te worden gehouden dat veel ziekten multicausaal zijn: Daarom maakt de arts de afweging of er sprake is van 'een klinisch waarneembare ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die in arbeid of arbeidsomstandigheden heeft plaatsgevonden (lees: het gevolg is van het aanbrengen van PUR in het huis of pand). Indien dit bevestigend kan worden beantwoord, dan is de conclusie dat ziekte of aandoening betreft die met waarschijnlijkheid toegeschreven kan worden aan blootstelling aan "PUR".

Preventieve maatregelen en interventies inzetten en evalueren (stap 6)

Voor werknemers die gezondheidsklachten krijgen door PUR schuim geldt onverkort hetgeen vermeld staat bij de vaststelling van beroepsziekten: het signaleren en melden van beroepsziekten is geen doel op zich. Signaleren is de 1e opstap voor preventie van beroepsziekten: niet alleen voor de individuele werknemer, maar juist ook voor de groep werknemers. De behandeling ('tertiaire preventie') van beroepsziekten wordt in deze zesde stap niet besproken. Interventies en maatregelen waar deze zesde stap voor bedoeld is, zijn gericht op het wegnemen of reduceren van de oorzaken

van de beroepsziekte, vroege opsporing en/of een verbetering van de belastbaarheid van de werknemer.

Voor bewoners met gezondheidsklachten door stoffen uit "PUR" wordt een soortgelijke aanpak aanbevolen: diagnose en vaststelling (of uitsluiting) van de causaliteit zijn primair van belang voor de behandeling en preventie van de individuele klachten. Dit geldt ook voor het overleg (in welke vorm dan ook) tussen "huisbewoner" en de firma die verantwoordelijk was voor het aanbrengen van het isolatiemateriaal.

Overkoepelend lijken de volgende instanties en organisaties directe baat te kunnen hebben bij resultaten die toetsbaar verkregen en geregistreerd (anoniem) worden conform een geaccepteerd protocol:

- De eventuele belangenvertegenwoordigers die beide partijen ingeschakeld kunnen hebben.
Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim
- Het Meldpunt PUR Slachtoffers
- De overheid met als direct belanghebbenden de Ministeries van Binnenlandse Zaken, Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

Naar analogie van de melding en registratie van Beroepsziekten en bijvoorbeeld de diagnostiek en melding van de Schildersziekte wordt dan ook gepleit voor de volgende werkwijze:

- Naast individuele toepassing, mits betrokkene hiermee instemt:
- Vastlegging en publicatie op de juiste en wetenschappelijk verantwoorde wijze.

Huidige databases

Ten tijde van het onderzoek bestond nog grote onduidelijkheid over 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 initiele 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 werknemers 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
- ECEMed
Naar verluidt heeft men sedert 2007 ongeveer 100 onderzoeken verricht bij huizenbezoekers en eveneens vele werknemers (aantal door projectgroep niet adequaat genoteerd). Nb. dit heeft niet geresulteerd in meldingen van beroepsziekten door artsen in de bouw aan het NCvB.
- Meldpunt Purslachtoffers
Naar verluidt zijn de gegevens van 150 "slachtoffers" opgenomen in de database van het meldpunt.
- Kennisplatform gespoten PUR schuim:
Naar verluidt lopen momenteel 9 procedures tegen isolatiefirma's. Geen daarvan heeft zich gemeld bij het Meldpunt Purslachtoffers.

Implementatie van het protocol

Wanneer het protocol voldoende draagvlak heeft zou het protocol in de praktijk gebruikt kunnen en dienen te worden bij "nieuwe cases" (prospectief). De projectgroep wil een pleidooi houden voor een retrospectieve toepassing, nl voor die melders of werknemers bij wie een impasse is ontstaan in het traject melding – erkenning resp verwerping van de causaliteit tussen blootstelling aan stoffen uit PUR schuim en gezondheidsklachten, ongeacht tot wie de melder zich wendde in het recente verleden. Na een af te spreken periode zou evaluatie van de effectiviteit van het protocol dienen plaats te vinden.

Communicatie en publicatie

Afhankelijk van de goedkeuring van de opdrachtgevers rekent de projectgroep het tot haar taak om het protocol te communiceren aan de beroepsgroepen van de medisch specialisten die betrokken zijn in het diagnostisch proces en de bij het onderwerp betrokken branche- en beroepsorganisaties. Voorgesteld wordt ook om een publicatie samen te stellen voor Medisch Contact, het blad waarin voor het eerst kond gedaan werd in 2013 van PUR ... problematiek.

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:
 - o van voorbijgaande aard,
 - o 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:
 - o 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
 - o 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.
- Vorbereiden 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 ("onderaannemer")
 - o Arbeidsdermato-allergologie: drs. Jan Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
 - o Arbeidspulmonologie: drs. Gerda de Groene, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer"), drs. Frans Duijm, milieuart, in samenwerking met andere GGD's.

Tijdspad:

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

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

Drs. F. Duijm, milieu-arts GGD Groningen

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

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-Bijlagel B

Protocol voor specialistische diagnostiek

Zes stappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten voor de diagnostiek van beroepsziekten:

- o Stap 1 is het vaststellen van de aandoening of ziekte.
 - § Speciale aandacht gaat uit naar:
 - het onderscheid tussen toxische klachten en klachten op basis van een allergie (in de medische zin des woords, immuun gemedieerd)
 - de aard en de kwaliteit van het diagnostisch onderzoek dat noodzakelijk is om dit onderscheid te kunnen maken.
- o Stap 2 is het nagaan of er een relatie met isolatiewerkzaamheden is.
- o Stap 3 is de retrospectieve blootstellingskarakterisering: het vaststellen van de oorzakelijke blootstelling: de duur, frequentie en intensiteit.
- Stap 4 betreft de differentiaal diagnostische overwegingen: nagaan van andere mogelijke verklaringen en individuele gevoeligheid. Er kunnen factoren buiten de isolatiewerkzaamheden zijn die ook het optreden van de ziekte kunnen verklaren of verergeren. Het kan hierbij gaan om vormen van belasting die zich voordoen bij hobby's of andere privé-activiteiten.
- Stap 5 is het concluderen: wel of niet gezondheidseffecten door blootstelling aan PUR. Afgewogen wordt of er sprake is van 'een klinisch waarneembare ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die mede door de isolatiewerkzaamheden heeft plaatsgevonden.'
- Stap 6 is het inzetten van preventieve maatregelen en deze evalueren.

Sub-Bijlage IC
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 Osnabrück: prof. S-M John
- Blootstelling:
 - o IRAS: dr. R. Houba, arbeidshygiënist
- Effecten in bevolking(sgroepen):
 - o GGD's: leden van de PUR-expertgroep

Bijlage II
Zes-stappenplan NCvB
Modificatie voor het protocol Diagnostiek van gezondheidsklachten door "PUR"

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

De eerste acties bij het vaststellen van de aandoening/ziekte zijn het in kaart brengen van de ziekte, beschrijven en waar mogelijk objectiveren

Stap 2. Vaststellen van de relatie met werk (lees: blootstelling aan PUR)

Bij het vaststellen of er een oorzakelijk verband zou kunnen zijn met een bepaalde blootstelling zijn er de volgende aandachtspunten:

- Sterkte van het verband: etiologische fractie NB: Voor toekenning van het predikaat

beroepsziekte stelt het NCvB dat deze fractie meer dan 50% dient te zijn, of in andere woorden het relatieve risico twee of groter. In de literatuur is geen bewijs te vinden voor een fractie of percentage dat het uitgangspunt vormt voor het accepteren of verwerpen van de causaliteit tussen blootstelling aan PUR en gezondheidsklachten.

- Dosis-response relatie? Is er een dosis-response relatie bekend tussen de blootstelling en de aandoening?

Biologisch plausibel, eventueel een analogie met vergelijkbare blootstelling?

Bij het beoordelen van de mogelijke oorzakelijke relatie met werk en de sterkte van het verband zijn de associatiematen van belang. Er zijn diverse associatiematen, welke worden toegelicht in het achtergronddocument van het Zes-stappenplan.

Voor een populatie werknemers met een bepaalde blootstelling of een bepaalde beroepsgroep wordt een ziekte of aandoening aangemerkt als beroepsziekte als de etiologische fractie $\geq 50\%$ is. Het relatief risico is dan twee of groter. Een etiologische fractie van 50% impliceert dat onder de zieke blootgestelde personen 50% van de zieken te wijten is aan de blootstelling. Anders gezegd: als er geen blootgestelde mensen in de populatie zouden zijn, zou het aantal zieken 50% lager zijn. Is een causale relatie tussen de blootstelling en de aandoening biologisch plausibel? Wanneer er geen (wetenschappelijk) bewijs is dat de specifieke blootstelling leidt tot de klachten/symptomen, zijn er dan aanwijzingen dat vergelijkbare blootstellingsfactoren tot dezelfde klachten/symptomen leiden?

Associaties tussen blootstelling en ziekte. Aanvullende informatie bij het NCvB zes-stappenplan (augustus 2014):

Cohortonderzoek

Op basis van cohortonderzoek kan het attributief risico (AR) worden bepaald. Dit is het risicoverschil tussen de door het werk blootgestellten en niet-blootgestellten. Als beide groepen verder volledig vergelijkbaar zijn, komt het extra risico voor de rekening van het werk respectievelijk de verdachte factor in kwestie

Op basis van cohortonderzoek kan ook het relatief risico (RR) worden bepaald. De incidentie van de aandoening in beide groepen worden dan op elkaar gedeeld. Een $RR > 1$ duidt aan dat er sprake is

van een risicoverhogend effect, een RR van 1 geeft aan dat er geen associatie is. Een RR van 2 geeft aan dat de blootgestelden een tweemaal zo hoge kans hebben op de aandoening dan de nietblootgestelden. Andere benamingen zijn risk ratio, rate ratio.

Op basis van AR en RR kunnen andere associatiematen worden berekend, zoals attributieve proportie voor geëxposeerden (APE), ook wel etiologische fractie genoemd, vaak uitgedrukt als proportie of percentage. Een APE van 50% (RR=2) impliceert dat onder de zieke blootgestelde personen 50% van de ziekten te wijten is aan de blootstelling. Ook voor de totale populatie kan een APT of etiologische fractie worden berekend. Een APT van 50% voor ziekte en blootstelling betekent dat in de populatie 50% van de ziekten te wijten is aan het feit dat er blootgestelde mensen in de populatie zijn. Anders gezegd: als er geen blootgestelde mensen in de populatie zouden zijn, zou het aantal ziekten 50% lager zijn.

Patiënt-controleonderzoek

Op basis van patiënt-controleonderzoek kan de odds ratio (OR) worden bepaald. De prevalentie van de aandoening in beide groepen wordt daarvoor vergeleken. Doorgaans kan een OR als RR worden geïnterpreteerd indien de prevalentie van de ziekte laag is (Bouter et al., 2010; Fletcher en Fletcher, 2005).

Inzicht in relatie met blootstelling

Stel voor de persoon met gezondheidsklachten de mogelijke relatie met werk vast aan de hand van systematische vragen over de tijdrelatie, de blootstellingsrespons en de sterkte van het verband.

Vragen die u kunt stellen:

1. Is uw klacht/aandoening volgens u een gevolg van het aanbrengen van isolatie met PUR in uw huis?
2. Vindt u dat uw klacht/aandoening hierdoor erger is?
3. Wanneer startten de klachten, ten opzichte van de blootstelling?
4. Zijn de klachten begonnen na een verandering in het huis?
5. Zijn uw klachten minder erg tijdens verblijf buitenshuis, en/of tijdens vakanties?
6. Worden de symptomen erger in specifieke ruimten waar de blootstelling hoog is?
7. Zijn er op uw medebewoners met vergelijkbare klachten?

Stap 3. Vaststellen van de aard en het niveau van de oorzakelijke blootstelling

Het vaststellen van de daadwerkelijke blootstelling aan de risicofactoren is cruciaal in het proces om een ziekte te kunnen aanmerken als "veroorzaakt door PUR". De (anamnestische) gegevens uit stap 2 worden daarom idealiter aangevuld met gegevens van werkplekonderzoeken (lees: onderzoek van het huis of pand in kwesties) of observaties in huis of pand. Door een systematische anamnese kan een indruk worden gekregen van de werkzaamheden (lees: activiteiten) en arbeidsomstandigheden (lees: woonomstandigheden). De verschillende belastende factoren (fysiek, fysisch, chemisch, psychomentaal, psychosociaal) dienen hierbij de revue te passeren en waar nodig uitgediept te worden.

Stap 4. Nagaan van andere mogelijke verklaringen en de rol van individuele gevoeligheid **Inzicht in andere verklaringen voor de ziekte**

Er kunnen factoren buiten het werk (lees: blootstelling aan PUR) zijn die ook het optreden van de ziekte kunnen verklaren. Het kan hierbij gaan om vormen van belasting die zich voordoen in de hobby- of anderszins privésfeer. Inzicht in individuele factoren voor toegenomen gevoeligheid: Er kunnen individuele factoren zijn waardoor iemand een toegenomen gevoeligheid heeft voor het krijgen van de aandoening bij de betreffende belasting, bijvoorbeeld door genetische gevoeligheid of een reeds aanwezige aandoening. Kernvragen: Zijn er andere bronnen van blootstelling? Bijvoorbeeld door hobby's, bijbaantjes, bijklussen? Zijn er persoonlijke, oorzakelijke factoren? Bijvoorbeeld roken wanneer er sprake is van longkanker. Of andere persoonlijke factoren die gevoeligheid voor de aandoening kunnen hebben verhoogd, zoals leeftijd of geneesmiddelengebruik? Is er sprake van een

reeds aanwezige aandoening die door de blootstelling is verergerd of wordt onderhouden, maar niet is ontstaan? Of is door een chronische aandoening de individuele gevoeligheid verhoogd? Ook verhoogde genetische gevoeligheid kan een rol spelen bij het ontstaan van ziekten. Is er sprake van een andere aandoening of chronische ziekte die de klachten kan hebben uitgelokt of onderhouden?

Stap 5. Concluderen

Na het verzamelen van de gegevens in stap 1 t/m 4 moeten deze gewogen worden en wordt een conclusie getrokken. Daarbij dient er rekening mee te worden gehouden dat veel ziekten multicausaal zijn. Daarom maakt de arts de afweging of er sprake is van 'een klinisch waarneembare ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die in arbeid of arbeidsomstandigheden heeft plaatsgevonden (lees: het gevolg is van het aanbrengen van PUR in het huis of pand). Indien dit bevestigend kan worden beantwoord, dan is de conclusie dat ziekte of aandoening betreft die met waarschijnlijkheid toegeschreven kan worden aan blootstelling aan "PUR"

NB: In bovenstaande stappen is de trias van Hunter (eigenlijk 4 stappen) zoals genoemd in publicaties in Medisch Contact en televisieprogramma's, herkenbaar :

1. De verschijnselen kwamen overeen met de in de literatuur bekende afwijkingen bij blootstelling aan isocyanaten (stappen 1 en 2)
2. De blootstelling was zodanig hoog dat de verschijnselen konden optreden (stap 3).
3. Er was een duidelijke relatie in de tijd tussen blootstelling en klachten (stap 2)
- (4). De klachten kunnen bij geen van de personen op een andere manier worden verklaard

Stap 6. Preventieve maatregelen en interventies inzetten en evalueren

Voor werknemers die met PUR schuim in aanraking komen geldt onverkort hetgeen vermeld staat bij de vaststelling van beroepsziekten: het signaleren en melden van beroepsziekten is geen doel op zich. Signaleren is de 1e opstap voor preventie van beroepsziekten: niet alleen voor de individuele werknemer, maar juist ook voor de groep werknemers. De behandeling ('tertiaire preventie') van beroepsziekten wordt in deze zesde stap niet besproken. Interventies en maatregelen waar deze zesde stap voor bedoeld is, zijn gericht op het wegnemen of reduceren van de oorzaken van de beroepsziekte, vroege opsporing en/of een verbetering van de belastbaarheid van de werknemer.

De arbeidshygiënische strategie

Voor het nemen van beheersmaatregelen wordt in de Arbwet de arbeidshygiënische strategie beschreven. De bedrijfsarts kan werkgever en werknemer ondersteunen bij het toepassen van deze strategie en het aanpassen van de werkbelasting

Voor bewoners met gezondheidsklachten door stoffen uit "PUR" wordt een soortgelijke aanpak aanbevolen: diagnose en vaststelling (of uitsluiting) van de causaliteit zijn primair van belang voor de behandeling en preventie van de individuele klachten. Dit geldt ook voor het overleg (in welke vorm dan ook) tussen "huisbewoner" en de firma die verantwoordelijk was voor het aanbrengen van het isolatiemateriaal.

Overkoepelend lijken de volgende instanties en organisaties directe baat te kunnen hebben bij resultaten die toetsbaar verkregen en geregistreerd (anoniem) worden conform een geaccepteerd protocol:

- De eventuele belangenvertegenwoordigers die beide partijen ingeschakeld kunnen hebben.
- Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim
- Het Meldpunt PUR Slachtoffers

- De overheid met als direct belanghebbenden de Ministeries van Binnenlandse Zaken, Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

Naar analogie van de melding en registratie van Beroepsziekten en bijvoorbeeld de diagnostiek en melding van de Schildersziekte wordt dan ook gepleit voor de volgende werkwijze:

- Naast individuele toepassing
- Mits betrokkene hiermee instemt: melding bij een onafhankelijk instituut of instantie voor beoordeling van de individuele casussen op kwaliteit naast vastlegging en publicatie op de juiste en wetenschappelijk verantwoorde wijze.

Bijlage III

Gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR Literatuurstudie

02.02.16 VUmc Amsterdam
drs. H.R.L. Verhagen
prof. dr. T. Rustemeyer
dr. T. Pal

Inhoudsopgave

Samenvatting	22
Conclusie	
1 Inleiding	24
2 Methode	27
3 Resultaten	28
4.1 Klinische verschijnselen	
4.2 Limietwaarden	33
4.3 Gevoeligheid	
4.4 Immunologie	35
4.5 Diagnostiek	36
5 Bespreking	39
6 Conclusies	41
Bijlage	42
Referenties	57

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 nucleotide 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. 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 eczematieuze 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 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.

Polyisocyanaten worden gekenmerkt doordat er meer dan een NCO-groep aanwezig is. In de groep bestaan verschillende varianten, zoals toluene 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 oppervlaktecoatings. 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 gezondheidskundige 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-heptafluorpropan	565	84	0,15	0,16
1,1,1,3,3-pentafluorbutaan	13600	931	0,07	0,14
Benzyl dimethylamine	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.

2 Methode

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.

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?

4.1 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 geïncubeerd 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 vond 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 geïnccludeerd. 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 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 ontwikkelt. 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 zestienjarige 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. 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 beantwoordde 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 corticosteroïden (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 vijftientig 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 geïnccludeerd, 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 isocyanaten 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 irritatief 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 isocyanaten 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).

4.2 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).

4.3 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 geïncludeerd.

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 isocyaanastma. 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-isocyaanastma. 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 luchtwegontsteking en allergie reguleren. Concluderend zouden een aantal combinaties een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van isocyaanastma, 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 isocyaanastma. Zij vonden een correlatie tussen een isocyaanastma 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 isocyaanastma.

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 polymorphismen 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 isocyaanastma. 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 isocyaanastma, daarom zou genetische variatie in beschermingsmechanismen van antioxidantenvloed kunnen hebben op de expressie van isocyaanastma. 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 isocyaanastma, 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 isocyaanastma.

In een review van Fisseler-Eckhoff et al. (27) worden verschillende studies vergeleken die de genetische factoren onderzoeken betrokken bij de ontwikkeling van isocyaanastma. 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 antioxidanten invloed 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 diisocyanaat astma (26). Ook worden er verbanden gevonden tussen GST gen, NAT1 gen polymorfismen en HLA klasse 2 genotypes.

4.4 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 isocyanaat astma. Uit de studie van Bello et al. komt naar voren dat blootstelling aan de huid bij mensen kan bijdragen aan de ontwikkeling van isocyanaat-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 isocyanaat 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 Wisniewski 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 µg/cm² op de huid ontstond ter plaatse een eczematuze 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 isocyanaat astma. Ze concluderen dat er een verband zou kunnen zijn tussen IgE antilichaam reacties en sensibilisatie voor chemische stoffen. Zij tonen niet aan dat isocyanaat 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 diisocyanaat 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).

4.5 Diagnostiek

Hur et al. (34) onderzochten in een survey achteenvijftig 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 hypersensitiviteit 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 waarden 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 astmatische klachten.

Jonaid B.S. et al. (38) onderzoeken in een survey de dosis-respons relatie is tussen eNO gehalten in uitgeademde 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 isocyanaat geïnduceerde astma.

Geens et al. (39) onderzocht in een cohort studie de correlatie tussen aërogeen 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 vrijdagmiddagen 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 isocyaanaten 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 isocyaanaten geïnduceerde astma, maar niet bij elk geval van isocyaanaten 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 uitgeademde lucht bij personen met isocyaanaten 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.

5 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 isocyaanaat 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. 2000 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 uitsluitend 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 elicitering 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 irritatieve 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 isocynaat 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 isocynaat astma te stellen na een positieve uitslag.

6 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. 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 isocynaat 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

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

Semi-gestructureerd interview GGD

Intro

U heeft zich n.a.v. de brief van de verhuurder bij de GGD gemeld met gezondheidsklachten waarvan u zich afvraagt of die een relatie hebben met uw woning.

Tijdens dit gesprek wordt een vragenlijst ingevuld over gezondheidsklachten van de bewoners van deze woning en over de isolatiewerkzaamheden.

Verder zal uw woning bezocht worden door een ingenieursbureau om het binnenmilieu te beoordelen en de PUR-isolatie.

De gegevens worden door een landelijke expertgroep beoordeeld of de gezondheidsklachten in verband kunnen staan met de PUR-isolatie. Als daarvan een vermoeden is, dan wordt u uitgenodigd voor verder onderzoek.

1. Algemeen bewoners

Wie hier in huis heeft zich aangemeld en wil onze vragen over gezondheid beantwoorden?

Namen geïnterviewde bewoners		Sinds wanneer wonen zij op dit adres?
1.	...	
2.	...	
3.	...	
4.	...	
5.	...	
	...	
Hoeveel niet-geïnterviewde personen wonen er op dit adres?		
Waarom zijn zij niet geïnterviewd?		

De volgende vragen gaan over uw gezondheidsklachten.
Beantwoord deze vragen alleen voor uzelf, niet voor andere leden van uw huishouden.

2a. Klachten van de huid

Heeft u sinds de renovatie <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende huidklachten? <i>(Meerdere antwoorden mogelijk)</i>	<input type="radio"/> Droge huid en/of verdikt met schilfers en/of kloven <input type="radio"/> Jeukende, prikkende, brandende of pijnlijke huid
--	---

Indien geen huidproblemen, ga naar 2b	<input type="radio"/> Rode, warme, verdikte huid <input type="radio"/> Andere huidproblemen, namelijk
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar huidklachten gehad?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Wanneer zijn de huidklachten begonnen?	<input type="radio"/> Voor de renovatie <input type="radio"/> Tijdens de renovatie <input type="radio"/> Na de renovatie <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw huidklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Andere woning <input type="checkbox"/> + / - Werk <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - lichamelijke inspanning /sporten <input type="checkbox"/> + / - zonlicht <input type="checkbox"/> + / - warmte <input type="checkbox"/> + / - kou <input type="checkbox"/> + / - parfum <input type="checkbox"/> + / - planten <input type="checkbox"/> + / - huisdieren <input type="checkbox"/> + / - anders:
Wat ziet u als meest waarschijnlijke oorzaak van uw huidklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee

Bent u voor uw huidklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld?	<input type="radio"/> eczeem <input type="radio"/> dermatitis <input type="radio"/> huidallergie <input type="radio"/> anders:
Zo ja, wie? Waar? Wanneer?	
Valt een contact-dermatitis uit te sluiten volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet
Gaat om een ernstig probleem volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet

2b. Oog- en/of neusklachten	
Heeft u sinds de renovatie <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende oog/ neusklachten? (meerdere antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Jeukende, prikkende, brandende of pijnlijke ogen <input type="radio"/> Irritatie door contactlenzen

<p>Indien geen van allen, ga naar 2c</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Tranende ogen <input type="radio"/> Ontsteking van de ogen <input type="radio"/> Ontsteking van bijholten <input type="radio"/> Neuspoliepen. <input type="radio"/> Verstopte neus zonder verkoudheid <input type="radio"/> Loopneus zonder verkoudheid <input type="radio"/> Niezen <input type="radio"/> Verlies van reuk en/of smaak <input type="radio"/> Anders:
<p>Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar klachten van uw ogen en/of neus?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
<p>Welk seizoen heeft u oog/- en/of neusklachten? (meer antwoorden mogelijk)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Voorjaar <input type="radio"/> Zomer <input type="radio"/> Herfst <input type="radio"/> Winter
<p>Wanneer zijn de oog en/of neusklachten begonnen?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Voor de renovatie <input type="radio"/> Tijdens de renovatie <input type="radio"/> Na de renovatie <input type="radio"/> Onbekend
<p>Wat doet uw oog- en/of neusklachten toenemen (+) of afnemen (-)?</p>	
<p>Overgang naar andere ruimte?</p>	<p>+ / - Woonkamer ← of → keuken</p> <p>+ / - Woonkamer ← of → slaapkamer</p> <p>+ / - Binnen ← of → buiten</p> <p>+ / - Anders.</p>
<p>Verblijf elders?</p>	<p>+ / - Andere woning</p> <p>+ / - Werk, e.d</p>

	+ / - Vakantie + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	+ / - lichamelijke activiteit / sporten + / - Tabaksrook + / - Stof + / - Stuifmeel of pollen + / - Huisdieren + / - Anders:
Hoe lang na thuiskomst beginnen de oog en/of neusklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na uw vertrek uit huis verdwijnen de oog en/of neusklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u als meest waarschijnlijke oorzaak van uw oog en/of neusklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw oog en/of neusklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Bent u voor uw oog en/of neusklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw oog en/of neusklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	

Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld?	<input type="radio"/> Hooikoorts <input type="radio"/> Andere allergie
Zo ja, door wie? Adres? wanneer?	
Valt een allergische conjunctivitis/rhinitis uit te sluiten volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet

2c. Klachten van de ademhaling	
Heeft u sinds de renovatie <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende problemen? (meerdere antwoorden mogelijk) Indien geen van allen, ga naar 2d	<input type="radio"/> Veel hoesten: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> met slijm opgeven (IIA) <input type="radio"/> Zonder slijm opgeven (IIA, IPH) <input type="radio"/> Piepende ademhaling (IIA) <input type="radio"/> Kortademig of benauwd: <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Bij inspanning (IIA, IPH) <input type="radio"/> in rust (IPH) <input type="radio"/> Aanvallen van kortademigheid of benauwdheid (IIA) <input type="radio"/> Wakker worden door gebrek aan adem (IIA) <input type="radio"/> Anders:
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar klachten van de ademhaling?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks)

	<input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Welk dagdeel heeft u vooral last van ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Ochtend <input type="radio"/> Middag <input type="radio"/> Avond <input type="radio"/> Nacht
Welk seizoen heeft u ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Voorjaar <input type="radio"/> Zomer <input type="radio"/> Herfst <input type="radio"/> Winter
Wanneer zijn uw ademhalingsklachten dit begonnen?	<input type="radio"/> Voor de renovatie <input type="radio"/> Tijdens de renovatie <input type="radio"/> Na de renovatie <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw ademhalingsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Weersomstandigheden?	<input type="checkbox"/> +/- Regen <input type="checkbox"/> +/- Mist <input type="checkbox"/> +/- Kou <input type="checkbox"/> +/- Warmte <input type="checkbox"/> +/- Anders,
Overgang naar andere ruimte?	<input type="checkbox"/> + / - Woonkamer ← of → keuken <input type="checkbox"/> + / - Woonkamer ← of → slaapkamer <input type="checkbox"/> + / - Binnen ← of → buiten <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Andere woning <input type="checkbox"/> + / - Werk <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - lichamelijke activiteit / sporten

	+ / - Tabaksrook + / - Stof + / - Stuifmeel of pollen + / - Huisdieren + / - Anders:
Hoe lang na thuiskomst beginnen de ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na uw vertrek uit huis verdwijnen de ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u als meest waarschijnlijke oorzaak van uw ademhalingsklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Bent u voor uw ademhalingsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld? (meerdere antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Allergie <input type="radio"/> Allergische longontsteking

	<input type="radio"/> Astma <input type="radio"/> bronchitis <input type="radio"/> CARA <input type="radio"/> Chronische astmatische bronchitis <input type="radio"/> COPD <input type="radio"/> Emfyseem <input type="radio"/> hyperventilatie <input type="radio"/> Longontsteking <input type="radio"/> Anders:
Zo ja, door wie?	
Adres?	
wanneer?	
Valt een <i>irritant-induced asthma</i> uit te sluiten volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet

2d Algemene gezondheidsklachten	
Heeft u sinds de renovatie <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende gezondheidsklachten? <i>(meerdere antwoorden mogelijk)</i> Indien geen van allen, ga naar 3	<input type="radio"/> Aanvallen van rillingen of transpiratie (IPH) <input type="radio"/> Temperatuursverhoging of koorts zonder griep of infectie (IPH) <input type="radio"/> Spierpijn zonder verklaring (IPH) <input type="radio"/> Hoofdpijn (IPH) <input type="radio"/> Misselijkheid (IPH) <input type="radio"/> Extreme vermoeidheid <input type="radio"/> Concentratieproblemen

	<input type="radio"/> Problemen met slapen zonder verklaring <input type="radio"/> Onbedoeld gewichtsverlies <input type="radio"/> Anders
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Wanneer zijn uw gezondheidsklachten begonnen?	<input type="radio"/> Voor de renovatie <input type="radio"/> Tijdens de renovatie <input type="radio"/> Na de renovatie <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw gezondheidsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Andere woning <input type="checkbox"/> + / - Werk. <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> + / - Tabaksrook <input type="checkbox"/> + / - Stof <input type="checkbox"/> + / - Stufmeel of pollen <input type="checkbox"/> + / - Huisdieren <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Hoe lang na thuiskomst beginnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na uw vertrek uit huis verdwijnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur

	<input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u als meest waarschijnlijke oorzaak van uw gezondheidsklachten?	
Heeft u veel last van uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Bent u voor uw gezondheidsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Valt een hypersensitivity pneumonitis uit te sluiten volgens de interviewer? (combi 2c en 2d)	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> weet niet

3. Maatregelen wegens gezondheidsklachten na PUR-isolatie	
Heeft u maatregelen in uw woning genomen vanwege de klachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welke en wat was het effect	

(klachten minder of niet)?	
----------------------------	--

4. Medische voorgeschiedenis	
Bent u onder behandeling van een huisarts of specialist voor andere gezondheidsklachten dan genoemd in het interview?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, voor welke aandoeningen? (anders dan al genoemd)	
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor andere aandoeningen dan genoemd in het interview?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	

5. Beroep	
Wat is uw huidige beroep?	
Hoeveel dagen per week werkt u in dit beroep?	
Bij welk type bedrijf werkt u? (bijv. bakkerij, garage, verfspuiterij)	
Sinds wanneer werkt u in bij dit bedrijf?	
Hebt u in uw huidige werk te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee <input type="radio"/> onbekend
Heeft u de afgelopen twee jaar bij een ander bedrijf gewerkt?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, welk type bedrijf	
Had u in uw werk te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja

	<input type="radio"/> nee <input type="radio"/> onbekend
--	---

6. PUR-isolatie van de woning	
Waar is in uw woning PUR gespoten?	<input type="radio"/> Onder de vloer <input type="radio"/> In een muur? <input type="radio"/> Onder het dak?
Op hoeveel dagen is er PUR onder tegen de vloer gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u tijdens het aanbrengen van PUR onder de vloer ?	<input type="radio"/> Vooral beneden in de woning <input type="radio"/> Vooral boven in de woning <input type="radio"/> Vooral buiten bij het kruipluik <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Op hoeveel dagen is er PUR in de muur gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u tijdens het aanbrengen van PUR in de muur ?	<input type="radio"/> Vooral in de woning <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Op hoeveel dagen is er PUR tegen het dak gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u tijdens het aanbrengen van PUR onder het dak?	<input type="radio"/> Vooral beneden in de woning <input type="radio"/> Vooral boven in de woning <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Heeft u het PUR aangeraakt na het aanbrengen?	<input type="radio"/> Ja, binnen een kwartier <input type="radio"/> Ja, binnen een uur

	<input type="radio"/> Ja, binnen een dag <input type="radio"/> Niet, of na meer dan een dag
Hoe lang bent u dichtbij het aanbrengen van het PUR geweest?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang hebben ramen of buitendeuren wijd open gestaan na het aanbrengen van PUR?	<input type="radio"/> < 4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> 12-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Was u de avond en nacht na het aanbrengen van PUR in de woning?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> onbekend
Zo ja, stond er een raam op een kier in de ruimte waar u verbleef de avond en nacht na het aanbrengen van PUR in dat uw woning?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Onbekend
Heeft u <u>tijdens</u> de isolatiewerkzaamheden of dezelfde dag nog de volgende klachten gehad?	
Huidklachten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> onbekend
Oog- of neusklachten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> onbekend
Ademhalingsklachten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> onbekend
Hinder door stank	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee

	<input type="radio"/> onbekend
Anders, namelijk:	
Zijn de klachten weg geweest	<input type="radio"/> Ja
na afloop van de renovatie?	<input checked="" type="radio"/> Nee
	<input type="radio"/> onbekend

Legenda

SPF spray polyurethaan foam

PUR polyurethaan

MDI methyl diisocyaanat

MIC methyl isocyaanat

HDI hexamethyleen diisocyaanat

TDI tolueendiisocyaanat

TDA toluenediamine

SIC specific inhalation challenge

SNP single nucleotide polymorfism

Referentielijst

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. Archive 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. 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, Törnåus 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.

Van: [redacted]
Verzonden: donderdag 4 februari 2016 14:56
Aan: [redacted]
CC: [redacted]; [redacted]; [redacted]; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]
Onderwerp: RE: conceptprotocol PUR
Bijlagen: Reactie 04022016-op conceptrichtlijn.pdf

Geachte heer [redacted]

Zoals reeds aangekondigd, ontvangt u hierbij een reactie op hoofdlijnen op het conceptprotocol dat morgen wordt besproken tijdens de consensusbijeenkomst.

Vriendelijke groeten,
namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

Van: [redacted]@amc.uva.nl
Verzonden: dinsdag 2 februari 2016 21:47
Aan: [redacted]
CC: [redacted]@vumc.nl> [redacted]@minbzk.nl; [redacted]@vumc.nl>; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.uva.nl>
Onderwerp: conceptprotocol PUR
Urgentie: Hoog

Geachte heer [redacted]

bijgevoegd het conceptprotocol zoals afgesproken. Wij hopen dat het u nog lukt om enig commentaar te geven namens de klankbordgroep, met name over de eerste 11 van het 60 pagina's tellende conceptprotocol, voor de consensusbijeenkomst van vrijdagmiddag as.

In afschrift stuur ik mail en conceptvoorstel aan [redacted] van het Ministerie van Binnenlandse Zaken.

Met grote dank namens de projectgroep,

[redacted]
 [redacted]
 Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
 consulent Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
 GSM: [redacted]

AMC Disclaimer : <https://www.amc.nl/disclaimer>

26

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: donderdag 4 februari 2016 11:54
Aan: [redacted]
Onderwerp: conceptprotocol PUR-project
Bijlagen: protocol%2020216-2.doc; WRA%20ACOEM%20PRACTICE%20GUIDELINE%20JOEM%20280116.pdf; 2012%20Baur%20%20Guidelines%20for%20the%20management%20of%20work%20related%20asthma%20ERS%20Task%20Force%20Report.pdf

Geachte mevrouw [redacted]

Bij deze doen wij u het conceptprotocol toekomen van het PUR-project. Wij excuseren ons voor de laattijdigheid van de berichtgeving. Ons verzoek zou zijn of u ons zou willen voorzien van suggesties en commentaar op het conceptprotocol. Na de ontvangst van het commentaar en de suggesties zal de formulering van het diagnostisch protocol plaatsvinden.

Met collegiale hoogachting

[redacted], arts-onderzoeker VUmc namens

[redacted] dermato-allergoloog, ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam

[redacted], klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam

[redacted], klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam

[redacted] milieuarts GGD Groningen

Aan de projectgroep protocol voor *evidence-based* diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PURschuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers

Geachte 

Namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim dank ik u voor toezending van het conceptprotocol. Aan uw verzoek om enig commentaar te geven voor de consensusbijeenkomst van morgen (5 februari) komen wij graag tegemoet, zij het dat onze reactie er een is op hoofdlijnen, omdat de tijd ons ontbreekt om voor vrijdag een grondiger reactie op te stellen.

Graag krijgen wij de gelegenheid om een uitgebreide reactie te geven op een tweede versie van het conceptprotocol. In dat kader vernemen wij graag na de consensusbijeenkomst van vrijdag of u het haalbaar acht om – conform uw huidige planning – eind februari een tweede conceptversie van het protocol toe te sturen. Tevens stellen wij het op prijs indien u laat weten of het Kennisplatform bij voorkeur tot medio april 2016 de tijd krijgt om zijn commentaar op dit stuk kenbaar te maken.

De reactie hieronder ziet op de eerste elf pagina's van het pakket dat u toestuurde. Het Kennisplatform behoudt zich het recht voor op de tweede versie van het concept integraal en met name ook op technisch-inhoudelijk vlak te reageren.

Kerndoel protocol

In het conceptprotocol wordt op pagina 3 gerefereerd aan het onderzoek van TNO uit 2013. De gemeten concentraties van stoffen bij het TNO-onderzoek leidden in geen van de gevallen tot een overschrijding van de geldende limietwaarden. Het door TNO uitgevoerde onderzoek gaf geen ondersteuning aan een mogelijk verband tussen het aanbrengen van PUR-vloerisolatie en gezondheidsklachten.

Dit beeld is later bevestigd in een rapport van RPS d.d. 25 februari 2014 "Sprayed PUR-foam emissions from crawl spaces". Ook in dit onderzoek waren de concentraties van de gemeten stoffen in de woonkamer in alle gevallen ruim beneden de publieke limietwaarden van TNO, zowel tijdens als na het aanbrengen van gespoten PURschuim. Op basis hiervan concludeerde RPS dat er tijdens en na het aanbrengen van gespoten PURschuim in de woonruimte geen of in een enkel geval slechts kortstondig sporen van isocyanaten waren gedetecteerd, maar telkens ruim beneden de publieke limietwaarden van TNO. Daarom is het publieke blootstellingsrisico extreem laag tot afwezig voor niet-ge sensibiliseerde personen, aldus RPS.

Gelet op deze bevindingen van TNO en RPS wil het Kennisplatform terug naar de essentie. Afgelopen woensdag stuurde het Kennisplatform u een vertrouwelijk overzicht van klachten na het aanbrengen van gespoten PUR die bij het platform bekend zijn. Het betreft slechts een aantal meldingen van mensen die stellen lichamelijke klachten te ondervinden na het aanbrengen van gespoten PURschuim in een periode van zes jaar tijd. Anders dan u op pagina 10 stelt, is het niet juist dat er 9 procedures tegen isolatiefirma's zouden lopen. Er zijn geen rechtszaken aanhangig. Het protocol dient ertoe een diagnosemethodiek te bieden. Aan de hand van die methodiek zal allereerst beoordeeld moeten worden of de klachten aanwezig zijn, reëel zijn, niet voorgewend en niet overdreven zijn. Vervolgens moet beoordeeld worden of de gediagnosticeerde klachten in redelijkheid kunnen worden toegeschreven aan de blootstelling aan gespoten PURschuim tijdens of na isolatiewerkzaamheden in de kruipruimte van hun huis, met uitsluiting van andere oorzaken.

Het Kennisplatform is van mening dat in de huidige uitwerking onevenredig veel aandacht wordt besteed aan werknemers, en vraagt zich af welke reden de onderzoeksgroep hiervoor heeft. Daarnaast meent het Kennisplatform dat de gekozen insteek onoverzichtelijk en uitgebreid is en

daarmee voor de praktijk onvoldoende goed hanteerbaar. Het protocol wint aan kracht wanneer duidelijke handvatten worden gegeven aan de hand waarvan ingeschakelde artsen/specialisten de gestelde gezondheidsklachten kunnen beoordelen en kwalificeren, opdat gezondheidsklachten op eenduidige en kundige wijze aan de hand van een duidelijk stappenplan worden beoordeeld.

Reactie op hoofdlijnen namens Kennisplatform

TDI en HDI niet gebruikt bij gespoten PURschuim

Voor het aanbrengen van gespoten PURschuim wordt alleen polymere MDI gebruikt. TDI en HDI worden niet gebruikt bij gespoten PURschuim, en deze toevoegen in de diagnostiek kan tot verwarring leiden en mogelijke vragen die tot een verkeerde interpretatie kunnen leiden.

Stroomschema

Het Kennisplatform hecht eraan dat het protocol wordt uitgebeeld in een helder stroomschema (flow chart), waarbij per stap een "ja" of een "nee" als antwoord wordt gegeven dat de volgende stap in het proces bepaalt. Het moet voor de beoordelend medicus, maar ook voor degene met klachten, duidelijk zijn waarom hij in welke fase van het stappenplan mogelijk buiten het stroomschema valt of waarom hij juist doorgaat naar de volgende stap in het stappenplan, waarin hij onderworpen wordt aan steeds striktere onderzoeksmethoden, met als ultieme test de inhalatie-provocatietest.

Centrale coördinatie mist

Het valt op dat er heel veel disciplines betrokken zijn bij het protocol in de huidige opzet. Het Kennisplatform vraagt zich af of het daarom niet zinvol is om tot enige vorm van regie te komen. Het stelt zich voor dat de mate van coördinatie minder kan zijn naarmate er sprake is van een helder stroomschema dat voor elke betrokkene goed werkt.

Mocht zo'n schema echter niet worden opgesteld of mocht het onvoldoende hanteerbaar zijn, dan verneemt het Kennisplatform graag hoe de onderzoeksgroep zich dan de samenhang tussen verschillende stappen voorstelt. Hoe wordt in dat geval voorkomen dat dubbelwerk wordt verricht en hoe wordt ervoor gezorgd dat het stappenplan efficiënt wordt doorlopen? In het zesstappenplan zou volgens het Kennisplatform een medicus de rol van centrale coördinator moeten vervullen. Hij is immers degene die medische, privacygevoelige gegevens moet kunnen verzamelen en beoordelen. Diegene zou ook de verzamelde informatie moeten bewaren en moeten bepalen of de klager de volgende stap in het diagnostisch proces gaat doorlopen of dat er met voldoende mate van zekerheid kan worden gesteld dat hij lijdt aan een aandoening die niet door blootstelling aan PURschuim is veroorzaakt.

Checklist door arts invullen op basis van volledig medisch dossier

Door de keuze van de onderzoeksgroep voor het ontwikkelen van één protocol voor gezondheidsklachten bij bewoners van huizen geïsoleerd met PURschuim en voor werknemers betrokken bij het aanbrengen hiervan is de aanvliegroute en het te doorlopen stappenplan onduidelijk. Een werknemer zal zich bij klachten in eerste instantie wenden tot zijn huisarts of tot de arboarts; een bewoner zal zich naar alle waarschijnlijkheid bij zijn huisarts melden. De vraag is hoe bij deze verschillende vertrekpunten uiteindelijk (een arts van) de GGD betrokken raakt om de checklist met de klager door te nemen. Het Kennisplatform meent dat de checklist in alle gevallen door een daartoe uitgerust medisch specialist moet worden doorlopen op basis van het volledige medisch dossier van de klager. Door de eerste stap in het proces door een medisch specialist op basis van volledige medische informatie te laten plaatsvinden, wordt voorkomen dat de arbeidsintensieve

tweede stap (raadplegen Expertgroep PUR) te lichtvaardig wordt gestart. Aldus wordt bewerkstelligd dat de Expertgroep PUR uitsluitend casus voorgelegd krijgen waarvan het vermoeden gerechtvaardigd is dat de klachten daadwerkelijk samenhangen met de blootstelling aan PUR.

Wijze besluitvorming Expertgroep PUR

Indien de Expertgroep PUR besluit dat nader onderzoek noodzakelijk is, hoe vindt dan besluitvorming plaats? Is de meerderheid van stemmen beslissend?

Onduidelijkheid betrokkenheid NKAL

Het Kennisplatform begrijpt niet goed hoe na raadpleging van de Expertgroep PUR verwijzing plaats moet vinden voor diagnostiek door het NKAL. Het NKAL lijkt immers niet de juiste instantie te zijn voor diagnose van eventuele huid- en/of neurologische klachten. Voor het Kennisplatform is ook onduidelijk hoe de diagnostiek vervolgens plaatsvindt en op basis van welke gegevens dit gebeurt. Wat is de relatie tussen het NKAL en de GGD en welke rol is er nog weggelegd voor de huisarts en/of de arboarts?

Panel van deskundigen

Onder aan pagina 6 van het conceptprotocol wordt melding gemaakt van een "panel van deskundigen" die het eindresultaat zal toetsen. Onduidelijk is in welke fase de onderzoeksgroep zich dit voorstelt. Het Kennisplatform vindt de voorgestelde werkwijze omslachtig en ingewikkeld, en vraagt zich af of er niet een aantal schakels tussenuit kan worden gehaald, zodat het protocol aan efficiëntie wint.

Osiris RIVM

Het Kennisplatform begrijpt niet goed waarom de onderzoeksgroep vastlegging van data in het registratiesysteem OSIRIS van het RIVM voorstelt, terwijl wordt geconcludeerd dat "deze wijze van verslaglegging niet optimaal is". Bedacht moet worden dat het moet gaan om het stellen van een betrouwbare diagnose waarmee de klager duidelijkheid krijgt. Het ontsluiten van anoniem materiaal voor verder wetenschappelijk onderzoek maakt in de optiek van het Kennisplatform geen deel uit van het protocol.

Financiering kosten protocol

Op pagina 7 van het conceptprotocol doet de onderzoeksgroep voorstellen voor de financiering van het diagnostisch protocol. Deze voorstellen hebben betrekking op het betalen van de diagnostiek voor werknemers (door de werkgever), en voor bewoners (door overheid en branche). Het Kennisplatform meent dat de onderzoeksgroep hiermee haar opdracht te buiten gaat. De afgelopen zes jaar heeft het Kennisplatform 29 meldingen met gezondheidsklachten ontvangen. Het is ons inziens geen taak van de onderzoeksgroep om hiervoor een all-inoplossing aan te reiken; de onderzoeksgroep bestaat uit medici die een methodiek moeten ontwikkelen voor een betrouwbare diagnose. De financiering daarvan is een taak van andere instanties.

Rol inhalatie-provocatietest

Op pagina 7 van het conceptprotocol wordt melding gemaakt van de mogelijkheid van het houden van een inhalatie-provocatietest. Onduidelijk is waar de onderzoeksgroep deze provocatietest in het protocol plaatst. Het Kennisplatform zou menen dat een dergelijke inhalatie-provocatietest zou moeten worden uitgevoerd als "ultimum remedium". Alleen als na het doorlopen van vijf van de zes

stappen in het diagnoseproces nog steeds vermoed wordt dat er geen andere oorzaak is voor de - inmiddels geobjectiveerde - gezondheidsklachten van de klager dan de blootstelling aan gespoten PURschuim, dan zou dit door middel van een inhalatie-provocatietest moeten worden vastgesteld. Het Kennisplatform is het met de onderzoeksgroep eens dat dit in de laatste fase de "gouden standaard" is om vast te stellen of een bewoner en/of een werknemer astma heeft opgelopen als gevolg van de blootstelling aan PURschuim of niet.

Regie en anamnese

Bij de beschrijving van stap 2 op pagina 7 van het conceptprotocol wordt de "Trias van Hunter" genoemd zonder dat wordt uitgelegd wat dit is. Zonder uitleg hierover valt niet in te zien waarom de onderzoeksgroep de methodiek van de Trias van Hunter onvoldoende acht om de medische causaliteit te kunnen bepalen. Het Kennisplatform hecht eraan dat de onderzoeksgroep in het protocol duidelijk beschrijft wie in welke fase van het stappenplan de regie heeft en op basis van welke informatie wordt besloten of een klager naar de volgende ronde doorgaat of niet. Het lijkt in dat opzicht vreemd dat pas in stap 2 wordt gevraagd naar een "adequate anamnese". Het Kennisplatform acht het doorlopen van stap 1 zonder een deugdelijke anamnese niet zinvol.

Verzamelen gegevens over wijze aanbrengen PURschuim

Het voorgaande geldt ook voor het verzamelen van gegevens over de wijze van aanbrengen van PURschuim in individuele gevallen door middel van een "werkplekbezoek/huisbezoek door de arbeidshygiënist in overleg met de isolatiefirma". Het Kennisplatform meent dat alle informatie over de wijze van aanbrengen van PURschuim in het individuele geval voorhanden moet zijn voordat stap 1 ("de checklist") wordt doorlopen. Het Kennisplatform ziet niet in hoe een medicus zonder deze informatie op een deugdelijke wijze een checklist kan invullen. Ook de Expertgroep PUR zal over dergelijke informatie moeten beschikken alvorens zij beslist over verwijzing naar het NKAL of andere medici in de volgende stap van het diagnoseproces.

Stroomlijnen protocol

In stap 3 wordt een arbeidshygiënist geïntroduceerd. Het is voor het Kennisplatform niet duidelijk wat voor metingen nog zouden moeten plaatsvinden in huizen van klagers. Het Kennisplatform geeft de onderzoeksgroep in overweging meer stroomlijning aan te brengen in de te verzamelen gegevens, zodat het protocol aan efficiëntie wint.

In stap 4 wordt voor het eerst gesproken over een medisch specialist die verantwoordelijk is voor de klinische diagnostiek. Onduidelijk is wie van de voordien in het conceptprotocol betrokken instanties (huisarts, arboarts, GGD, Expertgroep PUR, NKAL, panel van deskundigen en arbeidshygiënist) bepaalt welke medisch specialist in een individueel geval aangewezen is om de klinische diagnostiek voor zijn rekening te nemen.

Criteria voor beoordelen medisch causaal verband ontbreken

In stap 5 stelt de onderzoeksgroep voor dat de vraag wordt beantwoord of sprake is van een ziekte of aandoening die is veroorzaakt door de blootstelling aan PURschuim. Het valt op dat de onderzoeksgroep niet beschrijft op basis van welke criteria dit oordeel zou moeten worden gegeven. Het Kennisplatform hecht eraan dat het voor alle betrokkenen duidelijk is op basis van welke criteria dit oordeel wordt geveld, en welke mate van waarschijnlijkheid nodig is om tot de conclusie te komen dat in geval van veelal multicausale aandoeningen blootstelling aan PURschuim als oorzaak wordt aangewezen.

Geen procedures

Anders dan u op pagina 10 van het conceptprotocol aanneemt lopen er geen juridische procedures in rechte tegen isolatiefirma's.

Publicatie

Op pagina 10 pleit de onderzoeksgroep voor "vastlegging en publicatie op de juiste en wetenschappelijk verantwoorde wijze". Onduidelijk is wat gepubliceerd zou moeten worden en waarom dit nodig zou zijn. Het gaat om het stellen van een betrouwbare diagnose in individuele gevallen.

Opdrachtgevers

Op pagina 11 spreekt de onderzoeksgroep over "de opdrachtgevers". Onduidelijk is wie de onderzoeksgroep hiermee aanduidt. Het Kennisplatform is in elk geval geen opdrachtgever, laat staan dat het goedkeuring zou geven aan de wijze van communicatie van een eventueel protocol. Wel acht het Kennisplatform het van belang dat het protocol zodanig bekend wordt gemaakt dat de eerste lijn (huisartsen, bedrijfsartsen of GGD) direct het protocol in werking kan stellen, en dat de desbetreffende medici daarmee dus bekend zijn zodra een klager zich bij hen meldt met klachten die hij of zij relateert aan de blootstelling aan gespoten PURschuim.

Verandering binnenklimaat een plek geven binnen protocol

Bij diagnostiek naar aanleiding van klachten dienen ook aspecten die te maken hebben met verandering van het binnenklimaat als gevolg van isolatie (zoals ventilatie) meegenomen te worden. Dit geldt bijvoorbeeld voor de ziektebeeldenvragenlijst, waarin meer vragen zouden kunnen worden gesteld over ventilatie.

Tot zover de eerste beschouwingen namens het Kennisplatform op het conceptprotocol. Wij stellen het op prijs indien u laat weten wanneer wij een tweede concept tegemoet kunnen zien en hoe lang het Kennisplatform de tijd krijgt om daarop te reageren.

Met vriendelijke groet, namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,



29

Van: [redacted]@amc.uva.nl>

Verzonden: vrijdag 26 februari 2016 16:17

Aan: [redacted]

CC: [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]

Onderwerp: Gezondheidsprotocol PUR

Urgentie: Hoog

Geachte [redacted] en [redacted]

de projectgroep verwerkt momenteel het commentaar van de consensusbijeenkomst van 05.02.16. Vandaag, na een reminder, berichtte ECEMed dat zij op korte termijn hun opmerkingen en commentaar op het concept-protocol, besproken op de consensusbijeenkomst van 05.02.16 in hun afwezigheid, ons zullen doen toekomen. Tot onze spijt zal de opleverdatum van het protocol per 14.03.16 niet mogelijk zijn. Per 06.04.16 zal het protocol u worden toegezonden.

Namens de projectgroep,

[redacted]

[redacted]

Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
consulent Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc

GSM: [redacted]

AMC Disclaimer : <https://www.amc.nl/disclaimer>

Expertise Centre Environmental Medicine (ECEMed)

Topklinisch Expertise Centrum STZ

Rijnstate Ziekenhuis Arnhem

Postadres: [redacted] Postbus 8, 6880 AA Velp

Bezoekadres: president Kennedylaan 100, Velp

Tel : 0880055970 / [redacted]

Tel. [redacted]

Email: [redacted]@environmentalmedicine.nl

Email: [redacted]@rijnstate.nl

[redacted]@environmentalmedicine.nl

Uw referentie :

Onze referentie : brief 040913 B

Onderwerp : reactie op TNO rapporten SPF (PUR)

De Heer drs. S.A. Blok, minister

Ministerie voor Wonen en Rijksdienst

Postbus 20011

2500 EA DEN HAAG

Arnhem, 4 september 2013

Geachte heer Blok,

Via internet namen wij kennis van de TNO rapporten 2013 R10642 en R11049 Evaluatie van gezondheidsrisico's voor bewoners op basis van resultaten van metingen in woningen waar SPF-vloerisolatie is aangebracht, resp. in woningen tijdens en direct na aanbrengen van SPF-vloerisolatie. Met deze brief sturen wij u een korte reactie op beide rapporten.

Het bevreemdt ons dat beide rapporten, hoewel een wetenschappelijke indruk gevend, anonieme auteurs en geen ondertekening hebben. Tevens dekt de titel de lading niet: het gaat niet over risico's en effecten* veroorzaakt bij en door het aanbrengen van SPF in woningen, maar om metingen van deze componenten maanden tot meer dan een jaar na aanbrengen in woningen, resp. metingen in drie huizen tijdens en direct na aanbrengen van SPF. Daarnaast richten de rapporten zich in de discussie eenzijdig op bewoners en niet op (de arbeidsomstandigheden van) de werknemers die de isolatie uitvoeren.

Een belangrijk, chronisch effect op de gezondheid van bewoners is het optreden van sensibilisatie. Hoewel het rapport aangeeft dat dit kan gebeuren, wordt zonder onderbouwing gesteld dat de kans hierop "zeer klein tot afwezig" is. Op dezelfde bladzijde (41/50) wordt geschreven "is niet te bepalen in hoeverre personen aanwezig in de woning tijdens het aanbrengen van de PUR vloerisolatie gesensibiliseerd kunnen zijn geworden". Belangrijk is in dit verband op te merken dat zelfs in de industrie waar met isocyanaten wordt gewerkt en alle mogelijke voorzorgsmaatregelen worden genomen in 1 – 10% bij de werknemers

*Voorbeeld van risico's veroorzaakt door het handelen van werknemers (1) en door omstandigheden (2): (1) vervuild spuitpistool: wat is het effect op de kwaliteit en de emissie door degradatie van PUR, (2) verwarmingsbuizen worden bijna altijd mee gespoten met als gevolg versnelde degradatie van de verwarmde PUR.

sensibilisatie optreedt. Werknemers verkeren maximaal 8 uur per dag in een omgeving met blootstelling aan isocyanaten, bewoners 24 uur. De enige manier om de gevolgen van sensibilisatie voor isocyanaten te bestrijden is volledig mijden van blootstelling. Hier komt een duidelijke tweedeling naar voren: huizenbezitters hebben deze conclusie en de consequentie daarvan vaak al getrokken (hebben hun huis verlaten) voordat zij in ons ziekenhuis worden gezien. Huurders zijn voor de consequentie (verhuizen) afhankelijk van de verhuurder.

In het tweede rapport (R11049) worden drie huizen met betonnen vloeren als representatief voor bestaande Nederlandse woningen gebruikt. Er wordt geen inzicht gegeven in de test omstandigheden. Volledig wordt voorbij gegaan aan het feit dat veel Nederlandse oudbouw vanwege de constructie niet in aanmerking komt voor deze vorm van isolatie.

Twee bijkomende zaken zijn het vermelden waard. Eenmaal met PUR schuim geïsoleerde woningen leveren gevaar op bij verbouwing werkzaamheden (boren, zagen in PUR) en bij brand en sloop. Het bagatelliseren of ontkennen van het bestaan van een relatie tussen SPF en gezondheidsklachten leidt naar onze ervaring tot een grote consumptie van medische zorg zonder dat de problemen van de patiënt worden opgelost.

Wij vinden het jammer dat het door TNO uitgevoerde onderzoek zo'n beperkt onderdeel van het probleem tot onderwerp had.

Met vriendelijke groet,

[Redacted signature]

[Redacted signature]

Cc mevrouw drs. E.I. Schipper, minister, Ministerie Volksgezondheid, Wetenschap en Sport
de heer mr. dr. L.F. Asscher, minister, Ministerie Sociale Zaken en Werkgelegenheid

Commissies Tweede Kamer:
Binnenlandse Zaken
Volksgezondheid, Wetenschap en Sport
Sociale Zaken en Werkgelegenheid

**Expertise Centre Environmental Medicine
(ECEMed)**

Topklinisch Expertise Centrum STZ

Rijnstate Ziekenhuis Arnhem

Postadres : intern postnr. 2925, Postbus 8, 6880
AA Velp

Bezoekadres: president Kennedylaan 100, Velp

Tel. : 0880055970 / [REDACTED]

Tel. [REDACTED]

Email : [REDACTED]@environmentalmedicine.nl

Email : [REDACTED]@rijnstate.nl

[REDACTED]@environmentalmedicine.nl

Uw referentie :

Onze referentie: rapport 16-7-2013

Onderwerp : reactie TNO

Deskundigen rapport	Arnhem, 16-7-2013
Reactie op het TNO rapport 2013 R 10808. 31 mei 2013	

Inleiding

Dit rapport is samengesteld uit een algemeen toelichtend gedeelte, hoofdstuk 1,2. Het commentaar op het rapport van TNO, hoofdstuk 3 en een bijlage over sensibilisering met de gebruikte literatuur.

Isocyanaten, Polyurethane en gezondheid

Uit Pediatric Allergy and Immunology 2005:16; 368-370, Review artikel

1 Isocyanaten zijn de meest prominente en meest onderzochte oorzaak van arbeidsgelateerde astma.

Door de tijd heen zijn de concentraties isocyanaat in werkomgevingen steeds lager geworden tot extreem lage niveaus, maar de incidentie van werkgerelateerde astma blijft hoog. Langzaam maar zeker wordt de rol van huidcontact met isocyanaten herkend bij werkgerelateerde astma (zie bijlage 1).

De incidentie van astma onder de bevolking stijgt gestaag over de laatste decennia. Er is bewijsmateriaal dat de aanwezigheid van isocyanaten in veel polyurethaan bevattende materialen hier een mogelijke bijdrage aanlevert (Krone et al).

1.1 Enkele feiten.

Er werd lang aangenomen dat de isocyanaatgroep zo reactief is dat deze niet in vrije vorm in PUR aanwezig is. Dit is echter zelden onderzocht. Bij de fabricage van PUF (polyurethaanfoam) wordt altijd een overmaat isocyanaat toegevoegd ten opzichte van de tweede component de polyol.

Propositions 65 State of California (USA) vereist waarschuwingen op producten die kankerverwekkend zijn, zoals ook op TDI (isocyanaat). Onderzoek gesponsord door TDI fabrikanten naar vrij isocyanaat in de producten toonde aan dat vrije isocyanaatgroepen aanwezig waren in polymeren met TDI. De gemiddelde concentraties van vrije isocyanaten in de producten varieerden van 0,07- 1,1 µg/g. Ook niveaus van 2,1 µg/g werden aangetroffen.

Tevens werden vrije isocyanaten aangetroffen in folie bestemd voor voeding.

Ook werden vrije isocyanaten aangetroffen in matrassen, autostoelen, vullingen van bankstellen, vloerbedekking, kussens, strijplanken, kinderautozitjes, kinderspeelgoed, lijm, wondverband (Krone et al). Deze vrije isocyanaten in de producten waren nog aanwezig 100 dagen na de eerste test. Ook een 30 jaar oude PUF bevatte nog steeds vrije isocyanaat groepen.

1.2 TNO metingen(2012) in huizen

De metingen in huizen van TNO toonde al aan dat vrije isocyanaten aanwezig zijn, dus is het isocyanaat niet zo reactief dat het direct wegreageerd. In alle bij ons bekende resultaten van metingen in huizen werden in de lucht vrije isocyanaten aangetroffen zoals methyilisocyanaat en ethylisocyanaat.

1.3 Tijd harden PUF

Aangetoond werd dat de eerste 10- 15 dage na de productie van PUF (Foam) de concentratie vrij isocyanaat snel afnam, deze fase werd gevolgd door een langzame en graduele reductie van het vrije isocyanaat. Zelfs in 30 jaar oud schuim werden nog vrije isocyanaten aangetroffen (van Geluwe et al, Krone et al).

1.4 Gezondheidsproblemen in niet werk situaties.

Voorbeelden contact dermatitis en astma ontwikkeld door het dragen van PU bevattende sportschoenen (Goossnes et al)

Borstimplantaten met een coating van PU, geven veelvuldig vasculaire ontstekingen met de bijbehorende biomarkers van vertraagde hypersensitivity. (Wang et al. Shankin et al).

Tevens is een relatie gelegd tussen kinderastma en PUF kussens (Strachan).

Families in huizen waar met PUR was gespoten kregen gezondheidsklachten (Redlich et al)

1.5 Metingen van MDI

Deze metingen op MDI worden gebruikt om aan te tonen dat er geen MDI in de lucht aanwezig is. Dit is ook zeer onwaarschijnlijk aangezien MDI een vaste stof is. De dampspanning is dan ook zeer laag.

Dit wil niet zeggen dat dan ook geen andere vluchtige isocyanaten aanwezig zijn zoals degradatieproducten van PUR, methyilisocyanaat, ethylisocyanaat enz. Deze stoffen werden aangetroffen bij de TNO metingen(2012) in de diverse huizen, waar met PUR was gespoten.

1.6 Abstract: prof. C.A. Redlich University of Yale

Abstract, international Conference Isocyanates and Health: Past ,Present,and Future, April 3-4, 2013 (USA)

A Case Series of Families with Symptoms Associated with Home Polyurethane Spray Foam Insulation

Redlich CA, Wilson L

Corresponding author: Carrie Redlich, Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, US.

carrie.redlich@yale.edu

Financial Disclosure: Nothing to disclose

Relevance / Research Purpose: Polyurethane (PU) spray foam insulation is increasingly being used in residential buildings to improve energy efficiency. The 2-part systems, which contain methylene bisphenyl diisocyanate (MDI), polyols, catalysts, blowing agents, fire retardants, and related chemicals, are mixed and applied in the home. We report a case series of 4 families who presented with symptoms associated with PU foam application in their homes. Home air sampling and/or foam chamber studies were performed to better understand the specific chemicals present in the homes and potential health effects.

Participants: The study involved patients who were referred to the Yale Occupational and Environmental Medicine Program for evaluation of home-related symptoms.

Methods / Analysis: Clinical evaluation of the subjects and family members included a careful occupational and environmental exposure history, physical examination and spirometry, and review of relevant home exposures and MSDS sheets. Area air samples were obtained from selected rooms in each house, and also from the chamber head space above foam samples obtained from the homes. Air samples were analyzed for total VOCs, aldehydes, amines, MDI, and other airborne contaminants using standard thermal desorption GC/MS and HPLC-UV methods.

Results: Upper airway, mucosal and CNS symptoms and distinct odors were associated with exposure to the foam. No inhabitants developed new onset asthma or sensitization to MDI. Total VOCs measured 2 to 20 months after application of the PU spray foam were high, above recommended levels. Specific chemicals identified in the air and chamber samples were consistent with the known components of the PU foam, including amine catalysts, siloxanes, blowing agents, fire retardants, aldehydes and polyols, and persisted for up to 20 months after application. Airborne MDI was not detected. Three of the 4 families were unable to return to their homes.

Conclusions / Implications: Home PU spray foam can off-gas VOCs, amines and related chemicals for months after home application, and can be associated with distinct odors and persistent symptoms in home inhabitants. How long such foam may continue to off-gas remains unclear.

Funding Acknowledgement: The study was funded by the Yale Occupational and Environmental Medicine Program.

1.7 Resultatenvergelijking

Uit dit onderzoek volgt dat het PUR schuim lang chemicaliën af blijft geven. Dit is in overeenstemming met de metingen van TNO (2012) in de huizen. Hier werden ook VOC, blaasgassen, katalysatoren aangetroffen. De conclusie kan dus getrokken worden dat het schuim toxisch blijft. Helaas heeft Yale niet de vluchtige isocyanaten, afbraakproducten van MDI, geanalyseerd, hier kan geen uitspraak over worden gedaan. Echter deze stoffen werden gemeten in de TNO metingen van 2012, namelijk methylisocyaan, ethylisocyaan enz.. Ook de TNO metingen toonde blaasgassen en katalysatoren aan.

De gezondheidsproblemen door Yale gevonden zijn ook in het ECEMed onderzoek aangetoond. Het aantal patiënten was bij ECEMed veel groter. De klachten bij ECEMed en gezondheidsproblemen waren in een aantal gevallen heviger. Grote bloedblaren in de mond, zodanig opgezette slijmvliezen in de mond dat een spoedoperatie nodig was. Hoge koorts, zeer ernstige huiduitslag, maagdarmklachten. Al deze klachten zijn beschreven in de wetenschappelijke literatuur bij blootstelling aan isocyanaten (zie bijlage 1).

Drie van de vier families konden in het Yale onderzoek niet naar huis terugkeren, dit is in overeenstemming met het onderzoek van ECEMed. Hier konden de meeste mensen niet terugkeren. Een groot aantal families had voor hun komst bij ECEMed het huis al verlaten.

2 Reactie op het TNO rapport 2013 R10808

Evaluatie van de gezondheidsrisico's voor bewoners op basis van metingen in een woning waar SPF vloerisolatie is aangebracht. Woning Valkenier 10, 6581 AZ Malden van Dhr. en mevr. Graat

Datum 31 mei 2013-07-16 Auteurs W.R. Leeman et al.

In de woning werden metingen uitgevoerd. Deze metingen, het nemen van luchtmonsters en de analyse technieken worden niet beschreven in het rapport. De kwaliteit van de metingen is hierdoor niet te beoordelen. Tevens is geen standaarddeviatie uit gerekend.

2.1 Gemeten isocyanaten

Valkenier 10, 6581AZ Malden

Code TNO LOQ 52012173-098 52012173-093

Eenheid	µg/m3	kruipruimte µg/m3	woonkamer µg/m3
Isocyanic acid (ICA)	0,004	0,078	0,106
Methyl isocyanaat (MIC)	0,002	0,006	0,006
Ethyl isocyanaat (EIC)	0,002	0,005	0,005
Propyl isocyanaat (PIC)	0,004	0,019	0,019
Phenyl isocyanaat (PHI)	0,002 <		
Difenylnmethaandiisocyanaat (MDI)	0,000		

Gemeten katalysatoren

Code TNO LOQ		kruipruimte	woonkamer eenheid µg/m3
Dimethylbenzylamine	0,19	1,5	<
N, N-Dimethylcyclohexylamine	0,10	0,97	<
2-Dimethylaminoethanol	0,10	0,10	<
2,2'-iminodiethanol			

Gemeten blaasmiddelen

In de woonkamer zijn geen meetbare concentraties aan 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropaan waargenomen.

Valkenier 10, 6581AZ Malden

Code TNO LOQ		kruipruimte	woonkamer µg/m3
1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropaan	3,0	112	<
1,1,1,3,3-pentafluorbutaan	3,0	1610	53

2.2 Toxicologie

Isocyaanzuur

Dit is een vluchtige stof en is een degradatie product van MDI.

Het is tevens aanwezig is o.a. tabaksrook.

Bij een concentratie hoger dan 1 ppb ($1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) zijn er effecten op de gezondheid te verwachten, arteriosclerose, cataracten en reumatoïde artritis.

Methyl isocyanaat

MIC

Van de toxicologie van deze stof is veel bekend door de ramp in Bhopal.

Grenswaarde (werknemer) $0,024 \text{ mgr}/\text{m}^3$.

De stof is teratogeen reprotoxisch geeft oog/huid en long irritatie en is sensibiliserend. In Bhopal zijn tevens veel kankergevallen aangetoond.

2.3 Risicobeoordeling van TNO par 3

Hierin wordt beschreven dat voor geen van de stoffen die door TNO zijn beoordeeld een gezondheidkundige limiet in Nederland bekend is.

Wat TNO echter had moeten beschrijven is dat voor de component isocyaanzuur wel degelijk een limiet bekend is waarboven gezondheidsproblemen te verwachten zijn, namelijk dan 1 ppb ($1,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

Wat tevens vermeld had moeten worden is dat deze metingen zijn uitgevoerd ongeveer 1 ½ jaar na het PUR spuiten. Bij de fam. Graat is gemeten op 17 oktober 2012, De PUR is gespoten op 9 maart 2011. In 1 ½ jaar zal de concentratie aan stoffen veel lager zijn geworden.

2.4 Grenswaarden

De grenswaarden zoals genoemd hierboven zijn grenswaarden voor gezonde werknemers in de Industrie voor 8 uur per dag.

De grenswaarden voor het binnenhuis zijn veel lager, aangezien mensen daar 24 uur per dag moeten kunnen verblijven, met kinderen, ouderen en zieken.

Bijvoorbeeld formaldehyde de grenswaarde voor werknemers is $0,1 \text{ ppm}$ ($0,12 \text{ mgr}/\text{m}^3$), dit is $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$. De Vrom grenswaarde voor een huiselijke omgeving is $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dit is een factor 12 lager.

Echter het RIVM geeft een grenswaarde voor het binnenmilieu van $1,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Dit is dus een factor 100 lager.

Voor hexaan geeft het RIVM een waarde voor het binnenhuismilieu van $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

De MAC waarde voor werkenden is $144 \text{ mgr}/\text{m}^3$. Dit is dus een verschil van ruim 700 x lager voor het binnenhuismilieu (RIVM rapport 609021043/2007)

Gezondheidkundige advieswaarden

binnenmilieu, een update

A. Dusseldorp, M. van Bruggen

Dat betekent bij een (SER) grenswaarde voor methyilisocyanaat (MIC) van $0,024 \text{ mgr/m}^3$, voor werknemers dat deze minstens een factor 100 lager moet zijn voor het binnenhuismilieu. Dit geeft dan een binnenhuiswaarde van $< 2,4 \text{ ug/m}^3$. In het rapport van TNO staat 12 ug/m^3 . Deze is door TNO zelf afgeleid en wordt niet verantwoord in het rapport. Aangezien deze metingen uitgevoerd zijn 1 ½ jaar na het aanbrengen van PUR is de concentratie direct na het aanbrengen zeer waarschijnlijk veel hoger geweest. (MIC is een degradatieproduct van MDI). Bij het aanbrengen was het PUR preparaat warm tot zeer warm, bij opwarmen van de PUR ontstaan o.a. degradatieproducten

Conclusie het is dus zeer aannemelijk dat de grenswaarden direct en enige tijd na het aanbrengen zijn overschreden.

2.4 Grenswaarden voor gesensibiliseerden op isocyanaten

Wat ook beschreven had moeten worden dat:

Volgens Eu 2005 is iedere grenswaarde voor isocyanaten discutabel, omdat een volledig veilige grenswaarde niet is te geven, in verband met sensibilisering.

TNO heeft wel aangegeven in de tabellen dat de limietwaarden niet geldig zijn voor sensibilisatie en allergene effecten.

Ook geeft TNO aan dat "als een persoon eenmaal is gesensibiliseerd voor isocyanaten niet kan worden uitgesloten dat al bij geringe blootstelling een allergische reactie optreedt.

Daarnaast geeft TNO aan dat niet valt uit te sluiten dat eenmaal voor isocyanaten gesensibiliseerde personen, als gevolg van blootstelling aan concentraties isocyanaten zoals gemeten in ed betreffende woning, kunnen reageren met gezondheidsklachten.

3 Conclusies

3.1 Condities tijdens het spuiten van de componenten van PUR in het huis van de familie Graat.

- Het kruipruik was niet afgedicht tijdens het spuiten, het heeft de volledige tijd van het spuiten opengestaan.
- Er was geen afzuiging in de kruipruimte tijdens het spuiten.
- De vloer bevatte diverse leidingdoorgangen.
- De vloer was niet geïnspecteerd voor het spuiten en gaten en kieren waren niet afgedicht.
- Eén deel van de kruipruimte was grotendeels afgesloten van de rest van de kruipruimte, de ventilatie is hierin zeer slecht geweest.
- Het kruipruik is niet afgedicht na het spuiten.
- Na het spuiten bleken een aantal ventilatiegaten in de kruipruimte dichtgepuurd
- Het stonk in huis na het spuiten van PUR.

- De convectorputten bevatte spleten naar de woonkamer
- Er is geen opname gedaan naar de klimaat condities voor het PUR spuiten
- De laagdikte van de PURlaag is 15-25 cm. De laag is zeer waarschijnlijk niet in laagjes van 3 cm opgebouwd.

3.2 Hierdoor zijn isocyanaten en andere componenten in de vorm van aerosolen, damp en stof in de woning van de [REDACTED] doorgedrongen en hebben alle oppervlakken besmet met isocyanaten. Daarnaast hebben [REDACTED] aan een hoge concentratie van aerosolen, damp en stof blootgestaan [REDACTED] is de volledige periode van het spuiten aanwezig geweest, [REDACTED] kwam een dag later in huis, zij was zwanger, echter toen stonk het nog steeds hevig in huis. Door contact met de damp en huidcontact is sensibilisering voor isocyanaten opgetreden (zie bijlage 1)

3.3 In het huis zijn door TNO sensibiliserende isocyanaten gemeten. [REDACTED] zijn gesensibiliseerd voor isocyanaten en reageren op lage tot onmeetbare hoeveelheden isocyaan met gezondheidsklachten. Het is bevestigd door deze metingen en het TNO rapport dat zij nooit meer in hun huis terug kunnen keren.

Arnhem, 16-7- 2013

[REDACTED]

[REDACTED]

Disclaimer

Het document mag niet worden gereproduceerd of overgedragen zonder schriftelijke toestemming van de opstellers.

Onze rapportage is onafhankelijk en zorgvuldig samengesteld.

Wij aanvaarden aansprakelijkheid voor zover omschreven in de aansprakelijkheidsverzekering.

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 2 maart 2016 10:53
Aan: [REDACTED]@amc.uva.nl
CC: [REDACTED]
Onderwerp: concept protocol

Geachte heer [REDACTED],

Door verlof en ziekte ben ik helaas niet eerder in de gelegenheid geweest te reageren op het conceptprotocol. Bij dezen alsnog een reactie.

Voor wat betreft de medische deskundigheid, zal ik moeten vertrouwen op uw expertise en de expertise van uw collega's die aanwezig waren op de consensus bijeenkomst. Ik ben dan ook benieuwd welke partijen uiteindelijk (wel) aanwezig zijn geweest en welke signalen in deze bijeenkomst naar voren zijn gebracht? Is er vanuit het medische veld voldoende draagvlak, kan het conceptprotocol op instemming rekenen? En hoe worden/zijn commentaren verwerkt? Het medische draagvlak dient eerst voldoende te zijn alvorens overige discussiepunten worden aangepakt.

Om toch vast enige aandachtspunten te benoemen:

- Op blz. 5 wordt de suggestie gedaan om een link te maken naar het in ontwikkeling zijnde document van RIVM, voor GGD's. Hoe stond de GGD hier tegenover? Is hierover afstemming gezocht met het RIVM?
- Daarnaast wordt het ministerie van SZW genoemd in het protocol. Is hiermee reeds contact geweest over dit protocol?
- Op blz. 11 wordt gesteld dat 'opdrachtgevers goedkeuring moeten verlenen'. Wij zijn geen opdrachtgever, noch is het kennisplatform opdrachtgever en er is geen sprake van 'goedkeuring verlenen' als het gaat om de inhoud van het protocol. Uitgangspunt is dat er voldoende draagvlak (nationale consensus) moet zijn om dit protocol als geschikt te kunnen bestempelen. In die zin moet dus juist de medische wereld 'goedkeuring' verlenen. Overigens hebben wij nog geen formeel verzoek voor een financiële bijdrage ontvangen.
- Op blz. 6 wordt gesteld dat voor de verdere ontwikkeling van de screeningslijst geen financiering is gevonden? Op blz. 13 wordt gesproken over de ontwikkeling van screeningslijsten. In mijn beleving is het ontwikkelen van genoemde screeningslijsten onderdeel van het onderzoeksvoorstel geweest.

Ik sluit mij aan bij [REDACTED] dat het wenselijk is dat er nog een tweede concept wordt toegestuurd waarop gereageerd kan worden alvorens het document definitief wordt vastgesteld. Van die versie wil ik graag weten dat het medische draagvlak voldoende is. Vervolgens kunnen dan eventuele overige openstaande punten worden besproken, zoals positionering of communicatie.

[REDACTED]
Beleidsmedewerker bouwkwiteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Wonen en Bouwen | Directie Bouwen

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [REDACTED]
[REDACTED]@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig



Van: [redacted]@amc.uva.nl>
Verzonden: vrijdag 18 maart 2016 17:41
Aan: [redacted]; info@meldpuntpurslachtoffers.nl
CC: [redacted]; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]
Onderwerp: rapportages
Urgentie: Hoog

Geachte [redacted]

in antwoord op vragen van het Ministerie en Kennisplatform (met betrekking tot duidelijkheid over vervolgstappen na oplevering van het tweede Rapport het volgende:

- o Afgegeven datum door de projectgroep: 06.04.16
- o Het rapport beoogt "eindrapport" te zijn:
 - Met dien verstande dat dit rapport voortborduurt op het eerste concept rapport met verdiscontering van de op- en aanmerkingen van de volgende specialisten en organisaties:
 - De aanwezigen bij de consensus bijeenkomst op 05.02.16
 - Het schriftelijk commentaar van niet aanwezige deskundigen, waaronder ECEMed
 - Het Kennisplatform Gespoten PURschuim
 - Het Meldpunt PUR slachtoffers
 - Zal worden voorgelegd aan:
 - Ministerie van Binnenlandse Zaken
 - Het Kennisplatform Gespoten PURschuim
 - Het Meldpunt PUR slachtoffers
 - Teneinde alsnog te kunnen reageren op aperte onjuistheden of omissies
- o Kennisplatform
 - Geeft aan bijeen te komen op 28.04.16 en op die datum een gezamenlijk standpunt te willen formuleren.
 - Benodigde tijd voor melding aan projectgroep : twee weken (12.05.16)
- o Meldpunt Pur Slachtoffers
 - Heeft commentaar gegeven op het 1e concept rapport
 - Zal geïnformeerd worden over de data 28.04.16 en 12.05.16
- o Benodigde tijd voor projectgroep om eventuele op- en aanmerkingen nog te verwerken: 2 weken, implicerend een publieke publicatiedatum van 26.05.16
- o Over de wijze van publiceren zullen nog voorstellen gedaan worden resp wordt advies van harte gewaardeerd.

Met vriendelijke groeten, namens de leden van de projectgroep


klinisch arbeidsgeneeskundige
AMC / VUmc Amsterdam
GSM: 

AMC Disclaimer : <https://www.amc.nl/disclaimer>

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: dinsdag 5 april 2016 14:31
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: PUR protocol
Bijlagen: Getekend Subsidie aanvraagformulier.pdf

Geachte mevrouw [redacted]

In de bijlage mail ik u de getekende aanvraag voor medefinanciering van het PUR project.

Met vriendelijke groeten.,

[redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

Van: [redacted]@amc.uva.nl]
Verzonden: maandag 4 april 2016 11:47
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: PUR protocol
Urgentie: Hoog

Geachte [redacted]

ik heb uw signaal direct doorgegeven aan de projectleider [redacted]. Deze neemt actie.
Dank

[redacted]
 [redacted]
 Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
 consultant Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
 GSM: [redacted]

Van: [redacted]@minbzk.nl]
Verzonden: maandag 4 april 2016 10:59
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: PUR protocol

Geachte [REDACTED]

Zoals reeds eerder gecommuniceerd is het ministerie GEEN opdrachtgever!

Wij zullen na ontvangst voor een verzoek tot medefinanciering dit verzoek serieus overwegen, maar ook nogmaals: hiervan heb ik nog steeds geen formeel verzoek ontvangen! Zonder formeel verzoek en formele bevestiging van onze zijde, kan ik ook daarover geen hard uitspraken doen.

Van: [REDACTED]@amc.uva.nl

Verzonden: vrijdag 1 april 2016 17:23

Aan: [REDACTED]

Onderwerp: RE: PUR protocol

Urgentie: Hoog

Geachte [REDACTED]

ik begrijp dat u inmiddels hebt gesproken met de collega's [REDACTED] (ECEMed), [REDACTED] (NKAL) en [REDACTED] (GGD Groningen). De laatste maakt evenals ik deel uit van de projectgroep voor de ontwikkeling van, samengevat, het Protocol PUR.

Zoals bekend aan het Ministerie van Binnenlandse Zaken (de opdrachtgever), het Kennisplatform Gespoten PUR schuim, het Meldpunt PUR slachtoffers en ECEMed zal volgende week (streefdatum 06.04.16) het protocol ter beschikking gesteld worden aan de genoemde organisaties. Teneinde deze organisaties de gelegenheid te geven ons te informeren over fouten en onjuistheden (niet over de strekking van het rapport) luidt de afspraak met het Ministerie dat de projectgroep uiterlijk half mei de ontvangen fouten en onjuistheden zal verwijderen uit het definitieve exemplaar, daarna bestemd voor verdere publicatie. Over de wijze van publicatie zijn nog geen definitieve afspraken gemaakt met het Ministerie.

In ieder geval zullen wij ook voorstellen te publiceren in vakbladen, wederom in overleg met de opdrachtgever.

Omdat Medisch Contact in 2013 een geruchtmakend artikel plaatste over deze materie was een van de opties om hierover met Medisch Contact in overleg te treden. Maar u was ons voor.

Mocht u nog toelichting willen aarzelen niet te bellen, niet echter vandaag nog !

Met vriendelijke groeten,

[REDACTED]
Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
consulent Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc

GSM: [REDACTED]

Van: [REDACTED]@medischcontact.nl

Verzonden: vrijdag 1 april 2016 16:58

Aan: [REDACTED]

Onderwerp: PUR protocol

Geachte [REDACTED]

Ik heb begrepen dat komende week het concept van het PUR-protocol naar buiten gaat. Zou u me willen laten weten wanneer?

Bij voorbaat dank,

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

[REDACTED]

Jouma list

Medisch Contact
Mercatorlaan 1200, postbus 20052, 3502 LB Utrecht

www.medischcontact.nl www.artsinspe.nl www.medischcontactbanen.nl

Medisch Contact is de onafhankelijke titel van artsenfederatie KNMG. Bekijk de website voor dagelijks online nieuws, weekblad, gratis en geaccrediteerde nascholingen, studentenblad, vacatures, nieuwsbrieven en events.

**MEDISCH
CONTACT** 
Evenementen voor artsen

AMC Disclaimer : <https://www.amc.nl/disclaimer>

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade van welke aard ook, die voortvloeit uit het gebruik van elektronische berichten.
This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

37

C
G

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
Directoraat Generaal Wonen en Bouwen
Directie Bouwen
t.a.v.

Postbus 20011
2500 EA Den Haag

Subsidieaanvraag

1.1 Gegevens aanvrager

1.1.1 Gegevens organisatie

Organisatie Stichting VU-VUmc
Rechtsvorm Stichting
Kvk Inschrijfnummer 53815211
BTW-nummer NL.851029279.802
Banknummer [REDACTED]

Bezoekadres De Boelelaan 1117
1081 HV Amsterdam

Postadres Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

1.1.2 Contactpersoon

Contactpersoon [REDACTED]
Functie Hoogleraar en projectleider
Telefoon 020 4440145
E-mailadres [REDACTED]@vumc.nl

1.2 Beschrijving aanvraag

1.2.1 Doel

Geef een korte beschrijving van het doel van de te subsidiëren activiteit.

Ontwikkeling van een evidence-based diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor Isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten

Het doel van het project is het zonder economische of juridische belangen opstellen van een medisch protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten bij bewoners of werknemers door het eventueel op locatie vrijkomen van isocyanaten en eventuele andere stoffen als gevolg van het aanbrengen van ter plaatse samengestelde PUR als gespoten isolatiemateriaal. Het gaat om een protocollaire beschrijving van een zoveel mogelijk evidence-based diagnostiek met een zo breed mogelijk draagvlak onder de betreffende medische specialismen.

Het protocol dient om eenduidige diagnostiek te hanteren om inzicht te krijgen in de mate van zekerheid waarmee de klachten te relateren zijn aan het aanbrengen van dit PUR-schuim. Deze diagnostiek moet bruikbaar zijn voor uniforme afhandeling van gezondheidsklachten en landelijke registratie.

1.2.2 Activiteiten

Geef een overzicht van de activiteiten inclusief een korte toelichting waarmee u uw doel wilt bereiken.

Om het genoemde doel te bereiken zal de projectgroep de volgende activiteiten ondernemen.

- Formeren projectgroep: zie hieronder bij participanten.
- Bestaande werkwijzen en richtlijnen verbijzonderen voor PUR-Isolatie in woningen. 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
 - 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.
- 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 een 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. 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.

Bij het opstellen van het protocol zal de projectgroep rekening houden met het volgende.

- In het gehele diagnostische protocol staan het mogelijke nut en risico's voor patiënten centraal; die geldt ook voor elk testonderdeel afzonderlijk.
- Het is gericht op het scala van gezondheidsklachten van voorbijgaande aard tot en met blijvende, medische aandoeningen.

- De medische diagnostiek vindt stapsgewijs plaats om vast te stellen of sprake is van gezondheidsklachten, toegeschreven aan gespoten PUR-schuim.
- Per stap neemt de diagnostische zekerheid toe.
- Er wordt rekening gehouden met mogelijke andere oorzaken of bijkomende factoren zoals aanleg (bijvoorbeeld voor astma), lifestyle (bijvoorbeeld roken), hobbymatige blootstelling, enz.
- Het diagnostische protocol is primair gericht op medisch gebruik. Bij het formuleren is er aandacht voor de verwoording van de mate van causaliteit.
- Het gaat om 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, in verschillende zekerheidsniveaus..
- 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.
- In het kader van de klankbordgroep 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:

- ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc (ADC; "hoofdaannemer"), hoofd [REDACTED] afdeling dermato-allergologie en arbeidsdermatologie.
- Polikliniek Mens en Arbeid (PMA) van het NCvB AMC ("onderaannemer")
 - Arbeidsdermato-allergologie: [REDACTED], klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
 - Arbeidspulmonologie: [REDACTED], klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer"), [REDACTED], milieuarzt, in samenwerking met andere GGD's.

1.2.3 Kosten en looptijd

Wat zijn de totale kosten van uw project?

- € 75.000 exclusief BTW
- € 90.750 inclusief BTW

Welk bedrag wilt u gesubsidieerd hebben?

- Het hele bedrag van € 90.750, met dien verstande dat ministerie en Kennisplatform Gespoten PURschuim overeen gekomen zijn dat beide de helft voor hun rekening nemen.

Welk is de looptijd van de gesubsidieerde activiteiten ?

- Doorlooptijd 6 maanden
- Afgesproken start- en eindtijden met BiZa en het Kennisplatform Gespoten PURschuim
 - Startdatum: 15.09.15
 - Einddatum: 15.03.16

Indien mogelijk, wilt u een voorschot?

- Gaarne voorschot, oa voor de inhuur van onderzoekscapaciteit o.a. voor het literatuuronderzoek
- Gevraagd: 50 % van € 90.750 zijnde € 45.375.

Hoe wilt u het voorschot uitgekeerd krijgen?

Middels een banktransfer o.v.v. projectnummer 2002503 "PUR".

1.3 Ondertekening

Dit formulier dient namens uw organisatie rechtsgeldig te worden ondertekend door een hiertoe bevoegd statutair bestuurder.

Datum

Plaats

.. November 2015

AMSTERDAM

Handtekening

anager Bedrijfsvoering
Divisie 1

Bij deze aanvraag dient u minimaal de volgende bijlagen mee te sturen:

1. Beleidsplan, Projectplan of activiteitenplan van de te subsidiëren activiteiten;
2. Begroting van de activiteiten, minimaal onderverdeeld in personele en materiële kosten per activiteit en voorzien van een dekkingsvoorstel van die kosten;
3. Verklaring de-minimissteun (of een toelichting waarom deze niet van toepassing is voor de subsidieaanvrager);
4. Bewijsstuk waaruit de bevoegdheid blijkt van de ondertekenaar van de subsidieaanvraag;
5. Bewijsstuk waaruit blijkt wie de eigenaar is van het bankrekeningnummer.

Het geheel, bestaande uit de aanvraag en bijlagen, dient u te voorzien van een ondertekend en gedateerd begeleidend schrijven waarin u eventueel aanvullende informatie, bijvoorbeeld ten behoeve van de besluitvorming over uw aanvraag, kunt vermelden.

1 Beleidsplan, Projectplan of activiteitenplan van de te subsidiëren activiteiten

Zie de bovengenoemde Doel en Activiteiten onder de punten 1.2.1 en 1.2.2. Het volledige plan, inclusief bijlagen, vindt u aan het eind van dit document in de bijlage

2 Begroting activiteiten

- De materiele kosten zullen beperkt blijven tot de reiskosten van de onderzoekers (hoogleraar ArbeidsDermato-Allergologie VUmc, twee klinisch arbeidsgeneeskundigen van de Polikliniek Mens en Arbeid van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC en de arts van de GGD Groningen) bij de consultatie van de genoemde specialisten en instituten zoals genoemd in de bijlage 3 van het onderzoeksvoorstel ("bijlage") in Nederland, België en Duitsland.
- Het leeuwendeel van de begroting bestaat uit personeelskosten van bovengenoemde onderzoekers, voor de activiteiten zoals genoemd in het onderzoeksvoorstel plus tussentijds overleg met de opdrachtgevers, te weten het Ministerie van BiZa en het Kennisplatform GespotenPUR. De uurkosten in euro's luiden als volgt:



3 Verklaring de-minimisteun

Voor dit project is de-minimisteun niet van toepassing. Het gevraagde bedrag is noodzakelijk om in de afgesproken tijdsperiode met de genoemde deskundigen het onderzoeksvoorstel uit te voeren, geaccordeerd door het Ministerie van BiZa in overleg met het Kennisplatform Gespoten PUR en de onderzoekers.

4 Bewijsstuk waaruit de bevoegdheid blijkt van de ondertekenaar van de subsidieaanvraag.

Zie Bijlage Formulier KVK

5 Bewijsstuk waaruit blijkt wie de eigenaar is van het bankrekeningnummer.

Zie Bijlage Formulier bankgegevens

Toelichting

Aan te leveren informatie

Alleen volledig ingevulde aanvraagformulieren worden in behandeling genomen. Een volledige aanvraag heeft betrekking op één project, is volledig ingevuld en gaat vergezeld van alle gevraagde bijlagen en bescheiden.

1.1.1. Contactgegevens

Bij deze vraag vult u de gegevens van uw organisatie in. Indien het bezoekadres gelijk is aan het postadres hoeft u het postadres niet in te vullen.

1.1.2. Contactpersoon

U dient de voorletters en de volledige uitgeschreven tussenvoegsels en achternaam van de contactpersoon in te vullen (dus niet "v.d."), zodat het secretariaat de correspondentie op de juiste wijze kan adresseren.

1.2.1. Doel

Hier geeft u kort aan wat u bereikt wilt hebben als het project is afgerond. U kunt hier ook eventuele producten benoemen die het project zal opleveren (bijvoorbeeld: een methodiekbeschrijving of een samenwerkingsovereenkomst).

Geef een reële opgave van wat u wilt bereiken. Het al dan niet realistisch zijn van de doelstelling weegt me bij de beoordeling van de aanvraag.

1.2.2. Activiteiten

Benoem eerst de geplande projectactiviteiten. Geef eenduidig en concreet te nemen acties weer per activiteit. U dient tevens aan te geven welke resultaten en effecten de omschreven activiteiten opleveren. U vult bij iedere activiteit in welke resultaten en effecten de activiteit oplevert voor de doelstelling van het project.

U dient de resultaten en effecten "output en outcome gericht" te formuleren. Als output wilt u bijvoorbeeld bij activiteit 1 een congres of bijeenkomst organiseren. Resultaten en effecten kunnen in dit verband zijn dat u 600 uitnodigingen verstuurt, 80 bezoekers hoopt te ontvangen en 20 deelnemers hoopt te werven voor uw project.

1.2.3. Kosten en looptijd

Kosten

Vul zowel de totale kosten van het project in als het deel van de kosten dat u gesubsidieerd wilt hebben. Het gevraagde gesubsidieerde bedrag wordt in relatie tot het doel dat u ermee wilt bereiken en de activiteiten die u wilt ontplooiën, meegewogen in de beoordeling.

Looptijd

Geef hier de totale looptijd van het project weer. Deze gegevens hebben wij nodig voor de planning van de verantwoording en afwikkeling in geval van verstrekking van de subsidie.

Bevoorschotting

Geef aan of u aanspraak wilt maken op een voorschot en in hoeveel termijnen u het voorschot uitgekeerd wilt krijgen. Het is ter beoordeling aan het ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties of zij akkoord gaat met uw voorstel.

1.3. Ondertekening

Dit formulier dient namens uw organisatie rechtsgeldig te worden ondertekend door een hiertoe bevoegd statutair bestuurder. Bij behandeling van uw aanvraag controleren wij of de bestuurder staat geregistreerd in het KvK-register. Indien de bestuurder niet in het KvK is opgenomen, wordt de aanvraag niet in behandeling genomen. Indien er sprake was van een wisseling van bestuurder, dient een KvK-uitreksel mee te worden gezonden.

Behandeltermijnen

Behandelen aanvraag

Voor de behandeling van een subsidieaanvraag hanteren wij de wettelijke termijn van maximaal 13 weken. In uitzonderingsgevallen geldt een termijn van 22 weken. Deze termijn geldt voor subsidieaanvragen waarbij sprake is van EU-cofinanciering of bij aanvragen waarvoor een beoordelingscommissie moet worden ingesteld. U ontvangt binnen 2 weken na ontvangst van uw aanvraag een ontvangstbevestiging waarin de behandeltermijn staat vermeld.

Ontbrekende informatie

Wanneer wij constateren dat de door u ingeleverde aanvraag onvolledig is, ontvangt u binnen 2 weken na ontvangst een verzoek om de ontbrekende informatie aan te vullen. U heeft dan 2 weken om de informatie aan te leveren.

Uw aanvraag wordt niet in behandeling genomen wanneer u, na eerder verzoek om aanvullende informatie, alsnog niet binnen de termijn van 2 weken de ontbrekende informatie heeft aangeleverd. U wordt hiervan schriftelijk op de hoogte gebracht.

Bijlage

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

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 1). 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
 - 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 bijlage 2).
- 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 bijlage 3). 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:

- ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc (ADC; "hoofdaannemer"), hoofd [REDACTED], afdeling dermato-allergologie en arbeidsdermatologie.
- Polikliniek Mens en Arbeid (PMA) van het NCvB AMC ("onderaannemer")
 - Arbeidsdermato-allergologie: [REDACTED], klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziekt specialist
 - Arbeidspulmonologie: [REDACTED], klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziekt specialist
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer") [REDACTED], milieuarzt, in samenwerking met andere GGD's.

Tijdspad:

- De doorlooptijd van het ontwikkelingstraject zal 6 maanden bedragen.
- Voorgesteld wordt na accordering te starten per 15.09.15 met opleverdatum 15.03.16

[REDACTED] dermato-allergoloog, VUmc Amsterdam
 [REDACTED] milieu-arts GGD Groningen
 [REDACTED], klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziekt specialist, Polikliniek Mens en Arbeid
 NCvB, Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid AMC Amsterdam
 [REDACTED], klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziekt specialist, Polikliniek Mens en Arbeid
 NCvB, Coronel Instituut voor Arbeid en Gezondheid AMC Amsterdam

Bijlage 1

Bestaande werkwijzen en richtlijnen

- Zes stappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) voor de diagnostiek van beroepsziekten

- Registratierichtlijnen NCvB
 - Beroepscontactdermatosen
 - Werkgerelateerd astma
 - Toxische effecten op luchtwegen
- Europese information notices on occupational diseases: Isocyanates, nr. 104.03
- Richtlijnen Beroepsverenigingen
 - Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde (NVAB):
 - Astma en COPD
 - Preventie van contacteczeem
 - Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
 - Contacteczeem
 - European Respiratory Society: work-related asthma
 - Multidisciplinaire richtlijn astma: actuele knelpunten
 - 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

Bijlage 2

Protocol voor specialistische diagnostiek

Zes stappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten voor de diagnostiek van beroepsziekten:

- Stap 1 is het vaststellen van de aandoening of ziekte.
 - Speciale aandacht gaat uit naar:
 - het onderscheid tussen toxische klachten en klachten op basis van een allergie (In de medische zin des woords, immuun gemedieerd)
 - de aard en de kwaliteit van het diagnostisch onderzoek dat noodzakelijk is om dit onderscheid te kunnen maken.
- Stap 2 is het nagaan of er een relatie met isolatiewerkzaamheden is.
- Stap 3 is de retrospectieve blootstellingskarakterisering: het vaststellen van de oorzakelijke blootstelling: de duur, frequentie en intensiteit.
- Stap 4 betreft de differentiaal diagnostische overwegingen: nagaan van andere mogelijke verklaringen en individuele gevoeligheid. Er kunnen factoren buiten de isolatiewerkzaamheden zijn die ook het optreden van de ziekte kunnen verklaren of verergeren. Het kan hierbij gaan om vormen van belasting die zich voordoen bij hobby's of andere privé-activiteiten.
- Stap 5 is het concluderen: wel of niet gezondheidseffecten door blootstelling aan PUR. Afgewogen wordt of er sprake is van 'een klinisch waarneembare ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die mede door de isolatiewerkzaamheden heeft plaatsgevonden.'
- Stap 6 is het inzetten van preventieve maatregelen en deze evalueren.

Bijlage 3

Relevante specialisten en instituten voor consensus

Te raadplegen

- Longen en arbeid:
 - Nederland
 - Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL): dr. J. Rooyackers
 - Longziekten OLVG Amsterdam (dr. Jaring 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).
 - België
 - Longtoxicologie Leuven: prof. B. Nemery
 - Duitsland
 - Arbeits- und Umweltmedizinische Poliklinik Im IPA Bochum (hoofd prof. Morget). 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
 - Nederland
 - Arbeidsdermatologie RU Groningen: prof. P-J Coenraads
 - NVAB
 - België
 - Arbeidsdermatologie Leuven: dr. A. Goossens
 - Duitsland
 - Universiteit Osnabruck: prof. S-M John
- Blootstelling:
 - IRAS: dr. R. Houba, arbeidshygiënist
- Effecten in bevolking(sgroepen):
 - GGD's: leden van de PUR-expertgroep

Algemene gegevens VUmc

VAT-number: NL.851029279.B02
Chamber of commerce: 53815211

Reguliere bank

Account number:

Naam bank:

Adres bank:

Fysiek adres bank:

Name account:

IBAN:

BIC:

G

Dhr. Prof. Dr. J.J. Roord
Dhr. J.C. Klarenbeek, RB
Dhr. Drs. F.A.M. van der Dungen

Voorzitter
Penningmeester
Secretaris

uittreksel - Stichting VU-VUmc (53815211)

Kamer van Koophandel, 24 februari 2015 - 12:58

Dossiernummer: 53815211 Blad 00001

Uittreksel uit het handelsregister van de Kamer van Koophandel

Rechtspersoon:

Rechtsvorm	: Stichting
Naam	: Stichting VU-VUmc
Statutaire zetel	: Amsterdam
Eerste inschrijving in het handelsregister	: 03-01-2012
Akte van oprichting	: 31-12-2011
Oprichting	: 01-01-2012
Akte laatste statutenwijziging	: 01-01-2012
Rechtsvormwijziging	: Omzetting van Besloten vennootschap met gewone structuur in Stichting op 01-01-2012

Onderneming:

Handelsna(a)m(en)	: Stichting VU-VUmc Vrije Universiteit VU medisch centrum
Vestigingsnummer	: 000023667478
Adres	: De Boelelaan 1105, 1081HV Amsterdam
Telefoonnummer(s)	: 0205989898 / 0204444444
Faxnummer	: 0205989899
Datum vestiging	: 01-10-2011
De stichting drijft de onderneming sinds	: 01-01-2012
Bedrijfsomschrijving	: Verzorgen van hoger onderwijs, verrichten van wetenschappelijk onderzoek, patiëntenzorg, het (mede) ter beschikking stellen van arbeidskrachten
Werkzame personen	: 10012

G

G

G

G

G

G

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: vrijdag 8 april 2016 20:31
Aan: [redacted]@uz.kuleuven.ac.be; [redacted]@ggd.groningen.nl;
[redacted]@amc.nl; [redacted]@gmail.com;
[redacted]@environmentalmedicine.nl;
[redacted]@olvg.nl; [redacted]@nkal.nl; [redacted]@umcg.nl; [redacted]
[redacted]@med.kuleuven.be; [redacted]@planet.nl; [redacted]@amc.nl;
[redacted]@amc.nl; info@meldpuntslachtoffers.nl; [redacted]@amc.nl
CC: [redacted]@amc.nl
Onderwerp: basisdocument voor diagnostiek van gezondheidsklachten door isocyanaten en PUR schuim
Bijlagen: Basisdocument 08042016.docx

Geachte collegae en belanghebbenden,

Voorgelegd wordt aan u het basisdocument van het protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten waarbij een verband met de blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim gebruikt voor woningsisolatie vermoed wordt. Dit basisdocument werd ontwikkeld door de projectgroep volgens het onderzoeksvoorstel dat u bekend is. Het basisdocument bevat de flowcharts en toelichtingen van longdiagnostiek en huiddiagnostiek. Hierbij werden de diagnostische stappen bij gezondheidsklachten voor bewoners en werknemers separaat beschreven.

De flowcharts zijn gebaseerd op wetenschappelijk literatuuronderzoek. Deze werden aangevuld door de ervaringen en werkwijze zoals gepraktiseerd op de instituten waar de leden van de projectgroep werkzaam zijn, de werkwijze, ervaringen en adviezen van de geraadpleegde deskundigen en organisaties zoals genoemd in het onderzoeksvoorstel, de consensusbijeenkomst dd 05.02.16 over het conceptprotocol en het ontvangen commentaar naar aanleiding hiervan. Het wetenschappelijk achtergronddocument van het protocol zult u maandag 11.04.2016 ontvangen.

Wij vragen u het basisdocument en het achtergronddocument te controleren op fouten en onjuistheden en ons dit te laten weten. De strekking van beide rapporten komt voor rekening van de projectgroep. Omdat ons is laten weten dat de evaluatie niet gereed zal kunnen zijn voor half mei 2016 verzoeken wij allen om met de protocollen strikt vertrouwelijk te willen omgaan en niet te delen met derden zonder uitdrukkelijke toestemming. Onder embargo sturen wij u bij deze het basisdocument. Tussentijds zullen wij uw inbreng verwerken en met u bespreken als u dit op prijs stelt. Eind mei zal de projectgroep het definitieve basisdocument en achtergronddocument u doen toekomen. Hierin zal het gevraagde commentaar verwerkt zijn in een definitieve layout.

Namens de projectgroep

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers

Basisdocument: flowcharts en toelichting

Amsterdam / Groningen, 08.04 16

T. Rustemeyer, hoogleraar Dermato-Allergologie
en Arbeidsdermatologie VUmc

F. Duijm, milieu-arts GGD Groningen

J.G. Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige AMC

H.R. Verhagen, arts-onderzoeker VUmc

Flowchart, toelichting en literatuur voor diagnostiek van longklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers

Wanneer een bewoner of werknemer luchtwegklachten heeft waarvan wordt vermoed dat dit een verband heeft met blootstelling aan PUR-schuim dient nadere diagnostiek door een longarts plaats te vinden.

Van astma en extrinsieke allergische alveolitis (EAA), hoewel de laatste zeer zeldzaam is, is in de medische literatuur beschreven dat deze kan worden veroorzaakt als gevolg van door blootstelling aan isocyanaten (zie onderstaande literatuur).

De diagnostiek van werk- en (woon)omgevingsgerelateerde longaandoeningen is gebaseerd op de, vigerende (inter)nationale richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van longartsen, huisartsen en bedrijfsartsen, zie onderstaande literatuurlijst. De relatie met werk respectievelijk de (woon)omgevingsfactor wordt bepaald met behulp van het actuele Zes-stappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) AMC (zie www.beroepsziekten.nl) en de bestaande Registratie Richtlijn Werkgerelateerd Astma van het NCvB. Voor EAA zie onderstaand advies.

Anamnese

Aard van de klachten

Subjectieve symptomen:

- Astma : piepen, kortademigheid en hoesten
- EAA : griepachtige klachten, kortademigheid, hoesten en gewichtsverlies.

Uitlokkende factoren: blootstelling via de lucht (aerogeen) of de huid aan isocyanaten

Diagnose

- Diagnostiek astma door blootstelling in beroep of de (woon)omgeving

Bij anamnestic aanwijzingen voor astma:

- Lichamelijk onderzoek waaronder auscultatie longen
- Longfunctieonderzoek: FEV1, FVC, flowvolume curve en reversibiliteit (vóór en na bronchusverwijding) en aspecifieke bronchiale provocatietest, ter bepaling van bronchiale hyperreactiviteit.
- Bloedonderzoek naar antistoffen: onderzoek totaal IgE en inhalatieallergenen, waaronder isocyanaten
- X-thorax op indicatie

Diagnose astma:

- Bij periodiek optredende dyspneu en expiratoir piepen, al dan niet met (productief) hoesten.
- Bij patiënten met periodiek hoesten zonder dyspneu of expiratoir piepen is reversibiliteit (FEV1-toename na bronchusverwijding met $\geq 12\%$ én ≥ 200 ml) obligaat voor de diagnose.

Astma veroorzaakt door blootstelling aan isocyanaten:

- Kan zowel via het immunologisch (allergologisch) mechanisme geschieden als door een niet-immunologisch (irritatief).
- Kan geheel "nieuw" zijn maar ook astma uitlokken dat reeds aanwezig was voor de blootstelling maar met weinig tot geen klachten.
- Eenmalige, zeer hoge blootstelling kan aanleiding geven tot een Reactive Airway Dysfunction Syndrome (RADS)
- Sensibilisatie kan optreden na blootstelling via de huid, waarna bij blootstelling vervolgens luchtwegklachten kunnen ontstaan.

Immunologisch onderzoek:

Bij verdenking op allergisch beroepsastma dient zich de mogelijkheid aan om met behulp van

immunologisch onderzoek sensibilisatie voor een specifiek agens aan te tonen. Dat kan met behulp van intracutane huidtesten (skin prick test) en serologisch onderzoek, beide gericht op het aantonen van de aanwezigheid van specifiek IgE. Zowel de intracutane huidtest als het serologisch onderzoek blijken gevoelige methoden te zijn om specifiek IgE aan te tonen tegen HMG allergenen. Dit is in veel mindere mate het geval voor LMG allergenen zoals di-isocyanaten. Dat maakt de negatief voorspellende waarde van een specifieke IgE bepaling op isocyanaten dan ook laag. Bij diverse LMG allergenen is het immunologisch mechanisme waardoor zij beroepsastma veroorzaken overigens ook nog niet opgehelderd. Een positieve uitslag op een huidtest of bij serologisch onderzoek is niet bewijzend voor de diagnose beroepsastma, maar dient in samenhang met andere gegevens (werkgerelateerde klachten, werkgerelateerde longfunctieveranderingen) te worden bekeken.

- Diagnostiek extrinsieke allergische alveolitis (EAA) door blootstelling in beroep of (woon)omgeving

In verband met ontbreken van een gouden standaard wordt voorgesteld te conformeren aan de Position Paper van de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) "Occupational Hypersensitivity pneumonitis: a guide to diagnosis", gepubliceerd in Allergy in 2016.

Acute EAA door beroepsmatige blootstelling wordt gekenmerkt door:

1. Vermoeden van blootstelling aan verdacht agens (isocyanaat)
2. Terugkerende episoden van klachten met een duur van 8-16 uur (zie boven), die telkens optreden 4-8 uur na blootstelling
3. Lichamelijk onderzoek: Tijdens episoden mogelijk inspiratoire crepitaties bij auscultatie
4. Longfunctie: Tijdens episoden wordt meestal een afname in de longvolumes gevonden (restrictief gestoorde longfunctie)
5. Bloedonderzoek: Tijdens episoden kan het aantal serum leucocyten toenemen
6. Beeldvormend onderzoek: HRCT thorax tijdens episoden toont ground glass verdichtingen en air trapping, compatibel met acute EAA
7. Allergologisch onderzoek: Verhoogde titer van specifiek IgG (precipiterende) antilichamen tegen antigeen
Eventueel aanvullende bevindingen:
8. Positieve provocatietest (op de werkplek of) in de woonomgeving
9. Immunologisch onderzoek: Lymfocytose bij broncho-alveolair lavage (BAL)
10. Verbetering na mijden van de blootstelling aan de verdachte blootstelling

Subacute en chronische EAA door beroepsmatige blootstelling wordt gekenmerkt door:

1. Blootstelling aan verdacht agens (isocyanaat)
2. Verhoogde titer van specifiek IgG (precipiterende) antilichamen tegen antigeen;
3. Lymfocytose bij broncho-alveolair lavage (BAL)
4. Verminderde diffusiecapaciteit en/of hypoxemie in rust of bij inspanning
5. HRCT beeld (High Resolution Computed Tomography scan) compatibel met chronische EAA
6. Longbiopsie histologisch consistent met acute/subacute EAA
7. Meestal geen verbetering op korte termijn na mijden blootstelling aan verdachte blootstelling.

NB: Bij verdenking EAA door blootstelling aan isocyanaten is een provocatietest niet zinvol

Aanvullende informatie EAA

- Een EAA in de algemene bevolking wordt gezien als een zeldzame ziekte met een geschatte incidentie van ongeveer 0,9 gevallen per 100.000 persoonsjaren in de periode 1991-2003. Registraties uit de jaren '90 rapporteren dat EAA 1,5% tot 12% uitmaken van alle geregistreerde interstitiële longziekten.
- De beroepsziekte EAA valt binnen deze groep maar specifieke aantallen zijn onbekend.
- Alleen een hele hoge blootstelling aan isocyanaten kan een EAA veroorzaken.
- In de periode 2000-2013 werden bij de Duitse verzekering instanties 196 EAA's aangemeld waarvan 1 (=0,5%) ten gevolge van isocyanaten.

Criteria voor de bepaling van de relatie van astma en EAA met werk- en (woon)omgeving

Voor astma wordt dit beschreven in de Registratie Richtlijn en het Achtergronddocument G001 Werkgebonden Astma. Het heeft de voorkeur gebruik te maken van het Zes-stappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten voor het vaststellen of een ziekte werk- of (woon)omgevingsgerelateerd is.

De volgende vragen kunnen daarbij behulpzaam zijn:

- Zijn er longirriterende werk- of (woon)omgevingsomstandigheden? Dat wil zeggen expositie aan irriteratieve factoren (isocyanaten). Mate en frequentie van blootstelling, intensiteit, plaats van expositie zijn belangrijk.
- Zijn er aanwijzingen voor blootstelling aan allergenen, zoals isocyanaten? Evenals bij longirriterende omstandigheden geldt ook hier dat er blootstelling moet zijn aan het allergeen.

Raadpleeg bronnen die een aanwijzing kunnen geven over irriteratieve en allergische eigenschappen van stoffen en producten waarmee gewerkt wordt. Material Safety Data Sheets zijn vaak onvolledig.

Astma:

- Bepaling van de piekstroom en bronchiale hyperreactiviteit (BHR) met en zonder blootstelling en longfunctie bij toegenomen klachten en/of lagere piekstroom.
- Relatie aanwezig?

o Nee:

- Het protocol eindigt dan.
- Gebruikelijke astma behandeling.
- Onderzoek naar ander oorzakelijk agens

o Ja:

- o Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) een ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten ontstaan twee mogelijkheden:
- o Wanneer een allergie is geconstateerd in de vorm van isocyanaat astma respectievelijk EAA door isocyanaten conform het protocol is onderzoek van de woon- of werkomgeving in principe niet meer nodig.
Diagnose: **isocyanaat astma of EAA**
- o Wanneer geen allergie is geconstateerd is onderzoek van de blootstelling noodzakelijk door middel van woon- of werkplekonderzoek, zonodig met inschakeling van de arbeidshygiënist of toxicoloog.

- Wanneer in de woon- of werkomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is respectievelijk concentraties worden gemeten beneden de limietwaarde van 0.005 ppm mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de klachten niet kunnen verklaren, bij bewezen uitsluiting van een allergie.

- o Het protocol eindigt dan.
- o Gebruikelijke astma behandeling
- Onderzoek naar ander oorzakelijk agens

- Wanneer in de woonomgeving blootstelling aan isocyanaten via de lucht in het heden of verleden kan worden vastgesteld zijn de volgende scenario's denkbaar:

- o Aannemelijk is of bewezen kan worden dat de astma klachten ontstaan zijn na een of een beperkt aantal hoge blootstellingen aan isocyanaten. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
- o Incidentele blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of boven de limietwaarde van 0.005 ppm. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma** door isocyanaten (bij uitsluiting van allergie).
- o Frequentie blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of beneden de limietwaarde van 0.005 PPM, in combinatie met piekstroommetingen die wijzen op

een relatie met de woonomgeving. Hieruit mag geconcludeerd worden sprake is van **irritatief astma door isocyanaten**.

Het advies luidt in alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden.

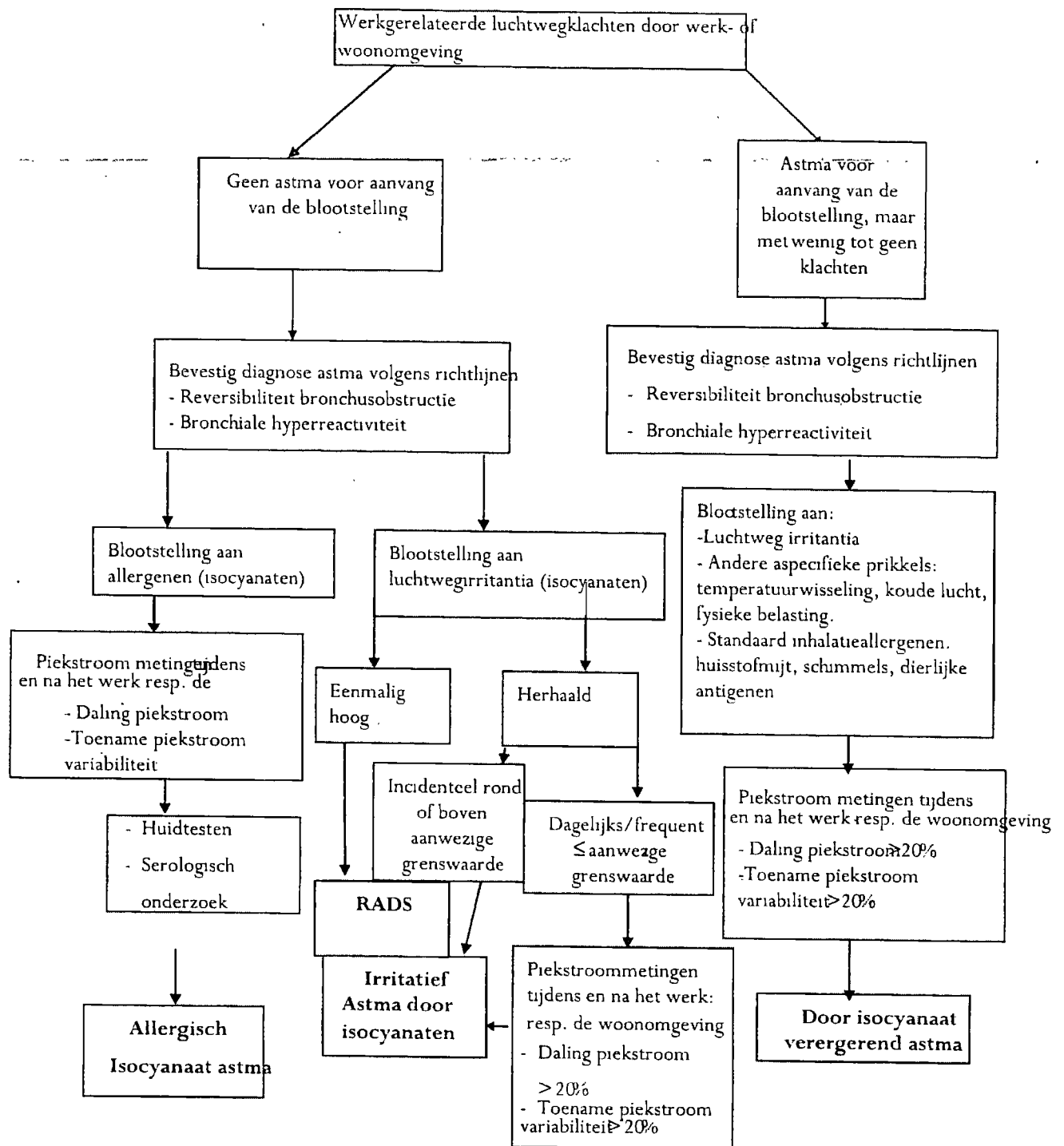
- Wanneer ondanks longonderzoek en onderzoek naar de (woon)omgeving volgens het protocol nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over de medische diagnose respectievelijk de relatie met blootstelling aan PUR en de ernst van de klachten of het afbreukrisico dit rechtvaardigen wordt aanbevolen te verwijzen naar de Academische Expertise centra voor werkgebonden huid- en of longaandoeningen.
- Als uiterste stap in de diagnostiek, wanneer de grootst mogelijke duidelijkheid verkregen dient te worden bij astma klachten toegeschreven aan PUR / isocyanaten, kan overwogen worden specifiek longprovocatie-onderzoek met isocyanaten te laten uitvoeren. Echter ook op de specifieke inhalatieprovocatie zijn vals positieve en vals negatieve reacties mogelijk. Er zijn nog meer beperkingen aan deze diagnostische methode. Zij is tijdrovend, kostbaar en stelt de nodige eisen aan voorzieningen en specifieke deskundigheid om de test op een verantwoorde en veilige manier te kunnen uitvoeren. Dit is in Nederland niet mogelijk, wel echter in Bochum en Leuven, waar de expertise, voorzieningen en ervaringen aanwezig zijn voor dit type onderzoek, noodzakelijk in beide landen om in aanmerking te komen voor een beroepsziekte uitkering.

Extrinsic allergic Alveolitis:

- Alleen een hele hoge blootstelling aan isocyanaten kan een EAA veroorzaken.
- Aan de orde is dan de vraag of dit plausibel is.
- Nee:
 - Beeindiging van het protocol
 - Gebruikelijke EAA behandeling
 - Onderzoek naar ander oorzakelijk agens
- Ja:
 - Bepaling van de blootstelling.
 - Voor bepaling van de (kwalitatieve en kwantieve) blootstelling op de werkplek respectievelijk de (woon)omgeving is onderzoek ter plaatse noodzakelijk, zonodig met inschakeling van de arbeidshygiënist of toxicoloog.
- Relevante blootstelling bevestigd:
 - Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **extrinsic allergic alveolitis** door isocyanaten
- Relevante blootstelling niet bevestigd:
 - Het protocol eindigt dan.
 - Gebruikelijke EAA behandeling.
 - Onderzoek naar ander oorzakelijk agens

Literatuur

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, et al. 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://www.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-Idiopatische-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, Tornaueus 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.



Flowchart, toelichting en literatuur voor diagnostiek van Huidklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers

Wanneer een bewoner of werknemer huidklachten heeft waarvan wordt vermoed dat dit een verband heeft met blootstelling aan PUR-schuim dient nadere diagnostiek door een dermatoloog of allergoloog plaats te vinden.

Dit betreft met name huidklachten zoals irritatief contacteczeem (ICD), allergisch contacteczeem (ACD) of contacturticaria (CU). In de medische literatuur is beschreven dat irritatief contacteczeem en allergisch contacteczeem kunnen worden veroorzaakt als gevolg van een belasting door blootstelling aan isocyanaten. Ook een aantal gevallen van contacturticaria (CU) is beschreven, hiervan is nog niet duidelijk of het wel of niet is gebaseerd is op een allergie, of beide. (zie literatuur)

De diagnostiek van werk- en (woon)omgevingsgerelateerde huidaandoeningen is gebaseerd op de momentele, gevalideerde richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van huisartsen, dermatologen en bedrijfsartsen. De relatie met werk respectievelijk de (woon)omgevingsfactor wordt bepaald met behulp van het actuele Zes-stappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) AMC en de Registratie Richtlijn en het Achtergronddocument F002-Werkgebonden Contactdermatosen.

Anamnese

Aard van de klachten

Subjectieve symptomen:

- ICD: met name acute pijn, jeuken, branden (meer dan jeuken), steken.
- ACD: in het algemeen overheerst het jeuken meer dan bij ICD.
- CU: in het algemeen jeuk, tintelen, branden, vaak (deels) vluchtig van natuur.

Duur en progressie:

- ICD: roodheid en jeuk na blootstelling aan isocyanaten (in andere producten dan PUR-schuim) zijn beschreven binnen een week tot 6 maanden na blootstelling. Duur van reactie varieert van minuten tot dagen
- ACD: klachten kunnen ontstaan na sensibilisatie, hiervoor moet eerder blootstelling aan het desbetreffende allergeen hebben plaatsgevonden. Sensibilisatie is beschreven binnen een week tot een aantal maanden na blootstelling. De elicitatie reactie bereikt gemiddeld 18-72 uur na blootstelling zijn maximum, dooft daarna uit.
- CU: klachten kunnen bij het eerste contact ontstaan, als het niet op een immunologisch proces berust. Als dat wel het geval is, moet eerder blootstelling aan het desbetreffende allergeen hebben plaatsgevonden zodat men kan worden gesensibiliseerd. Klachten verschijnen binnen een half uur na het contact (meestal na een paar minuten) en verdwijnen binnen enkele minuten tot uren

Uitlokkende factoren: huidcontact met het uitlokkende agens, dit kan direct of via aerogene blootstelling zijn.

Locatie: de klachten zijn het hevigst op de plek waar de hoogste blootstelling heeft plaatsgevonden, of waar de penetratie het hoogst is. Dit zijn meestal de handen, onderarmen en het gezicht.

Risicofactoren

ICD: In het algemeen (niet specifiek isocyanaten): atopie (in het bijzonder, atopische huidconstitutie) lage relatieve luchtvochtigheid. Gevoeligheid wordt minder naarmate een oudere leeftijd wordt bereikt, terwijl de oudsten juist weer gevoeliger zijn. Enkele studies beschrijven roken als risicofactor.

ACD: In het algemeen geldt dat het hebben van ICD of andere huidaandoeningen waardoor de huidbarrière is verzwakt, "inflamed skin" en vochtige omstandigheden de kans op sensibilisatie verhoogt. Er is minder bekend over de risicofactoren specifiek voor isocyanaten. Wel is er enige onzekerheid over genetische factoren (die gevoelig maken voor isocyanaat astma) en atopie. De resultaten van onderzoek naar genetische factoren zijn nog onvoldoende consistent en spelen nog geen rol in de dagelijkse praktijk.

CU: Allergische urticaria komen meer voor bij personen met voorgaande atopische symptomen. Het frequent hebben van een natte huid verzwakt de huidbarrière en kan de kans op sensibilisatie en elicitatie verhogen

Lichamelijk onderzoek

Inspectie gehele huid

Eczeem, urticaria of krabeffecten kunnen worden gevonden op de blootgestelde delen van de huid. Bij een heftige reactie kan het betrokken huidgebied groter zijn dan de plek van blootstelling.

Systematische beschrijving

- ICD: droge huid, fissuren, erytheem, lichte schilfering of acute en nattende eczemen chronische irritatief contacteczeem vooral lichenificatie, hyperkeratose, fissuren
- ACD: in acute fase erytheem, oedeem, vesikels, soms bullae. In de chronische fase lichenificatie, schilfering en fissuren. Doorgaans uitgebreider oppervlak aangedaan dan bij ICD.
- CU: alleen in acute fase zichtbaar, krabeffecten blijven doorgaans langer te zien. In acute fase: circumscripte, erythemateuze of witte, non-pitting, oedemateuze plaque die kan veranderen van vorm en grootte zolang de laesie aanwezig is. Soms bleek in plaats van erythemateus, als door het oedeem de capillairen zijn dichtgedrukt.

Aanvullend onderzoek

Epicutane tests (plakproeven)

Dit helpt onderscheid te maken tussen irritatief en allergisch eczeem (negatieve plakproef pleit voor huidklachten op basis van irritatief eczeem). Hiermee kunnen ook andere verdachte en soms primair onverwachte allergenen als oorzaak van de klachten worden aangetoond. Aanbevolen wordt te testen met:

- Europese basale reeks
- Isocyanaten:
 - MDI (diphenylmethane diisocyaat) met isomeren
 - TDI (tolueendiisocyaat) met isomeren
 - IPDI (isophorone diisocyaat)
 - DMDI (dicyclohexylmethane diisocyaat)
 - Diaminodiphenylmethane

Testen met verdunningen van eigen materiaal en aanvullende reeksen verricht een perifere dermatoloog doorgaans niet. Dit is wel mogelijk in Academische ArbeidsDermatologische centra. Het onderzoek dient te gebeuren volgens de geldende nationale en internationale richtlijnen.

Intracutane test (priktest)

In het geval van verdenking op contacturticariële componenten. Bij allergische contacturticaria zijn de testen negatief bij controle groepen, terwijl bij niet allergische contacturticaria in theorie de controle groep ook positief is. Priktesten verricht een dermatoloog doorgaans niet. Dit is wel mogelijk in gespecialiseerde expertise centra. Het onderzoek dient te gebeuren volgens de geldende nationale en internationale richtlijnen.

Histopathologisch onderzoek

Zonodig ter differentiatie van niet-eczemateuze aandoeningen

Medische diagnose

- Inschatting van de klinische relevantie van de uitkomst van anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek voor de klachten.
- Indien de diagnoses contacteczeem en urticaria verworpen worden:
 - Beeindiging van protocol

- Dermatologisch onderzoek naar andere ziekte en oorzakelijk agens.
- Indien door de specialist (dermatoloog of allergoloog) contacteczeem of urticaria kan worden aangetoond evenals een allergie voor isocyanaten, conform het protocol, is onderzoek van de woon- of werkomgeving in principe niet meer nodig.
Diagnose: **Allergisch contacteczeem of contacturticaria door isocyanaten**
- Wanneer geen allergie is geconstateerd is onderzoek van de blootstelling noodzakelijk door middel van woon- of werkplekonderzoek, zonodig met inschakeling van de arbeidshygiënist of toxicoloog.

Criteria voor bepaling van de relatie met werk- en (woon)omgeving

Voor contacteczeem en urticaria wordt dit beschreven in de Registratie Richtlijn en het Achtergronddocument F002 Beroepscontactdermatosen. Het heeft de voorkeur gebruik te maken van het Zesstappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten voor het vaststellen of een ziekte werk- of (woon)omgevingsgerelateerd is.

De volgende vragen kunnen daarbij behulpzaam zijn:

- Zijn er huidirriterende werk- of (woon)omgevingsomstandigheden? Mate en frequentie van blootstelling, intensiteit, plaats van expositie zijn belangrijk.
- Zijn er aanwijzingen voor blootstelling aan contactallergenen, zoals isocyanaten? Evenals bij huidirriterende omstandigheden geldt ook hier dat er blootstelling moet zijn aan een contactallergeen. Er is praktisch geen dosis-effect relatie bij het ontstaan van ACD.

Raadpleeg bronnen die een aanwijzing kunnen geven over irritatieve en contactallergische eigenschappen van stoffen en producten waarmee gewerkt wordt. Material Safety Data Sheets zijn vaak onvolledig.

Volgens Mathias is het contacteczeem mogelijk werkgerelateerd eczeem (en dus ook woonomgeving gerelateerd) bij drie of meer bevestigende antwoorden op de volgende vragen:

- Is de uitkomst van het allergologisch onderzoek in overeenstemming met de contactfactoren op het werk of in de (woon)omgeving?
- Stemt de expositie overeen met het eczeempatroon?
- Stemt het beloop van het eczeem overeen met het blootstellingspatroon in de tijd?
- Geeft verbreking van de blootstelling verbetering van het eczeem.
- Is niet-beroeps- of (woon)omgevingsgebonden blootstelling overwogen?

Waardevolle, aanvullende informatie is soms te verkrijgen door de extra vragen:

- Vindt er eczeem uitbreiding plaats, onder werk- of (woon)omgevingsomstandigheden, buiten de eigenlijke contactplaatsen? Zeker bij ACD wordt dit regelmatig gezien, minder bij ICD
- Betreft het verergering van bestaand eczeem zoals bv. constitutioneel eczeem?
- Wanneer op basis van bovenstaande klinische argumenten, bijvoorbeeld de criteria van Mathias een relatie met de werk- of woonomgeving waarschijnlijk is en in de woon- of werkomgeving blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is, mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief contacteczeem of irritatieve contacturticaria** (bij uitsluiting van contact allergie).
- Wanneer in de woon- of werkomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de klachten niet kunnen verklaren, bij bewezen uitsluiting van een allergie.
 - Het protocol eindigt dan.
 - Gebruikelijke eczeem of urticaria behandeling
 - Onderzoek naar ander oorzakelijk agens

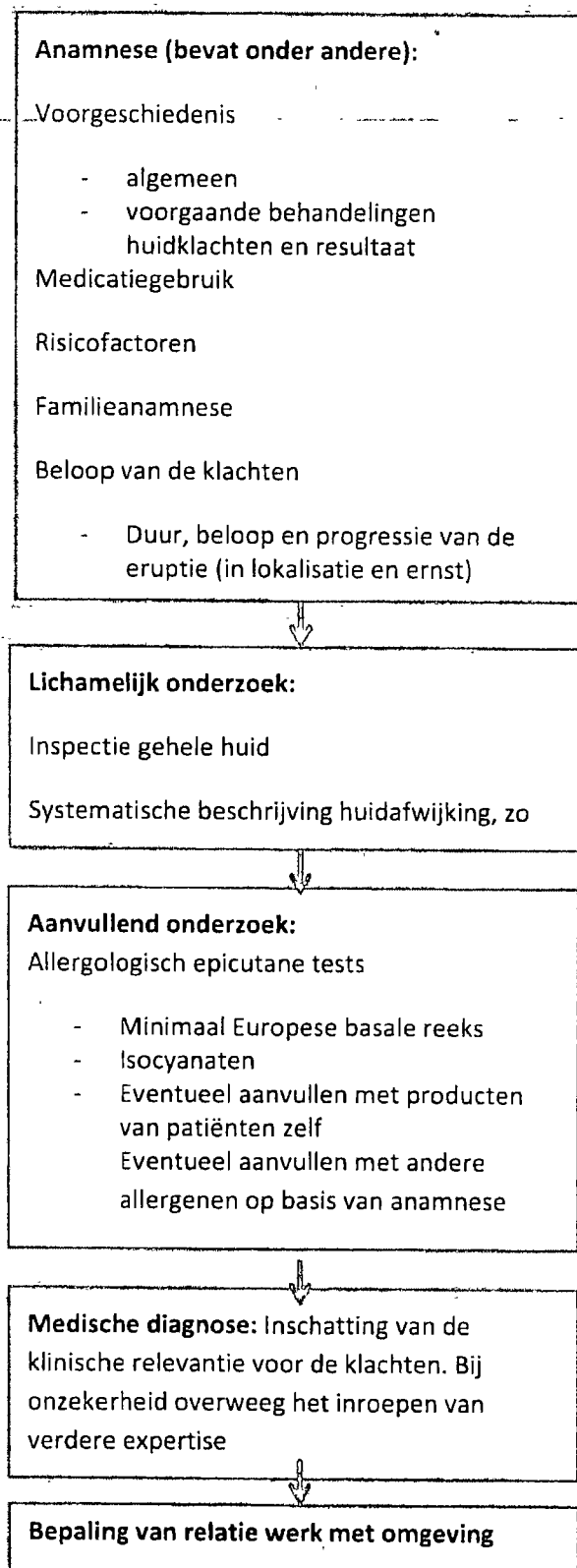
Wanneer ondanks dermatologisch onderzoek en onderzoek naar de werk of (woon)omgeving volgens het protocol nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over de medische diagnose respectievelijk de relatie

met blootstelling aan PUR en de ernst van de klachten of het afbreukrisico dit rechtvaardigen wordt aanbevolen te verwijzen naar de Academische ArbeidsDermatologische Expertise centra .

Literatuur

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. 40. Mathias CGT. Contact Dermatitis and workers compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. *J Amer Acad Dermatol* 1989; 20: 842-848.

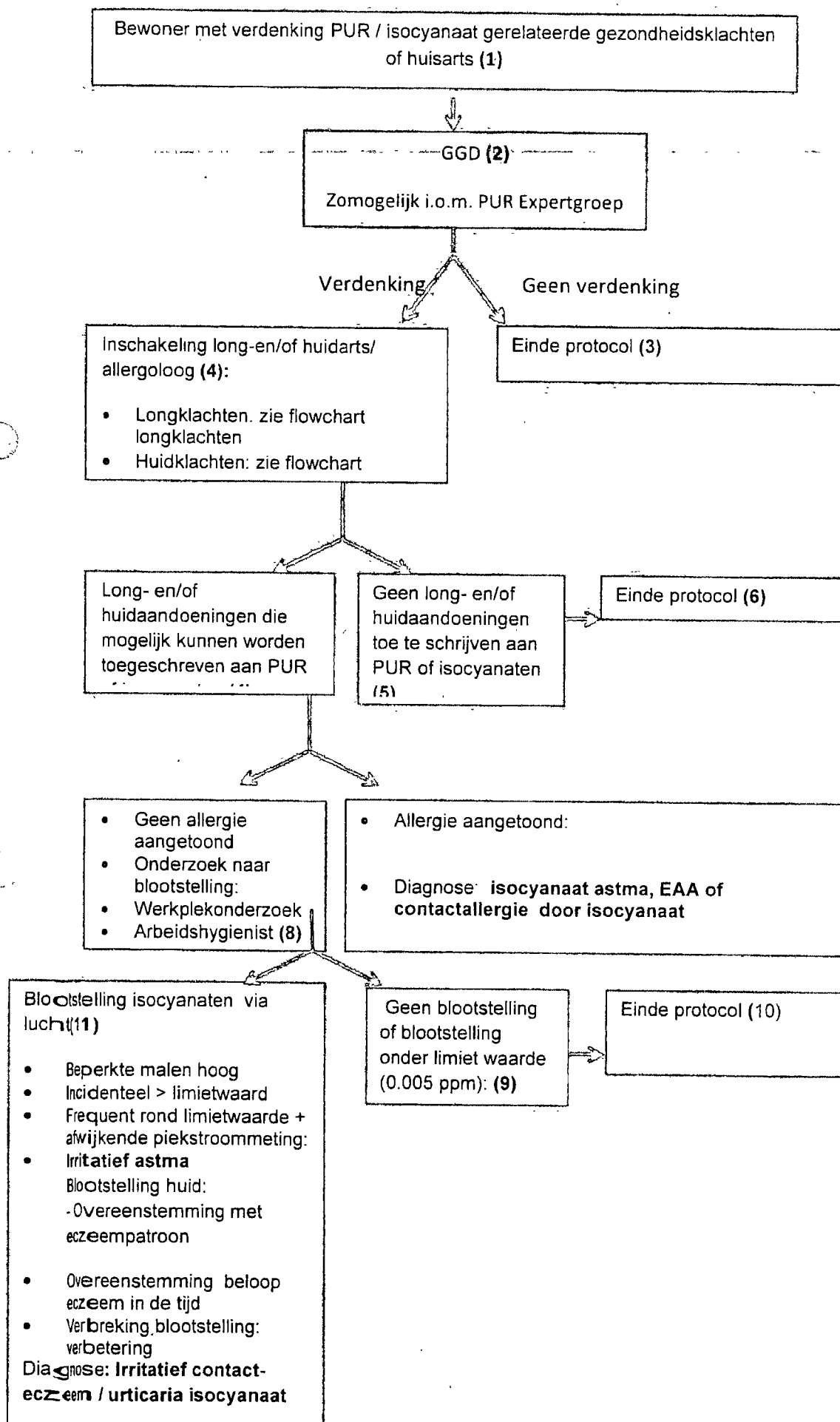
Flow-chart voor diagnostiek van huidklachten mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor woningsisolatie, bij bewoners en werknemers



Flow-chart en toelichting voor diagnostiek van gezondheidsklachten mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners

De diagnostiek van (woon)omgevingsgerelateerde long- en huidaandoeningen is gebaseerd op de, vigerende (inter)nationale richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van longartsen, huidartsen, medisch milieukundigen, huisartsen en bedrijfsartsen

De relatie met de (woon)omgevingsfactor wordt bepaald met behulp van het actuele Zesstappenplan voor de bepaling van beroepsziekten van het NCvB AMC (zie www.beroepsziekten.nl).



Toelichting flowchart

- De bewoner(s) die gezondheidsklachten heeft met het vermoeden dat blootstelling aan PUR-schuim / isocyanaten de oorzaak is, zullen zich wenden tot het isolatiebedrijf, het Meldpunt PUR-slachtoffers, de GGDen / of de huisarts ("General Health"), zie blok 1.
 - Verwacht mag worden dat noch patiënt noch huisarts bekend zijn met het diagnostisch protocol.
 - Het isolatiebedrijf dient van het bestaan van het protocol af te weten en de bewoner hierop te attenderen.
 - Aanbevolen wordt het protocol "vindbaar" te maken op internet, bij voorkeur op websites van de betrokken organisaties zoals het Ministerie van SZW (www.arboportaal.nl), die van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne (www.rivm.nl) en de GGDen.
- De patiënt of huisarts dienen contact te zoeken met de GGD ("Public Health").
 - De GGD registreert de casus als "gemelde casus PUR" en toetst de verdenking met behulp van de vragenlijst (zie bijlage) als instrument om te kunnen onderscheiden tussen 'pluis' of 'niet pluis', zie blok 2.
 - In de periode 2012-2015 stemde de GGD de beoordeling en de verwijzing af met de "PUR-Expertgroep" na toestemming van de patient. Gepleit wordt om deze werkwijze te continueren. Achtergrondinformatie volgt aan het eind van de toelichting.
- Indien geen verdenking bestaat, na toetsing door de medisch milieukundige "eindigt het protocol", zie blok 3.
 - Rapportage aan huisarts en patient
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR zonder verdenking na toetsing GGD".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Indien volgens de medisch milieukundige van de GGD een verdenking bestaat voor een verband met blootstelling aan PUR / isocyanaten, zal het advies luiden aan de huisarts om te verwijzen naar een long- en/of huidspecialist respectievelijk de allergoloog.
- Het onderzoek door long-en of huidarts / allergoloog wordt beschreven in de desbetreffende flowcharts longen en huid, zie blok 4.
 - Van astma en extrinsieke allergische alveolitis (EAA), hoewel de laatste zeer zeldzaam is, is in de medische literatuur beschreven dat deze kan worden veroorzaakt als gevolg van door blootstelling aan PUR / isocyanaten
 - Dit geldt ook voor irritatief contacteczeem en allergisch contacteczeem. Ook een aantal gevallen van contacturticaria zijn beschreven.
 - Onvoldoende bewijs is gevonden voor een causale relatie tussen PUR / isocyanaten en aandoeningen als rhinoconjunctivitis, rhinosinusitis, intestinale obstructie, gastro-intestinale toxiciteit, neurotoxiciteit, COPD.
 - Indien dergelijke klachten geuit worden wordt overleg met deskundigen geadviseerd, zoals in het recente verleden de PUR-Expert groep teneinde richting te geven aan goede medische diagnostiek naar andere ziekten die de klachten kunnen verklaren
 - In de literatuur maar ook door de geraadpleegde specialisten wordt beschreven dat patiënten de klachten die zij toeschrijven aan PUR / isocyanaten plaatsen in een breder verband: multiple chemical sensitivity. Hierop zal worden teruggekomen in het achtergronddocument.
 - Onderzoek naar morbiditeit en mortaliteit bij huisdieren viel buiten de onderzoeksopdracht en de deskundigheid van de projectgroepleden.
- Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) geen ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten "eindigt het protocol", zie blok 5 en 6.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met niet bewezen long-en/of huidaandoening".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever.

- Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) een ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten ontstaan twee mogelijkheden:
 - Wanneer een allergie is geconstateerd in de vorm van **isocyanaat astma respectievelijk EAA door isocyanaten of contactallergie voor isocyanaten** conform het protocol dient het advies te worden gegeven om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden. Onderzoek van de woonomgeving is dan in principe niet meer nodig.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met bewezen diagnose allergisch isocyanaat astma respectievelijk EAA door isocyanaten of contactallergie voor isocyanaten", zie blok 7.
 - Wanneer geen allergie is geconstateerd is onderzoek van de blootstelling noodzakelijk door middel van werkplekonderzoek door de GGD, bij voorkeur de arbeidshygienist, zie blok 8.
- Wanneer in de woonomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is respectievelijk concentraties worden gemeten beneden de limiet waarde van 0.005 ppm mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de astma klachten niet kunnen verklaren, bij bewezen uitsluiting van een allergie, zie blok 9. Het protocol eindigt dan.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met long-en/of huidaandoening, niet verklaarbaar door PUR / isocyanaat blootstelling", zie blok 10.
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever
- Wanneer in de woonomgeving blootstelling aan isocyanaten via de lucht in het heden of verleden kan worden vastgesteld zijn de volgende scenario's denkbaar (zie blok 11):
 - Aannemelijk is of bewezen kan worden dat de astma klachten ontstaan zijn na een of een beperkt aantal hoge blootstellingen aan isocyanaten. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Incidentele blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of boven de limietwaarde van 0.005 ppm. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Frequentie blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of beneden de limietwaarde van 0.005 PPM, in combinatie met piekstroommetingen die wijzen op een relatie met de woonomgeving. Hieruit mag geconcludeerd worden sprake is van **irritatief astma door isocyanaten**.
 - Het advies luidt in alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden, conform de "flowchart Longen".
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met bewezen irritatief astma door isocyanaten".
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Wanneer op basis van klinische argumenten, bijvoorbeeld de criteria van Mathias, een relatie van het eczeem of urticaria met de werk-of woonomgeving waarschijnlijk is en in de woon- of werkomgeving blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is, mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief contacteczeem of irritatieve contacturticaria** (bij uitsluiting van contact allergie).
 - Het advies luidt in alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met bewezen irritatief contacteczeem of urticaria door isocyanaten".
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Wanneer in de woon- of werkomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de klachten niet kunnen verklaren, bij uitsluiting van een allergie.
 - Het protocol eindigt dan.
 - Gebruikelijke eczeem of urticaria behandeling
 - Onderzoek naar ander oorzakelijk agens

- Wanneer ondanks long- en huidonderzoek en onderzoek naar de (woon)omgeving volgens het protocol nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over de medische diagnose respectievelijk de relatie met blootstelling aan PUR en de ernst van de klachten of het afbreukrisico dit rechtvaardigen wordt aanbevolen te verwijzen naar de Academische Expertise centra voor werkgebonden huid- en of longaandoeningen.
- Als uiterste stap in de diagnostiek, wanneer de grootst mogelijke duidelijkheid verkregen dient te worden bij longklachten toegeschreven aan PUR / isocyanaten, kan overwogen worden specifiek longprovocatie-onderzoek met isocyanaten te laten uitvoeren. Dit is in Nederland niet mogelijk, wel echter in Bochum en Leuven, waar de expertise, voorzieningen en ervaringen aanwezig zijn voor dit type onderzoek, noodzakelijk in beide landen om in aanmerking te komen voor een beroepsziekte uitkering.

Verdere toelichtingen

PUR-Expertgroep

- Naar aanleiding van uitzendingen van Nieuwsuur van de NOS in mei en juni 2012 ontstond een werkgroep van "PUR deskundigen", bestaande uit artsen Medische Milieukunde van de GGD, de longarts en arbeidshygiënist van het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen in Utrecht, de hoogleraar Toxicologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen, de toxicoloog en de Reach adviseur van het RIVM en in den beginne de klinisch chemicus van ECEMed (Stichting Expertise Centre Environmental Medicine Arnhem).
- Pro deo gaf deze groep advies ten aanzien van het medisch diagnostisch en arbeidshygiënisch beleid aan GGD en bewoners.
- Er wordt voor gepleit om deze inhoudsdeskundigheid in stand te houden met de volgende samenstelling:
 - GGD: medisch milieukundige
 - RIVM: toxicoloog
 - Arbeidshygiënist
 - Academische Expertise centra.
 - Longarts met expertise Arbeid en Milieu
 - Dermatoloog met expertise Arbeid en Milieu
 - Toxicoloog met expertise Arbeid en Milieu
- Voorgestelde taak van deze werkgroep
 - Casuïstiek classificeren: wel/niet een relatie tussen gezondheidsprobleem en blootstelling aan PUR-schuim c.q. isocyanaten
 - Advisering over vervolgtraject

Vragenlijst voor bewoners
Gezondheidsklachten in relatie tot PUR schuim

PREAMBULE: van 3 ziektebeelden is er veel evidence dat ze door isocyanaten kunnen worden veroorzaakt

Isocyanate-induced asthma (IIA):

- astma-achtige klachten van de luchtwegen al of niet in combinatie met overgevoeligheidsklachten van ogen en/of neus

Hypersensitivity pneumonitis (HP) = extrinsieke allergische alveolitis:

- klachten van de longen in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn

Contact-dermatitis (CD):

- eczeem-achtige klachten van de huid

GGD-medewerker:

Datum:

Bewoner NAW:

De volgende vragen gaan over uw gezondheidsklachten.
Beantwoord deze vragen alleen voor uzelf, niet voor andere leden van uw huishouden.

2a. Klachten van de huid

<p>Heeft u sinds het aanbrengen van PUR in huis <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende huidklachten? (Meerdere antwoorden mogelijk)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Droge huid en/of verdikt met schilfers en/of kloven <input type="checkbox"/> Jeukende, prikkende, brandende of pijnlijke huid <input type="checkbox"/> Rode, warme, verdikte huid <input type="checkbox"/> Andere huidproblemen, namelijk
<p>Indien geen huidproblemen, ga naar 2b.</p>	
<p>Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar huidklachten gehad?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Zelden <input type="checkbox"/> Soms (maandelijks) <input type="checkbox"/> Vaak (wekelijks) <input type="checkbox"/> Continu <input type="checkbox"/> Anders:
<p>Wanneer zijn de huidklachten begonnen?</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Voor het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Tijdens het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Na het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Onbekend
<p>Wat doet uw huidklachten toenemen (+) of afnemen (-)?</p>	
<p style="text-align: right;">Verblijf elders?</p>	<ul style="list-style-type: none"> + / - Andere woning + / - Werk + / - Vakantie + / - Anders:
<p style="text-align: right;">Bepaalde activiteiten of stoffen?</p>	<ul style="list-style-type: none"> + / - Lichamelijke inspanning /sporten + / - Zonlicht + / - Warmte

	+ / - Kou + / - Parfum + / - Planten + / - Huisdieren + / - Anders: ...
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw huidklachten? _____	
Heeft u <u>veel</u> last van uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw huidklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld?	<input type="radio"/> Eczeem <input type="radio"/> Dermatitis <input type="radio"/> Huidallergie <input type="radio"/> Anders:
Zo ja, wie? Waar? Wanneer?	
Tussendoordeel	
Valt een contact-dermatitis uit te sluiten volgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> • <i>eczeem-achtige klachten en/of verschijnselen</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ ontstaan of toegenomen na het aanbrengen van PUR in huis ○ ontstaan kort na betreden van de woning waarin PUR is aangebracht ○ verminderend of afwezig bij verblijf elders 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om een ernstig probleem volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

2b. Klachten van de ademhaling	
Heeft u sinds het aanbrengen van PUR <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende problemen? (meerdere antwoorden mogelijk) <i>Indien geen van alle, ga naar 2c.</i>	<input type="radio"/> Veel hoesten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Met slijm opgeven (IIA) ○ Zonder slijm opgeven (IIA, HP) <input type="radio"/> Piepende ademhaling (IIA) <input type="radio"/> Kortademig of benauwd. <ul style="list-style-type: none"> ○ Bij inspanning (IIA, HP) ○ in rust (HP) <input type="radio"/> Aanvallen van kortademigheid of benauwdheid (IIA)

	<input type="radio"/> Wakker worden door gebrek aan adem (IIA) <input type="radio"/> Anders:
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar klachten van de ademhaling?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Welk dagdeel heeft u vooral last van ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Ochtend <input type="radio"/> Middag <input type="radio"/> Avond <input type="radio"/> Nacht
Welk seizoen heeft u ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Voorjaar <input type="radio"/> Zomer <input type="radio"/> Herfst <input type="radio"/> Winter
Wanneer zijn uw ademhalingsklachten dit begonnen?	<input type="radio"/> Voor de renovatie <input type="radio"/> Tijdens de renovatie <input type="radio"/> Na de renovatie <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw ademhalingsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Weersomstandigheden?	<input type="checkbox"/> + / - Regen <input type="checkbox"/> + / - Mist <input type="checkbox"/> + / - Kou <input type="checkbox"/> + / - Warmte <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Overgang naar andere ruimte?	<input type="checkbox"/> + / - Woonkamer ← of → keuken <input type="checkbox"/> + / - Woonkamer ← of → slaapkamer <input type="checkbox"/> + / - Binnen ← of → buiten <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Andere woning <input type="checkbox"/> + / - Werk <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> + / - Tabaksrook <input type="checkbox"/> + / - Stof <input type="checkbox"/> + / - Stufmeel of pollen <input type="checkbox"/> + / - Huisdieren <input type="checkbox"/> + / - Anders: ...
Hoe lang na thuiskomst beginnen de ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na uw vertrek uit huis verdwijnen de ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw ademhalingsklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw ademhalingsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee

Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld? (meerdere antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Allergie <input type="radio"/> Allergische longontsteking <input type="radio"/> Astma <input type="radio"/> Bronchitis <input type="radio"/> CARA <input type="radio"/> Chronische astmatische bronchitis <input type="radio"/> COPD <input type="radio"/> Emfyseem <input type="radio"/> Hyperventilatie <input type="radio"/> Longontsteking <input type="radio"/> Anders:
Zo ja, door wie? Adres? Wanneer?	
Tussenoordeel	
Valt een <i>irritant-induced asthma</i> uit te sluiten volgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> astma-achtige klachten van de luchtwegen al of niet in combinatie met overgevoeligheidsklachten van ogen en/of neus <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ontstaan of toegenomen na de renovatie <input type="radio"/> ontstaan kort na betreden van de woning <input type="radio"/> verminderd of afwezig bij verblijf elders 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

2c. Algemene gezondheidsklachten	
Heeft u sinds het aanbrengen van PUR <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende gezondheidsklachten? (meerdere antwoorden mogelijk) <i>Indien geen van alle, ga naar 3.</i>	<input type="radio"/> Aanvallen van rillingen of transpiratie (HP) <input type="radio"/> Temperatuursverhoging of koorts zonder griep of infectie (HP) <input type="radio"/> Spierpijn zonder verklaring (HP) <input type="radio"/> Hoofdpijn (HP) <input type="radio"/> Misselijkheid (IPH) <input type="radio"/> Extreme vermoeidheid <input type="radio"/> Concentratieproblemen <input type="radio"/> Problemen met slapen zonder verklaring <input type="radio"/> Onbedoeld gewichtsverlies <input type="radio"/> Anders:

Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Wanneer zijn uw gezondheidsklachten begonnen?	<input type="radio"/> Voor de renovatie <input type="radio"/> Tijdens de renovatie <input type="radio"/> Na de renovatie <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw gezondheidsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Andere woning <input type="checkbox"/> + / - Werk <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> + / - Tabaksrook <input type="checkbox"/> + / - Stof <input type="checkbox"/> + / - Stuifmeel of pollen <input type="checkbox"/> + / - Huisdieren <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Hoe lang na thuiskomst beginnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na uw vertrek uit huis verdwijnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw gezondheidsklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw gezondheidsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Tussenoordeel	
Valt een hypersensitivity pneumonitis uit te sluiten volgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> • klachten van de longen (zie 2b) • ontstaan of toegenomen na de renovatie • in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn (zie 2d) 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

<ul style="list-style-type: none"> ◦ <i>verminderend of afwezig bij verblijf elders</i> 	
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

3. Maatregelen wegens gezondheidsklachten na PUR-isolatie	
Heeft u maatregelen in uw woning genomen vanwege de klachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welke en wat was het effect (klachten minder of niet)?	

4. Medische voorgeschiedenis	
Bent u onder behandeling van een huisarts of specialist voor andere gezondheidsklachten dan genoemd in het interview?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, voor welke aandoeningen? (anders dan al genoemd)	
Zo ja, door wie?	
Adres?	
Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor andere aandoeningen dan genoemd in het interview?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	

5. Beroep	
Wat is uw huidige beroep?	
Hoeveel dagen per week werkt u in dit beroep?	
Bij welk type bedrijf werkt u? (bijv. bakkerij, garage, verfspuiterij)	
Sinds wanneer werkt u in bij dit bedrijf?	
Hebt u in uw huidige werk te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Heeft u de afgelopen twee jaar bij een ander bedrijf gewerkt?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, welk type bedrijf	
Had u in uw werk daar te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

6. PUR-isolatie van de woning

Waar is in uw huis PUR-schuim gespoten?	<input type="radio"/> Onder de vloer <input type="radio"/> In een muur? <input type="radio"/> Onder het dak?
Op hoeveel dagen is er PUR onder tegen de vloer gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u toen PUR onder de vloer werd gespoten?	<input type="radio"/> Vooral beneden in de woning <input type="radio"/> Vooral boven in de woning <input type="radio"/> Vooral buiten bij het kruipluik <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Op hoeveel dagen is er PUR in de muur gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u toen PUR in de muur werd gespoten?	<input type="radio"/> Vooral in de woning <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Op hoeveel dagen is er PUR tegen het dak gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u toen PUR onder het dak werd gespoten?	<input type="radio"/> Vooral beneden in de woning <input type="radio"/> Vooral boven in de woning <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Heeft u PUR aangeraakt na het aanbrengen?	<input type="radio"/> Ja, binnen een kwartier <input type="radio"/> Ja, binnen een uur <input type="radio"/> Ja, binnen een dag <input type="radio"/> Niet, of na meer dan een dag
Hoe lang bent u dichtbij het aanbrengen van PUR geweest?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang hebben ramen of buitendeuren wijd open gestaan na het aanbrengen van PUR?	<input type="radio"/> < 4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> 12-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Was u de avond en nacht na het aanbrengen van PUR in de woning?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, stond er een raam op een kier in de ruimte waar u verbleef de avond en nacht na het aanbrengen van PUR in dat uw woning?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Heeft u al tijdens het aanbrengen van PUR of dezelfde dag nog de volgende klachten gehad?	
Huidklachten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

Oog- of neusklachten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Ademhalingsklachten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Hinder door stank	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Anders, namelijk:	
Zijn de klachten weg geweest enige tijd na het aanbrengen van PUR?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

7. Diagnose

De meest waarschijnlijke diagnose is op basis van:

2a: *contact-dermatitis*

2b: *isocyanate-induced asthma;*

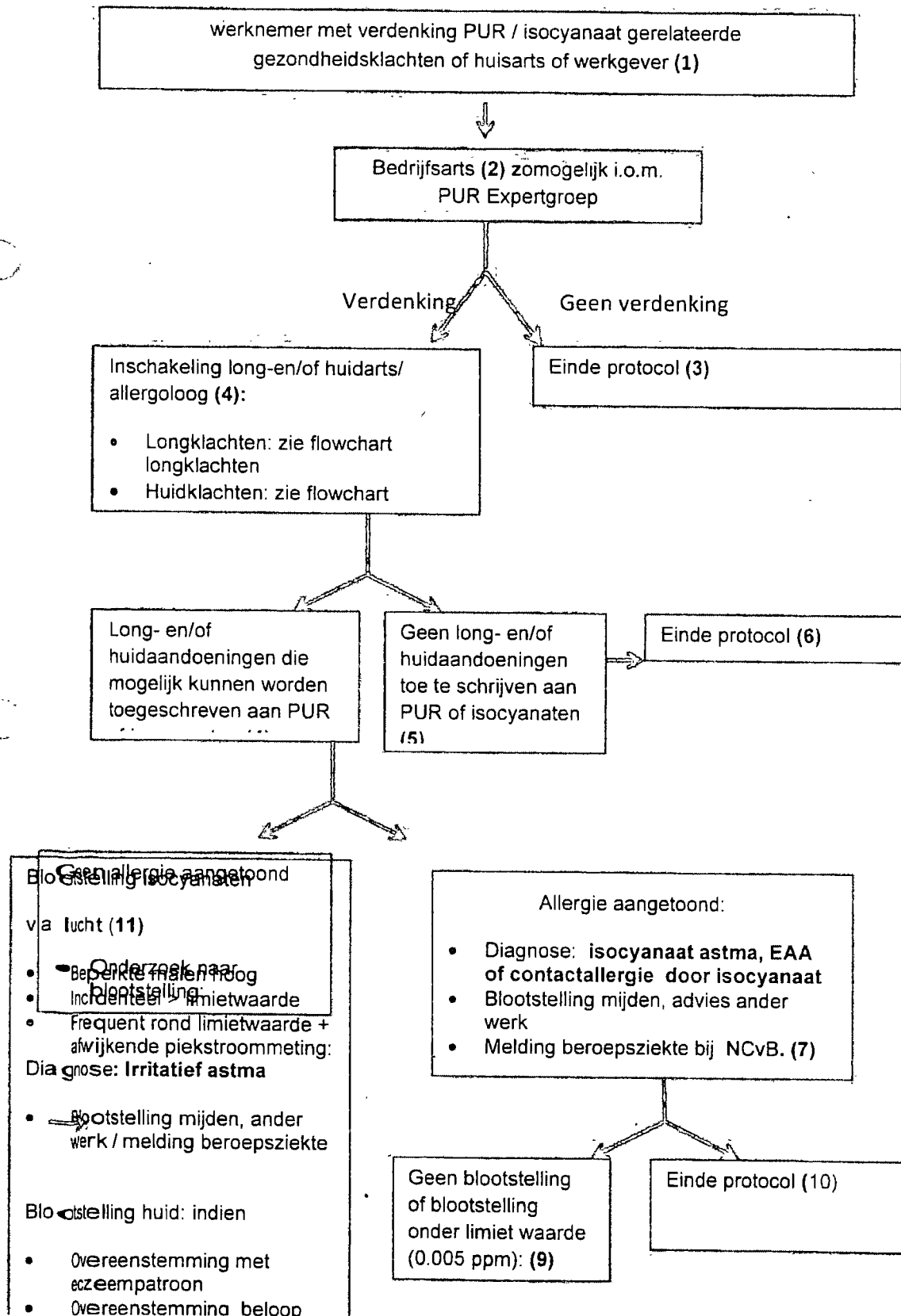
2b en 2c: *hypersensitivity pneumonitis,*

3, 4, 5 en/of 6: een andere diagnose namelijk:

Flow-chart en toelichting voor diagnostiek van gezondheidsklachten mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij werknemers

De diagnostiek van werkgerelateerde long- en huidaandoeningen is gebaseerd op de, vigerende (inter)nationale richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van longartsen, huidartsen, medisch milieukundigen, huisartsen en bedrijfsartsen

De relatie met de (woon)omgevingsfactor wordt bepaald met behulp van het actuele Zesstappenplan voor de bepaling van beroepsziekten van het NCvB AMC (zie www.beroepsziekten.nl).



Toelichting flowchart

- De werknemer die gezondheidsklachten heeft met het vermoeden dat blootstelling aan PUR-schuim / isocyanaten de oorzaak is, zal zich wenden tot zijn werkgever en /of de huisarts, **zie blok 1**.
 - Het best kan de werknemer zich rechtstreeks wenden tot de bedrijfsarts. Vanwege vele redenen zal dit vaak niet het geval zijn.
 - Mocht de werknemer niet op de hoogte zijn van het protocol dan dient de werkgever de werknemer hierop te attenderen.
 - Verwacht mag worden dat noch bedrijfsarts noch huisarts bekend zijn met het diagnostisch protocol
 - Aanbevolen wordt het protocol "vindbaar" te maken op internet, bij voorkeur op websites van de betrokken organisaties zoals het Ministerie van SZW (www.arboportaal.nl), die van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne (www.rivm.nl), de GGDen en wellicht het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC (www.beroepsziekten.nl).
- De bedrijfsarts registreert de casus als "gemelde casus PUR" en toetst de verdenking met behulp van de vragenlijst (zie bijlage) als instrument om te kunnen onderscheiden tussen 'pluis' of 'niet pluis', **zie blok 2**.
 - In de periode 2012-2015 stemde de GGD de beoordeling en de verwijzing af met de "PUR-Expertgroep" na toestemming van de patient. Gezien de waarschijnlijke onbekendheid van de bedrijfsarts met deze materie wordt gepleit om soortgelijke werkwijze te continueren.
 - Achtergrondinformatie volgt aan het eind van de toelichting
- Indien geen verdenking bestaat, na toetsing door de bedrijfsarts "eindigt het protocol", **zie blok 3**.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus bij de bedrijfsarts of de Arbodienst vast te leggen als "casus PUR zonder verdenking na toetsing bedrijfsarts".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Indien volgens de bedrijfsarts een verdenking bestaat voor een verband met blootstelling aan PUR / isocyanaten, zal het advies luiden aan de huisarts om te verwijzen naar een long- en/of huidspecialist respectievelijk de allergoloog.
- Het onderzoek door long-en / of huidarts / allergoloog wordt beschreven in de desbetreffende flowcharts longen en huid, **zie blok 4**.
 - Van astma en extrinsieke allergische alveolitis (EAA), hoewel de laatste zeer zeldzaam is, is in de medische literatuur beschreven dat deze kan worden veroorzaakt als gevolg van door blootstelling aan PUR / isocyanaten.
 - Dit geldt ook voor irritatief contacteczeem en allergisch contacteczeem. Ook een aantal gevallen van contacturticaria zijn beschreven.
 - Onvoldoende bewijs is gevonden voor een causale relatie tussen PUR / isocyanaten en aandoeningen als rhinoconjunctivitis, rhinosinusitis, intestinale obstructie, gastro-intestinale toxiciteit, neurotoxiciteit en COPD.
 - Indien dergelijke klachten geuit worden wordt overleg met deskundigen geadviseerd, zoals in het recente verleden de PUR-Expert groep teneinde richting te geven aan goede medische diagnostiek naar andere ziekten die de klachten kunnen verklaren
 - In de literatuur maar ook door de geraadpleegde specialisten wordt beschreven dat patiënten de klachten die zij toeschrijven aan PUR / isocyanaten soms plaatsen in een breder verband: multiple chemical sensitivity. Hierop zal worden teruggekomen in het achtergronddocument.
 - Onderzoek naar morbiditeit en mortaliteit bij huisdieren viel buiten de onderzoeksopdracht en de deskundigheid van de projectgroepleden
- Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) geen ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten "eindigt het protocol", **zie blok 5 en 6**.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus bij de bedrijfsarts of de Arbodienst vast te leggen als "casus PUR met niet bewezen long-en/of huidaandoening".

- Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) een ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten ontstaan twee mogelijkheden.
 - Wanneer een allergie is geconstateerd in de vorm van **isocyanaat astma respectievelijk EAA door isocyanaten of contactallergie voor isocyanaten** conform het protocol dient het advies te worden gegeven om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden. Onderzoek van de werkplek is dan in principe niet meer nodig.
 - Deze ziekten voldoen aan de criteria voor beroepsziekten van het NCvB en zijn als zodanig te duiden.
 - De bedrijfsarts heeft de wettelijk plicht (Arbowet) de beroepsziekte te melden aan het NCvB
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever, zie blok 7.
 - Wanneer geen allergie is geconstateerd is onderzoek van de blootstelling noodzakelijk door middel van werkplekonderzoek respectievelijk onderzoek door de arbeidshygienist, zie blok 8.
- Wanneer in de werkomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is respectievelijk concentraties worden gemeten beneden de limiet waarde van 0.005 ppm mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de klachten niet kunnen verklaren, bij bewezen uitsluiting van een allergie, zie blok 9. Het protocol eindigt dan.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus bij de bedrijfsarts of de Arbodienst vast te leggen als "casus PUR met long-en/of huidaandoening, niet verklaarbaar door PUR / isocyanaatblootstelling".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever, zie blok 10.
- Wanneer in de werkomgeving blootstelling aan isocyanaten via de lucht in het heden of verleden kan worden vastgesteld zijn de volgende scenario's denkbaar (zie blok 11):
 - Aannemelijk is of bewezen kan worden dat de astma klachten ontstaan zijn na een of een beperkt aantal hoge blootstellingen aan isocyanaten. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Incidentele blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of boven de limietwaarde van 0.005 ppm. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Frequentie blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of beneden de limietwaarde van 0.005 PPM, in combinatie met piekstroommetingen die wijzen op een relatie met de woonomgeving. Hieruit mag geconcludeerd worden sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Het advies luidt in alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden, conform de "flowchart Longen".
 - Deze ziekte voldoet aan de criteria voor beroepsziekten van het NCvB en als zodanig te duiden.
 - De bedrijfsarts heeft de wettelijk plicht (Arbowet) de beroepsziekte te melden aan het NCvB
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Wanneer op basis van klinische argumenten, bijvoorbeeld de criteria van Mathias, een relatie van het eczeem of urticaria met de werkomgeving waarschijnlijk is en in de werkomgeving blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is, mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief contacteczeem of irritatieve contacturticaria** (bij uitsluiting van contact allergie).
 - Het advies luidt in alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden.
 - Deze ziekte voldoet aan de criteria voor beroepsziekten van het NCvB en als zodanig te duiden.
 - De bedrijfsarts heeft de wettelijk plicht (Arbowet) de beroepsziekte te melden aan het NCvB
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever.

- Wanneer ondanks long- en huidonderzoek en onderzoek naar de (woon)omgeving volgens het protocol nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over de medische diagnose respectievelijk de relatie met blootstelling aan PUR en de ernst van de klachten of het afbreukrisico dit rechtvaardigen wordt aanbevolen te verwijzen naar de Academische Expertise centra voor werkgebonden huid- en of longaandoeningen.
- Als uiterste stap in de diagnostiek, wanneer de grootst mogelijke duidelijkheid verkregen dient te worden bij longklachten toegeschreven aan PUR / isocyanaten, kan overwogen worden specifiek longprovocatie-onderzoek met isocyanaten te laten uitvoeren. Dit is in Nederland niet mogelijk, wel echter in Bochum en Leuven, waar de expertise, voorzieningen en ervaringen aanwezig zijn voor dit type onderzoek, noodzakelijk in beide landen om in aanmerking te komen voor een beroepsziekte uitkering.

Verdere toelichtingen

PUR-Expertgroep

- Naar aanleiding van uitzendingen van Nieuwsuur van de NOS in mei en juni 2012 ontstond een werkgroep van "PUR deskundigen", bestaande uit artsen Medische Milieukunde van de GGD, de longarts en arbeidshygiënist van het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen in Utrecht, de hoogleraar Toxicologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen, de toxicoloog en de Reach adviseur van het RIVM en in den beginne de klinisch chemicus van ECEMed (Stichting Expertise Centre Environmental Medicine Arnhem).
- Pro deo gaf deze groep advies ten aanzien van het medisch diagnostisch en arbeidshygiënisch beleid aan GGD en bewoners.
- Er wordt voor gepleit om deze inhoudsdeskundigheid in stand te houden met de volgende samenstelling:
 - GGD: medisch milieukundige
 - RIVM toxicoloog
 - Arbeidshygiënist
 - Academische Expertise centra
 - Longarts met expertise Arbeid en Milieu
 - Dermatoloog met expertise Arbeid en Milieu
 - Toxicoloog met expertise Arbeid en Milieu
- Voorgestelde taak van deze werkgroep
 - Casuïstiek classificeren: wel/niet een relatie tussen gezondheidsprobleem en blootstelling aan PUR-schuim c.q. isocyanaten
 - Advisering over vervolgtraject

Vragenlijst voor werknemers
Gezondheidsklachten in relatie tot PUR schuim / isocyanaten

Isocyanate-induced asthma (IIA):

- astma-achtige klachten van de luchtwegen al of niet in combinatie met overgevoeligheidsklachten van ogen en/of neus

Hypersensitivity pneumonitis (HP) = extrinsieke allergische alveolitis

- klachten van de longen in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn

Contact-dermatitis (CD):

- eczeem-achtige klachten van de huid

Bedrijfsarts: Werknemer: Geboortedatum: Telefoon (GSM): Firma	Datum: Email:
De volgende vragen gaan over <u>uw</u> gezondheidsklachten. Beantwoord deze vragen alleen voor uzelf, niet voor andere collega's.	

2a. Klachten van de huid

Heeft u bij het aanbrengen van PUR-schuim <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende huidklachten? <i>(Meerdere antwoorden mogelijk)</i> Indien geen huidproblemen, ga naar 2b.	<input type="checkbox"/> Droge huid en/of verdikt met schilfers en/of kloven <input type="checkbox"/> Jeukende, prikkende, brandende of pijnlijke huid <input type="checkbox"/> Rode, warme, verdikte huid <input type="checkbox"/> Andere huidproblemen, namelijk
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar huidklachten gehad?	<input type="checkbox"/> Zelden <input type="checkbox"/> Soms (maandelijks) <input type="checkbox"/> Vaak (wekelijks) <input type="checkbox"/> Continu <input type="checkbox"/> Anders:
Wanneer zijn de huidklachten begonnen?	<input type="checkbox"/> Voor het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Tijdens het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Na het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Onbekend
Wat doet uw huidklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Ander werk <input type="checkbox"/> + / - weekend <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - Lichamelijke inspanning /sporten <input type="checkbox"/> + / - Zonlicht

	+ / - Warmte + / - Kou + / - Parfum + / - Planten + / - Huisdieren + / - Anders:
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw huidklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw huidklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld?	<input type="radio"/> Eczeem <input type="radio"/> Dermatitis <input type="radio"/> Huidallergie <input type="radio"/> Anders:
Zo ja, wie? Waar? Wanneer?	
Tussenoordeel	
Valt een contacteczeem uit te sluiten volgens de bedrijfsarts? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> • <i>eczeem-achtige klachten en/of verschijnselen</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>ontstaan of toegenomen na werken met PUR of isocyanaten</i> ○ <i>verminderend of afwezig bij verblijf elders</i> 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om een ernstig probleem volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

2b. Klachten van de ademhaling	
Heeft u sinds het aanbrengen van PUR <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende problemen? (meerdere antwoorden mogelijk) <i>Indien geen van alle, ga naar 2c.</i>	<input type="radio"/> Veel hoesten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Met slijm opgeven (IIA) ○ Zonder slijm opgeven (IIA, HP) <input type="radio"/> Piepende ademhaling (IIA) <input type="radio"/> Kortademig of benauwd: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bij inspanning (IIA, HP) ○ in rust (HP) <input type="radio"/> Aanvallen van kortademigheid of benauwdheid (IIA) <input type="radio"/> Wakker worden door gebrek aan

	adem (IIA) o Anders: ...
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar klachten van de ademhaling?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Welk dagdeel heeft u vooral last van ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Ochtend <input type="radio"/> Middag <input type="radio"/> Avond <input type="radio"/> Nacht
Welk seizoen heeft u ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Voorjaar <input type="radio"/> Zomer <input type="radio"/> Herfst <input type="radio"/> Winter
Wanneer zijn uw ademhalingsklachten dit begonnen?	<input type="radio"/> Datum: <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw ademhalingsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Weersomstandigheden?	<input type="checkbox"/> + / - Regen <input type="checkbox"/> + / - Mist <input type="checkbox"/> + / - Kou <input type="checkbox"/> + / - Warmte <input type="checkbox"/> + / - Anders, ...
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Weekend <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - Lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> + / - Tabaksrook <input type="checkbox"/> + / - Stof <input type="checkbox"/> + / - Stufmeel of pollen <input type="checkbox"/> + / - Huisdieren <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Hoe lang na start van de werkzaamheden beginnen de ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na het einde van uw werk verdwijnen de ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw ademhalingsklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw ademhalingsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee

	<input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld? (meerdere antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Allergie <input type="radio"/> Allergische longontsteking <input type="radio"/> Astma <input type="radio"/> Bronchitis <input type="radio"/> CARA <input type="radio"/> Chronische astmatische bronchitis <input type="radio"/> COPD <input type="radio"/> Emfyseem <input type="radio"/> Hyperventilatie <input type="radio"/> Longontsteking <input type="radio"/> Anders:
Zo ja, door wie? Adres? wanneer?	
Tussenoordeel	
Valt een irritant-induced asthma uit te sluiten volgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> astma-achtige klachten van de luchtwegen al of niet in combinatie met overgevoeligheidsklachten van ogen en/of neus <ul style="list-style-type: none"> ontstaan of toegenomen na het werken met PUR of isocyanaten verminderd of afwezig bij verblijf elders 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

2c. Algemene gezondheidsklachten	
Heeft u sinds het werken met PUR <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende gezondheidsklachten? (meerdere antwoorden mogelijk) Indien geen van alle, ga naar 3.	<input type="radio"/> Aanvallen van rillingen of transpiratie (HP) <input type="radio"/> Temperatuursverhoging of koorts zonder griep of infectie (HP) <input type="radio"/> Spierpijn zonder verklaring (HP) <input type="radio"/> Hoofdpijn (HP) <input type="radio"/> Misselijkheid (HP) <input type="radio"/> Extreme vermoeidheid <input type="radio"/> Concentratieproblemen <input type="radio"/> Problemen met slapen zonder verklaring <input type="radio"/> Onbedoeld gewichtsverlies <input type="radio"/> Anders:
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Wanneer zijn uw gezondheidsklachten begonnen?	<input type="radio"/> Voor de start van isolatiewerk <input type="radio"/> Tijdens het werk

	<input type="radio"/> Na het isolatiewerk <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw gezondheidsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> - Weekend <input type="checkbox"/> - Vakantie <input type="checkbox"/> - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> - lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> - Tabaksrook <input type="checkbox"/> - Stof <input type="checkbox"/> - Stuifmeel of pollen <input type="checkbox"/> - Huisdieren <input type="checkbox"/> - Anders:
Hoe lang na het einde van het werk beginnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na het einde van het werk verdwijnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw gezondheidsklachten?	
Heeft u veel last van uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw gezondheidsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Tussenoordeel	
Valt een hypersensitivity pneumonitis uit te sluiten volgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> • klachten van de longen (zie 2c) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ontstaan of toegenomen na het werken met PUR of isocyanaten <input type="radio"/> in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn (zie 2d) <input type="radio"/> verminderend of afwezig bij verblijf elders 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

3. Medische voorgeschiedenis	
Bent u onder behandeling van een huisarts of specialist voor andere	<input type="radio"/> Ja

gezondheidsklachten dan genoemd?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, voor welke aandoeningen? (anders dan al genoemd)	
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor andere aandoeningen dan genoemd in het interview?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	

4. Beroep	
Wat is uw huidige beroep?	
Hoeveel dagen per week werkt u in dit beroep?	
Bij welk type bedrijf werkt u? (bijv. Isolatiefirma, verfspuiterij)	
Sinds wanneer werkt u in bij dit bedrijf?	
Hebt u in uw huidige werk te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Heeft u de afgelopen twee jaar bij een ander bedrijf gewerkt?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welk type bedrijf	
Had u in uw werk te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

5. Diagnose	
De meest waarschijnlijke diagnose is op basis van:	
2a:	<i>contact-dermatitis;</i>
2b:	<i>isocyanate-induced asthma;</i>
2b en 2c:	<i>hypersensitivity pneumonitis,</i>
3 en/of 4:	een andere diagnose namelijk:

10. *Journal of the American Medical Association*, 277: 1033-1034, 1997.

maandag 11 april 2016 22:21
@vumc.nl>
@uz.kuleuven.ac.be'; @ggd.groningen.nl';
@amc.nl'; @gmail.com';
@environmentalmedicine.nl';
@olvg.nl'; @nkal.nl'; @umcg.nl';
@minbzk.nl'; @med.kuleuven.be'; @planet.nl';
@amc.nl'; @amc.nl'; info@meldpuntpurslactoffers.nl
@amc.uva.nl)

Zoals in de email van afgelopen week vrijdag 8-4-2016 reeds aangekondigd laat ik u hiermee het achtergronddocument voor evidence based diagnostiek bij verdenking op PUR gerelaterde long- en huidklachten toekomen. Wij verzoeken u ook dit document te controleren op fouten en onjuistheden en ons dit te laten weten.

[illegible]

41

**Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan
isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers**

Achtergronddocument

Amsterdam / Groningen, 11.04.16

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, irritatief (inclusief het Reactive-Airway Dysfunction Syndrome) of allergisch, de novo (nieuw) of uitgelokt bestaand astma
 - Extrinsieke allergische alveolitis
 - Contacteczeem, irritatief 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, huidartsen, allergologen, huisartsen, milieuarsten 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: milieuarst, bedrijfsarts, klinisch arbeidsgeneeskundige, arbeidshygiënist, toxicoloog, beroepsziektespecialist en chemicus.
- Conform de Registratie Richtlijnen Werkgerelateerd Astma en Werkgebonden ContactDermatosen van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC en het actuele Zesstappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van hetzelfde instituut.

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. Duim, 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, consultant 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 projectgroep: zie bijlage 3
- Toegevoegde literatuur van experts: zie bijlage 4

4. Consultatieronde

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.

- 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. J. Rooijackers, longarts, tevens lid van PUR Expertgroep
 - Longziekten OLVG Amsterdam: 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. Mergel, internist en arbeidsgeneeskundige
 - Beroepsgebonden huidaandoeningen
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie VUmc Amsterdam, prof. Dr. T. Rustemeyer, dermatoloog, voorzitter projectgroep Protocol PUR
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie UMCG Groningen, prof. Dr. P-J Coenraads, dermatoloog, emeritus hoogleraar
 - Dermato-Allergologie UZ Katholieke Universiteit Leuven, prof. A. Goossens, dermatoloog
 - Toxicologie

- dr. T. Pal, bedrijfsarts, voormalig beroepsziektespecialist Longen, Dermatologie en Toxicologie
 - Department of Health Evidence Radboud Universiteit Nijmegen Medical Center prof. Dr. P. Scheepers, toxicoloog, arbeidshygienist 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
- Arbeidshygiene:
 - Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL), Institute for Risk Assessment Sciences (IRAS) / Universiteit Utrecht Divisie Hart&Longen UMCU dr. R. Houba, arbeidshygienist
- 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)
 - 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. dr. A. Verschoor, chemicus en dr. L. Verschoor, internist
- PUR Expertgroep
 - GGD
 - F. Duim, 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, arbeidshygienist
 - KU Nijmegen: prof. Dr. P. Scheepers, toxicoloog
 - ECEMed mw. A. Verschoor, chemicus (tot en met 2013)

4.4 Toelichtingen

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

- *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 ontstaan door PURisolatie in woningen. 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.

- *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 duizend 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.

- *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.

In de beginperiode van de PUR Expertgroep maakte mw. Verschoor deel uit van deze groep. 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 o.a. 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, o.a. 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.

- *IPA*

Het IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) 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 Tolueen 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.

- o *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 autospuisers (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

Ten tijde van het onderzoek bestond nog grote onduidelijkheid over 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 initiële 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 werknemers 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.
- ECEMed
Naar verluidt heeft men sedert 2007 ongeveer 100 onderzoeken verricht bij huizenbezoekers en eveneens vele werknemers.
- Meldpunt Porslachtoffers
Naar verluidt zijn de gegevens van 150 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. Klachten van werknemers zijn naar verluidt niet bekend bij het Kennisplatform.
- Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.
Bij het NCvB is nog nooit een beroepsziekte gemeld ten gevolge van blootstelling aan PUR of isocyanaten. Bij navraag bij de Arbeid, de Arbeidsdienst van de bouw bleek deze problematiek niet bekend te zijn op de gesprekken en systematische het periodiek medisch onderzoek.

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 belangen vrij 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:
 - o van voorbijgaande aard,
 - o 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:

- o 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
- o 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 ("onderaannemer")
 - o Arbeidsdermato-allergologie: drs. Jan Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
 - o Arbeidspulmonologie: drs. Gerda de Groene, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer"), 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

Gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR

02.02.16 VUmc Amsterdam
drs. H.R.L. Verhagen
prof. dr. T. Rustemeyer
dr. T. Pal

Inhoudsopgave

Samenvatting	22
Conclusie	
1 Inleiding	24
2 Methode	27
3 Resultaten	28
4.1 Klinische verschijnselen	
4.2 Limietwaarden	33
4.3 Gevoeligheid	
4.4 Immunologie	35
4.5 Diagnostiek	36
5 Bespreking	39
6 Conclusies	41
Bijlage	42
Referenties	57

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 nucleotide 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. 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 eczematieuze 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 isocyanat 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 isocyanat 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 isocyanat 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 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.

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

TDI is een intermediair in de productie van flexibel PUR schuim en oppervlaktecoatings. 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 isocyaanaat, isocyaanzuur, ethyl isocyaanaat, propyl isocyaanaat, fenyl isocyaanaat.

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

Blaasmiddelen: 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropaan 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 isocyanaat (MIC)	0,024	0,024	1	1,7
Ethyl isocyanaat (EIC)	0,005	0,005	1	1,1
Propyl isocyanaat (PIC)	0,019	0,019	1	1,0
Fenyl isocyanaat (PHI)	0,003	0,003	1	1,0
Difenylnmethaandiisocyanaat (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
Benzyl dimethylamine	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 isocynaat 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.

2 Methode

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

ORdiisocyanatotoluene: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.

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?

4.1 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 spoedeisende hulp 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 geïnccludeerd 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 vond 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 arbeidsgelateerde HDI blootstelling. Hiervoor zijn 581 werknemers uit de spuit-verf industrie geïncubeerd. 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 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 ontwikkelt. 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 zestienjarige 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. 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 beantwoordde 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 corticosteroïden (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 vijftientig niet atopische verf-spueters 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 systematic review de relatie tussen neurotoxiciteit en blootstelling aan PUR-schuim of aan isocyanaten. Hierin zijn tien case reports en een transversaal onderzoek geïnccludeerd, 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 isocyanaten 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 irritatief 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 isocyanaten 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 systematic 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).

4.2 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 controverse 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).

4.3 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 luchtwegontsteking 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 hechttingscomplex 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 isocyaanastma. In de studie van Piirila et al. wordt ook een verband gezien tussen het NAT1 genotype en isocyaanastma. 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 isocyaanastma. Een studie van Rihs et al. vond hiertussen geen correlatie. Dit verschil zou kunnen zijn veroorzaakt door verschillen in soort isocyaanastma 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 diisocyaanastma 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 isocyaanastma (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 diisocyaanastma, daarom zou genetische variatie in beschermingsmechanismen van antioxidanten invloed kunnen hebben op de expressie van isocyaanastma. In een cohort studie wordt geconcludeerd dat bij de onderzochte genen SOD2, GST en EPHX1 er een associatie bestaat met diisocyaanastma (26). Ook worden er verbanden gevonden tussen GST gen, NAT1 gen polymorfismen en HLA klasse 2 genotypes.

4.4 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 isocyaanastma. Uit de studie van Bello et al. komt naar voren dat blootstelling aan de huid bij mensen kan bijdragen aan de ontwikkeling van isocyaanastma, vermoedelijk door het induceren van systemische sensibilisatie. Daarna ontstaat astma bij aëroge blootstelling. Hoe het mechanisme precies werkt blijft onduidelijk. Ze concluderen dat om isocyaanastma te voorkomen alleen aëroge 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 Wisniewski 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 µg/cm² 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 isocyanaat astma. Ze concluderen dat er een verband zou kunnen zijn tussen IgE antilichaam reacties en sensibilisatie voor chemische stoffen. Zij tonen niet aan dat isocyanaat 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 diisocyanaat 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).

4.5 Diagnostiek

Hur et al. (34) onderzochten in een survey achteenvijftig 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 waarden 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 astmatische klachten.

Jonaid B.S. et al. (38) onderzoeken in een survey de dosis-respons relatie is tussen eNO gehalten in uitgeademde 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 isocyanaat geïnduceerde astma.

Geens et al. (39) onderzocht in een cohort studie de correlatie tussen aërogene 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 én 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 uitgeademde 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.

5 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 aerosolen 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. 2000 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 uitsluitend 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 elicitering 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 irritatieve 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.

6 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. 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.

Bijlage

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

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. *Archive 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. Rechallenging 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, Schöckaert 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.

Bijlage 4

Literatuur experts

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, 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.

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. *Kavarna'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. *Kavarna'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. *Kavarna'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. *Kavarna'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: Habib T. P., *Clinical Dermatology*, Sixth ed. Elsevier 2016 p.126-129
22. Hoofdstuk 6 Urticaria, Angiooedema, and Pruritus. In: Habib 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.

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

Van: Meldpunt <info@meldpuntpurslachtoffers.nl>
Verzonden: maandag 18 april 2016 18:21
Aan: [REDACTED]
CC: info@minibzk.nl; Postbus VenR; [REDACTED]@minibzk.nl
Onderwerp: commentaar op 2e concept Protocol
Bijlagen: achtergronddocument 18 april 2016 opmerkingen MeldpuntPURslachtoffers definitief.docx

Geachte heer [REDACTED]

Wij hebben beide documenten (het basisdocument van het protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten waarbij een verband met de blootstelling aan isocyanaten en PURschuim gebruikt voor woningisolatie vermoed wordt en wetenschappelijk achtergronddocument van het protocol) gecontroleerd op fouten en onjuistheden.

Bijgaand treft u onze commentaar op 2^e concept Protocol.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Secretaris en waarnemend voorzitter
<http://www.meldpuntpurslachtoffers.nl/>

Meldpunt PURslachtoffers

U kunt de Stichting Meldpunt PURslachtoffers steunen door een donatie te doen. Triodosbank: NL64 TRIO 0198 069006

Inleidende opmerkingen bij het tweede concept Protocol PUR:

Het Meldpunt PUR slachtoffers heeft kennisgenomen van het 2e concept voor diagnostiek van gezondheidsklachten; mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers. Het Meldpunt laat hieronder zijn opmerkingen volgen.

1. Voorselectie

Het zal, zo begrijpt het Meldpunt, het Kennisplatform PUR zijn, zijnde vertegenwoordigers van de industrie, dat de "voorselectie" maakt van de mensen die gebruik kunnen maken van een onderzoek conform het door de Minister gelaste belangenvrije Protocol. Het Meldpunt acht het niet wenselijk dat die voorselectie wordt gemaakt, en dat die - geheel of mede - door betrokkenen van de industrie wordt gemaakt. Dat past niet bij een belangenvrije medische evaluatie. Het Meldpunt meent dat iedereen die klachten ondervindt na het aanbrengen van PUR voor onderzoek in aanmerking moet kunnen komen.

2. Differentiatie naar doel

In het eerste concept werd het doel van het Protocol niet helder omschreven. Drie mogelijke doelen liepen onvoldoende gedefinieerd door het concept heen te weten:

1. medische doeleinden: behandeling en preventie
2. juridische doelen: evaluatie ten behoeve van de bepaling van de aansprakelijkheid
3. registratiedoelen: melding beroepsziekten door de bedrijfsarts

De eisen die aan het Protocol kunnen worden gesteld in termen van het uitvoeren van (risicovolle) testen zijn voor deze doelen zeer verschillend. In het eerste concept lag de nadruk vooral op het tweede doel: het belang van de industrie werd op diverse plekken benadrukt. Het Meldpunt heeft op het voorgaande gewezen, en op het belang van het interdisciplinair debat op dit punt.

In het tweede concept heeft het doel een "shift" gemaakt. Het Protocol richt zich nu beweerdelijk op "medische doelen". Dat is blijkens het eerste concept onjuist, en niet in lijn met het eerder nogal nadrukkelijk gestipuleerde belang van de industrie. Het wringt ook met het feit dat het onderzoek wordt gefinancierd door de industrie. Een en ander ademt niet de sfeer van een belangenvrij Protocol. Het belang van de slachtoffers, te weten het belang om niet te worden onderworpen aan testen die niet in overeenstemming zijn met het gestelde doel, komt onvoldoende aan bod.

Het Meldpunt merkt op dat indien er sprake is van een zuiver medische hulpvraag dat natuurlijk het uitgangspunt moet zijn. Indien het echter gaat om de vraag naar de aansprakelijkheid, of de mogelijke veroorzaking van de klachten door de PUR in het licht van een causaliteitsdiscussie tussen de betrokken partijen waar in de meeste gevallen sprake van zal zijn, kan deze vraag niet worden "vermold" als een medische hulpvraag. In aanmerking moet daarom worden genomen dat slachtoffers zich voor juridische doelen niet - potentieel

ten detrimente van hun gezondheid - aan risicovolle testen die bovendien aantoonbaar niet conclusief zijn behoeven te onderwerpen.

Het Protocol dient ten behoeve van de slachtoffers nadrukkelijk de gestelde doelen te onderscheiden, en melding te maken van de risico's van de voorgestelde testen. Dat brengt het Meldpunt op het volgende onderwerp:

3. Informed consent.

In het protocol wordt niet beschreven hoe de patiënt wordt voorgelicht op het punt van de informed consent. Het ware wenselijk aan het Protocol een formulier informed consent te hechten waarop wordt aangegeven op welke stoffen wordt voorgesteld te testen, wat daarvan de in de wetenschap beschreven risico's zijn (acuut en in de zin van verergering van het onderliggende ziektebeeld), of en zo in hoeverre deze testen wetenschappelijk aantoonbaar conclusief zijn, hoe wordt voorgesteld deze testen uit te voeren, waar dat kan, en of daarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk zal zijn. Tevens is het noodzakelijk om aan te geven of de bedoelde stoffen onderdeel uitmaken van de categorieën zoals bedoeld in de Roadmap of Substances of Very High Concern (2013), en zo ja welke. Dit zal de betrokkene in staat stellen om een weloverwogen keuze ter zake van de risico's en het ondergaan van deze testen te maken, en een rechter in staat stellen te toetsen en af te wegen of van de betrokkene in het kader van - niet een medische hulpvraag maar een verzoek tot bepaling van - de juridische causaliteit gevergd kan worden deze testen te ondergaan.

4. 6 stappen systematiek

Het Protocol houdt vast aan de 6-stappen methodiek van het NCvB, maar besteedt geen aandacht aan de daar achter liggende vooronderstelling, te weten dat deze methodiek uitgaat van een 50%+ causaliteitsnorm. Het Meldpunt roept in herinnering hetgeen het bij zijn commentaar op het eerste concept op dat punt heeft gesteld: deze norm is noch naar de wet, noch naar de stand van de jurisprudentie zowel in algemene zin als in beroepsziektzaken te rechtvaardigen. Ons recht kent een dergelijke omslagpunt voor de causaliteit niet. In het licht van de bestendige jurisprudentie op het punt van de causaliteit is een dergelijke omslagpunt verouderd, en ontbeert een gerechtvaardigde basis in het recht. Het Meldpunt meent dan ook dat niet kan worden volstaan met een "droge" verwijzing naar de 6-stappen systematiek, maar dat het nadrukkelijk noodzakelijk is om afstand te nemen van de achterliggende 50%-norm. Indien daarvan geen afstand wordt genomen is het noodzakelijk dat te benoemen, zodat ook voor rechterlijke toetsing een transparante situatie ontstaat.

5. Wetenschappelijke verantwoording

Het valt het Meldpunt op dat niet wordt verwezen naar Amerikaanse literatuur en de richtlijnen van de EPA. Verwezen zij naar het RIVM concept rapport ter zake. De voornoemde literatuur wordt daar wel vermeld. Het Meldpunt meent dat niet kan worden verzuimd de relevante Amerikaanse literatuur en onderzoeksresultaten (Redlich et al, Huang et al, EPA) in de verantwoording van het Protocol en de afwegingen te betrekken. Tevens wordt een verwijzing naar de EU Roadmap of Substances of Very High Concern (2013) gemist.

6. Financiering

In het Protocol en het achtergronddocument ontbreekt de belangenverantwoording:
nergens wordt vermeld dat het onderzoek door de industrie wordt bekostigd.

7. Algemene slot opmerking:

onderstaand worden suggesties gewekt, die onvoldoende worden toegelicht. Zie hierna in
de opmerkingen in rood.

**Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan
isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers**

Achtergronddocument

Amsterdam / Groningen, 11.04.16

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, irritatief (inclusief het Reactive Airway Dysfunction Syndrome) of allergisch, de novo (nieuw) of uitgelokt bestaand astma
 - Extrinsicke allergische alveolitis
 - Contacteczeem, irritatief 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, huidartsen, 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, arbeidshygienist, toxicoloog, beroepsziektespecialist en chemicus.
- Conform de Registratie Richtlijnen Werkgerelateerd Astma en Werkgebonden ContactDermatosen van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC en het actuele Zesstappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van hetzelfde instituut.

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 *belangen* 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. Eisen aan de diagnostiek afhankelijk van het doel. Doel beschrijven en (bewijs)eisen aan slachtoffers in het licht van de jurisprudentie. Belang van het interdisciplinair debat benoemen. Dat ontbreekt in het Protocol volledig.

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. Duim, medisch milieukundige en gezondheidscoördinator van de GGD Groningen, tevens lid van de PUR Expertgroep
- J.G. Bakker, bedrijfsarts en beroepsziektespecialist 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 projectgroep: zie bijlage 3
- Toegevoegde literatuur van experts: zie bijlage 4

4. Consultatieronde

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.

- 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. J. Rooijackers, longarts, tevens lid van PUR Expertgroep
 - Longziekten OLVG Amsterdam: 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. A. Goossens, dermatoloog
- Toxicologie
 - dr. T. Pal, bedrijfsarts, voormalig beroepsziektespecialist Longen, Dermatologie en Toxicologie
 - Department of Health Evidence Radboud Universiteit Nijmegen Medical Center prof. Dr. 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)
 - 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. dr. A. Verschoor, chemicus en dr. L. Verschoor, internist
- PUR Expertgroep
 - GGD
 - F. Duim, 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
 - ECEMed mw. A. Verschoor, chemicus (tot en met 2013?)

4.4 Toelichtingen

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

- *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 ontstaan door PURisolatie in woningen. 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. Het Meldpunt heeft aangegeven op basis van zelfrapportage van de betrokkenen ca. 200? meldingen van PUR gerelateerde klachten te hebben ontvangen.
- 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.

- *Kennisplatform Gespoten PUR schuim verantwoording financiering van het onderzoek door het Kennisplatform ontbreekt in het Protocol.*

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 duizend 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.

- *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. In de beginperiode van de PUR Expertgroep maakte mw. Verschoor deel uit van deze groep.

- 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. Wat gebeurt hier? De suggestie wordt hier gewekt dat er onmin leeft tussen de onderzoekers en ECEMed. Als dat zo is, is dit achtergronddocument naar het oordeel van het Meldpunt niet de plaats om dat te memoreren of op te lossen.
- 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.

- *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 Tolueen Diisocyanaat), niet of nauwelijks huizenbezitters met deze klachten. Wordt in Dld geïsoleerd met PUR? Op dezelfde schaal en met de zelfde middelen en werkwijze en toepassing als in Nederland? Graag toelichten. Naar verluidt worden in met ziekenhuisopname? Hoe lang? Duitsland jaarlijks bij ongeveer 50-75 werknemers longprovocatietesten met isocyanaten uitgevoerd, waarvan gemiddeld 5 in Bochum. Hoe? ziekenhuisopname? Hoe lang? Doel: behandeling, preventie of juridische causaliteit? In deze instituten wordt dit onderzoek voor deze doelgroep als niet-gevaarlijk beschouwd, uitgevoerd alleen echter als dit strikt noodzakelijk is. Waarom? wat zijn de risico's? beschrijven. 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.

- o *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. Specificeer: Ziekenhuisopname? Hoe lang? Indien strict noodzakelijk (voor welk doel? behandeling, preventie of juridische causaliteit? door wie te bepalen in het licht van het doel) 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 "huishouders". (wordt in België op dezelfde schaal en met dezelfde middelen en werkwijze en toepassing geïsoleerd met PUR?) 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. Doel? verkrijgen van soc. zekerheidsuitkering? 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. Leg uit: wat is die indicatie? Behandeling, preventie of uitsluitend oordeel over juridische causaliteit? Duur opname?

5. Epidemiologie

Ten tijde van het onderzoek bestond nog grote onduidelijkheid over 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 initiële 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 werknemers 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.
- ECEMed
Naar verluidt heeft men sedert 2007 ongeveer 100 onderzoeken verricht bij huizenbezoekers en eveneens vele werknemers.
- Meldpunt Porslachtoffers
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. Hier wordt de suggestie gewekt dat in de laatste 35 jaar op hetzelfde niveau en frequentie met gespoten PUR werd gewerkt. Dat is niet juist. Wat ontbreekt is dat de gespoten PUR isolatie pas in de laatste jaren een zeer grote vlucht genomen heeft. 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. Klachten van werknemers zijn naar verluidt niet bekend bij het Kennisplatform. Dat is niet juist: het Meldpunt heeft kennis van concrete zaken die wel degelijk bij de betrokken isoleerders bekend zijn, waar medewerkers met hulp van hun rechtsbijstandsverzekeraar een vordering hebben ingediend.
- Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.
Bij het NCvB is nog nooit een beroepsziekte gemeld ten gevolge van blootstelling aan PUR of isocyanaten. Bij navraag bij de Arbow, de Arbodienst van de bouw bleek deze problematiek niet bekend te zijn op de spreekuren en systematische het periodiek medisch onderzoek. Hier wordt de suggestie gewekt dat daaruit iets kan worden geconcludeerd ten aanzien van de omvang van de problematiek. Dat is onjuist. Dat er geen beroepsziektemeldingen zijn verbaast niet gelet op de ernstige onderrapportage van beroepsziekten die breed door alle betrokkenen NCvB - NVAB - de Minister van SZW wordt onderkend. De beroepsziektemelding staat zoals algemeen bekend ernstig onder druk. De NCvB beroepsziektenregistratie is van geen enkel nut voor de beoordeling van de vraag hoeveel gevallen van beroepsziekten zich voordoen. De Minister heeft recentelijk (eind 2015/2016) maatregelen aangekondigd.¹

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

¹ Commissie arbeidsomstandigheden SER Arbo/1028, 3 januari 2014; het verdeelde SER advies van september 2015, het PWC rapport van 2015, de Kamerbrief van 12 januari 2016

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. Om die reden meer aandacht voor transparantie bij het bereiken van informed consent, zie de inleidende opmerkingen hiervoor.
- Het diagnostische protocol is primair gericht op medisch gebruik. *Hier wordt een duidelijke shift gemaakt ten opzichte van het eerste concept.* Bij het formuleren is er aandacht voor de verwoording van de mate van causaliteit. *Maak het onderscheid. Maatgevend is de het onderscheid tussen de medische hulpvraag dan wel de juridische van belang zijnde onderzoeksvraag. Het Protocol kent een ondoorzichtige mix van doelen en belangen. Door de shift die wordt gemaakt naar de medische doelen wordt ogenschijnlijk het belang van de patient gediend. Het effect in de praktijk is echter dat de industrie daarmee een verweer in handen wordt gegeven om de causaliteit te bestrijden. Derhalve moet in termen van informed consent op transparante wijze de risico's van testen, en de afwegingen ter zake van de noodzaak daarvan in het licht van het bepalen van de juridische causaliteit zichtbaar worden gemaakt. Interdisciplinaire aanpak is om die reden gewenst, om te komen tot transparantie ter zake van de afweging, ter toetsing door de rechter.*
- 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:
 - o van voorbijgaande aard,
 - o 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 *te differentiëren naar het doel:*
 - o 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
 - o 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 ("onderaannemer")
 - Arbeidsdermato-allergologie: drs. Jan Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
 - Arbeidspulmonologie: drs. Gerda de Groene, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer"), drs. Frans Duijm, milieuarts, 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
 - Beroepscontactdermatosen
 - 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

Waarom ontbreken de EPA richtlijnen?

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 beeindiging van de blootstelling? Verergeren klachten in de loop van de werkweek? Zijn de klachten ontstaan in aansluiting op veranderingen in 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.

Afhankelijk van de hulpvraag/de onderzoeksvraag moet een afweging worden gemaakt van de noodzaak en wenselijkheid van deze testen in het licht van het doel van het onderzoek. De risico's moeten worden geëvalueerd en inzichtelijk worden gemaakt ter toetsing door de rechter

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). *Het is noodzakelijk afstand te nemen van de aan de basis van de 6-stappensystematiek van het NCvB liggende 50% norm voor het aannemen van de causaliteit. Dan wel inzichtelijk te maken dat en hoe deze wordt gehanteerd.*

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

Gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR

02.02.16 VUmc Amsterdam
drs. H.R.L. Verhagen
prof. dr. T. Rustemeyer
dr. T. Pal

Samenvatting	22
--------------	----

Conclusie

1	Inleiding	24
---	-----------	----

2	Methode	27
---	---------	----

3	Resultaten	28
---	------------	----

4.1	Klinische verschijnselen	
-----	--------------------------	--

4.2	Limietwaarden	33
-----	---------------	----

4.3	Gevoeligheid	
-----	--------------	--

4.4	Immunologie	35
-----	-------------	----

4.5	Diagnostiek	36
-----	-------------	----

5	Bespreking	39
---	------------	----

6	Conclusies	41
---	------------	----

Bijlage	42
---------	----

Referenties	57
-------------	----

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 nucleotide 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. 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 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. *Dat is inconsistent: want in tegenspraak met het concept, blz. 3, waar wordt gesteld dat de gouden standaard voor deze zaken ontbreekt:*

In verband met ontbreken van een gouden standaard wordt voorgesteld te conformeren aan de Position Paper van de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) "Occupational Hypersensitivity pneumonitis: a guide to diagnosis", gepubliceerd in Allergy in 2016.

Met betrekking tot de diagnostische benadering met betrekking tot isocyanaat astma kunnen een aantal aanbevelingen worden gedaan. *Differentiëren naar het doel en de hulp/onderzoeksvraag.* 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 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.

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

TDI is een intermediair in de productie van flexibel PUR schuim en oppervlaktecoatings. 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 isocyaanaat, isocyaanzuur, ethyl isocyaanaat, propyl isocyaanaat, fenyl isocyaanaat.

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

Blaasmiddelen: 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropaan 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 gezondheidskundige 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 isocyanaat (MIC)	0,024	0,024	1	1,7
Ethyl isocyanaat (EIC)	0,005	0,005	1	1,1
Propyl isocyanaat (PIC)	0,019	0,019	1	1,0
Fenyl isocyanaat (PHI)	0,003	0,003	1	1,0
Difenylnmethaandiisocyanaat (MDI)	0,0006	0,0031	³	³
1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropan	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 (welke limietwaarden? Was die er of is deze door TNO zelf afgeleid voor de algemene bevolking? Hoe is deze limietwaarde berekend? Is er kritiek op de op deze wijze bepaalde limietwaarde? Hoe luidt die kritiek?). 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 (EPA, relevante Amerikaanse literatuur niet meegenomen: aanvullen) 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 suggestie wordt hier gewekt dat er in de patiëntengroep sprake is van SOLK. Zonder nadere motivering is die suggestie niet houdbaar, en dient deze te worden weggelaten. Zij dient geen doel in het licht van de onderzoeksvraag. De onderzoeksvraag ziet nadrukkelijk op het diagnosticeren van fysieke klachten, niet op psychosomatische klachten. De vraag naar de rol van geurprikkels bij het ontstaan van de klachten na het aanbrengen van PUR wordt om dezelfde reden ook niet in dit verslag meegenomen. Niet eens: uitgewerkt moet worden: wat is de rol van geur, wat kan uit het optreden van geur worden afgeleid ter zake van de mate van blootstelling?

2 Methode

TNO heeft in opdracht vanontbreekt..... dit onderzoek is niet onafhankelijk, want in opdracht van belanghebbenden opgesteld. 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.

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?

4.1 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 dyspnoeklachten. 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 tolueen diisocyanate (TDI) en het voorkomen van oogklachten en luchtwegklachten. 136 werknemers worden geïncubeerd 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 vond 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 arbeidsgelateerde HDI blootstelling. Hiervoor zijn 581 werknemers uit de spuit-verf industrie geïncubeerd. 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 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 longaesies worden beoordeeld door een onafhankelijke patholoog. Op deze manier wordt een dosis-respons curve ontwikkelt. 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. 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 beantwoordde 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 corticosteroïden (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 vijftientig niet atopische verf-spueters 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 mijden 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 systematic review de relatie tussen neurotoxiciteit en blootstelling aan PUR-schuim of aan isocyanaten. Hierin zijn tien case reports en een transversaal onderzoek geïnccludeerd, 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 isocyanaten 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 irritatief effect of een effect bij een gesensibiliseerd persoon.

Huang et al, zie ook RIVM concept rapport?

Redlich et al

EPA richtlijnen?

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).

4.2 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).

4.3 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 luchtwegontsteking 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 isocyanaat astma. Zij vonden een correlatie tussen een isocyanaat astma en CTNNA-gen SNP's. CTNNA3 is een eiwit in het hechttingscomplex 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 antioxidanten invloed 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 antioxidanten invloed 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 diisocyanaat astma (26). Ook worden er verbanden gevonden tussen GST gen, NAT1 gen polymorfismen en HLA klasse 2 genotypes.

4.4 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 isocyanaat astma. Uit de studie van Bello et al. komt naar voren dat blootstelling aan de huid bij mensen kan bijdragen aan de ontwikkeling van isocyanaat-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 isocyanaat astma te voorkomen alleen aëroge 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 µg/cm² op de huid ontstond ter plaatse een eczematuze 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 isocyanaat astma. Ze concluderen dat er een verband zou kunnen zijn tussen IgE antilichaam reacties en sensibilisatie voor chemische stoffen. Zij tonen niet aan dat isocyanaat 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 diisocyanaat 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).

4.5 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 astmatische klachten.

Jonaid B.S. et al. (38) onderzoeken in een survey de dosis-respons relatie is tussen eNO gehalten in uitgeademde 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 aërogene 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 vrijdagmiddagen 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 uitgeademde 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.

5 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 aerosolen die zijn geïnhaald 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. 2000 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 uitsluitend 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. *Is deze test conclusief? Voldoende specifiek en sensitief? Beschrijven.*

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.

6 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. 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 eczematuze klachten gezien en klachten van de slijmvliezen. Er is onderzoek gaande (*door wie, en door wie betaald? verantwoording?*) 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 (*doelomschrijving en afweging!*) 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

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

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. *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.

Bijlage 4

Literatuur experts

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, et al. 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/nn6uwniQw9KKSHx5HXEmIA/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, 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.

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 Sleeuwen 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: Habib T. P., *Clinical Dermatology*, Sixth ed. Elsevier. 2016 p.126-129
22. Hoofdstuk 6 Urticaria, Angiooedema, and Pruritus. In: Habib 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.

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

Van: [redacted]
Verzonden: dinsdag 19 april 2016 13:13
Aan: [redacted]@amc.uva.nl
CC: [redacted]
Onderwerp: eerste indrukken Kennisplatform tweede conceptversie protocol

Geachte heer [redacted]

Aan het eind van onze bespreking gistermiddag zegde ik toe om u via de mail deelgenoot te maken van de eerste indrukken binnen het Kennisplatform Gespoten PURschuim ten aanzien van de tweede conceptversie van het protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten. Zoals ik gisteren al aangaf, verzoek ik u om vertrouwelijk met deze informatie om te gaan. Het zijn immers enkele primaire opmerkingen en vragen na lezing van het document, vooruitlopend op onze integrale reactie, die wij u uiterlijk 31 mei doen toekomen. Hierbij de opmerkingen en vragen (voor zover gisteren in ons gesprek nog niet aan de orde gekomen):

- hoe verhoudt de constatering dat er voldoende wetenschappelijk bewijs bestaat dat enkele aandoeningen veroorzaakt kunnen worden door blootstelling aan PURschuim en isocyanaten zich tot de stellingname van het Kennisplatform dat gespoten PURschuim in beginsel veilig kan worden gebruikt, mits op de juiste wijze aangebracht?
- de begrippen PURschuim en isocyanaten worden in het protocol in één adem gebruikt. Volgens het Kennisplatform is het onjuist deze te vereenzelvigen;
- in welke mate verschilt de door de projectgroep voorgestelde aanpak wezenlijk van die van ECEMED?
- de verwijzingen in het document naar het TNO-rapport zijn beperkt en die naar het RPS-rapport ontbreken;
- is in het geval van [redacted] geen sprake van rolvermenging (lid projectgroep en geconsulteerd expert)?
- passage in het achtergronddocument 'Bezoek van de communicatieadviseur van het Kennisplatform aan de projectgroep op het VUmc': dit betrof een bredere delegatie vanuit het Kennisplatform (ook de voorzitter, de secretaris en een van de vertegenwoordigers vanuit de achterban namen aan dit overleg deel). Daarnaast zou de datum van het bezoek (13 januari) toegevoegd moeten worden in de eindversie.

Ik vertrouw erop u hiermee naar behoren te hebben geïnformeerd. Mocht u vragen hebben, dan ben ik u graag van dienst. Voor uw informatie: in mei ben ik enkele weken met vakantie (van 5 tot en met 27 mei). Mijn collega [redacted] neemt in die periode de contacten over. Het kan zijn dat u de reactie van het Kennisplatform via hem ontvangt.

Vriendelijke groeten,
namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

45

19.1

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 26 april 2016 10:07
Aan: [REDACTED] - DGMI
Onderwerp: RE: Pur protocol

Hi [REDACTED]

11.1

Groet,

Van: [REDACTED] - DGMI
Verzonden: dinsdag 26 april 2016 7:49
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: Pur protocol

Ha [REDACTED]

11.1

Groeten

Van: [REDACTED]
Verzonden: maandag 25 april 2016 12:57
Aan: [REDACTED] - DGMI; [REDACTED]
Onderwerp: Pur protocol

Hi [REDACTED] en [REDACTED]

In de bijlagen ontvangen jullie onder embargo het door VUMC op gestelde (pur) diagnose/protocol en achtergrond document (en onderstaand ter info het begeleidend schrijven).

De ze documenten zijn tot de publicatiedatum (eind juni) vertrouwelijk. I.v.m. de gevoeligheid van het onderwerp verzoek ik jullie hier ook zodanig mee om te gaan en deze niet verder te verspreiden.

Ik stuur jullie de documenten toe omdat alle betrokken partijen (waaronder BZK) de kans krijgen om feitelijke onjuistheden in het rapport te duiden. Het is niet de bedoeling om over de strekking van het rapport in discussie te gaan. Mochten jullie feitelijke onjuistheden tegenkomen dan kunnen jullie deze tot 20 mei aan mij doorgeven. Ik zal deze dan samen met eventuele opmerkingen van BZK opsturen aan VUMC.

11.1

Mochten jullie nog vragen of opmerkingen/tips hebben dan hoor ik het graag,

Alvast dank en met vriendelijke groet,

Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwqualiteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M
@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig

begeleidend schrijven:

Geachte collegae en belanghebbenden,

Vorgelegd wordt aan u het basisdocument van het protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten waarbij een verband met de blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim gebruikt voor woningisolatie vermoed wordt. Dit basisdocument werd ontwikkeld door de projectgroep volgens het onderzoeksvoorstel dat u bekend is. Het basisdocument bevat de flowcharts en toelichtingen van longdiagnostiek en huiddiagnostiek. Hierbij werden de diagnostische stappen bij gezondheidsklachten voor bewoners en werknemers separaat beschreven.

De flowcharts zijn gebaseerd op wetenschappelijk literatuuronderzoek. Deze werden aangevuld door de ervaringen en werkwijze zoals gepraktiseerd op de instituten waar de leden van de projectgroep werkzaam zijn, de werkwijze, ervaringen en adviezen van de geraadpleegde deskundigen en organisaties zoals genoemd in het onderzoeksvoorstel, de consensusbijeenkomst dd 05.02.16 over het conceptprotocol en het ontvangen commentaar naar aanleiding hiervan.

Wij vragen u het basisdocument en het achtergronddocument te controleren op fouten en onjuistheden en ons dit te laten weten. De strekking van beide rapporten komt voor rekening van de projectgroep.

Omdat ons is laten weten dat de evaluatie niet gereed zal kunnen zijn voor half mei 2016 verzoeken wij allen om met de protocollen strikt vertrouwelijk te willen omgaan en niet te delen met derden zonder uitdrukkelijke toestemming. Onder embargo sturen wij u bij deze het basisdocument. Tussentijds zullen wij uw inbreng verwerken en met u bespreken als u dit op prijs stelt. Eind mei zal de projectgroep het definitieve basisdocument en achtergronddocument u doen toekomen. Hierin zal het gevraagde commentaar verwerkt zijn in een definitieve layout.

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 11 mei 2016 11:24
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: gespoten purschuim
Bijlagen: Basisdocument 08042016.docx; achtergronddocument - 1104-1840.doc

Hi [REDACTED]

Bijgevoegd het protocol en het achtergrond document. Ik wijs erop dat de documenten vertrouwelijk zijn totdat partijen hebben gereageerd en commentaar is verwerkt en dat de documenten dus niet voortijdig verspreid dienen te worden. De projectgroep zal op basis van het commentaar een consensusbijeenkomst onder artsen organiseren om te bepalen welke punten worden verwerkt. Pas daarna zal definitieve, openbare publicatie door het VUMC plaatsvinden. Het vervolgtraject m.b.t. communicatie onder artsen, verzekeringen etc. is (nog) geen onderdeel van dit project, maar mocht je hiervoor tips of ideeën hebben dan hoor ik het graag. Ik zal die dan doorgeven aan de projectgroep.

Mocht je feitelijke onjuistheden tegenkomen, dan kun je die tot uiterlijk 24 mei aan mij toesturen. Ik zal deze dan samen met eventuele door ons geconstateerde onjuistheden opsturen aan de projectgroep. Ik heb I&M en SZW ook geïnformeerd over de ontwikkeling van dit protocol.

Groet,
[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 11 mei 2016 10:44
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: gespoten purschuim

Hoi [REDACTED]

Ik denk dat ik daar inderdaad voor aan de lat sta. Ik zie het protocol graag komen.

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 10 mei 2016 17:52
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: gespoten purschuim

Beste [REDACTED]

Zoals je wellicht weet ben ik de opvolger van [REDACTED] bij BZK.

Een van de dossiers die [REDACTED] aan mij heeft overgedragen is het PUR-dossier (gezondheidsklachten door gespoten PUR-schuim).

BZK verleent medewerking aan het opstellen van een diagnoseprotocol voor mensen die (menen) gezondheidsklachten te ervaren door gespoten purschuim.

Op dit moment hebben alle betrokken partijen (waaronder BZK) onder embargo het concept protocol ontvangen en krijgen zij de kans om feitelijke onjuistheden te duiden in dit protocol.

Graag wil ik VWS hierover informeren en jullie ook ter informatie het conceptprotocol sturen.

Ben jij de juiste contactpersoon bij VWS voor gezondheidseffecten van isolatiematerialen? Zo nee, kun je aangeven wie wel?

Alvast dank voor je reactie!

Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [:@minbzk.nl](mailto: @minbzk.nl)

vrijdagmiddag afwezig

Van: [REDACTED]@rivm.nl>
Verzonden: donderdag 12 mei 2016 15:31
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED] - DGMI [REDACTED]
Onderwerp: Pur protocol

Hoi [REDACTED]

Bijgaand vind je de reacties van [REDACTED] en [REDACTED] op het protocol.
Wat betreft je vraag over plaatsing op de RIVM pagina: zie opmerkingen [REDACTED]. Het zou dan gaan om een link op de
pagina http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Binnenmilieu/PUR_schuim.

Mocht je nog verdere vragen hebben dan kun je contact opnemen met [REDACTED]

Groeten, [REDACTED]

Hoi [REDACTED]

11.1

Groet, [REDACTED]

[REDACTED] ERT
Adviseur Gezondheid en Milieu
Centrum Veiligheid
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Hoi [REDACTED]

11.1

11.1

Adviseur Gezondheid en Milieu
Centrum Veiligheid
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)

Forwarded by [redacted] /RIVM/NL on 25-04-2016 14:54

From: [redacted]@minbzk.nl
To: [redacted]@DGMI [redacted]@minienm.nl [redacted]@rivm.nl
Date: 25-04-2016 12:57
Subject: Pur protocol

Hi [redacted] en [redacted]

In de bijlagen ontvangen jullie onder embargo het door VUMC op gestelde (pur) diagnose protocol en achtergrond document (en onderstaand ter info het begeleidend schrijven).

Deze documenten zijn tot de publicatiedatum (eind juni) vertrouwelijk. I.v.m. de gevoeligheid van het onderwerp verzoek ik jullie hier ook zodanig mee om te gaan en deze niet verder te verspreiden.

Ik stuur jullie de documenten toe omdat alle betrokken partijen (waaronder BZK) de kans krijgen om feitelijke onjuistheden in het rapport te duiden. Het is niet de bedoeling om over de strekking van het rapport in discussie te gaan. **Mochten jullie feitelijke onjuistheden tegenkomen dan kunnen jullie deze tot 20 mei aan mij doorgeven.** Ik zal deze dan samen met eventuele opmerkingen van BZK opsturen aan VUMC.

Mochten jullie nog vragen of opmerkingen/tips hebben dan hoor ik het graag,

Alvast dank en met vriendelijke groet,

Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M
@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig

begeleidend schrijven:

Geachte collegae en belanghebbenden,

Voorgelegd wordt aan u het basisdocument van het protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten waarbij een verband met de blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim gebruikt voor woningisolatie vermoed wordt.

Dit basisdocument werd ontwikkeld door de projectgroep volgens het onderzoeksvoorstel dat u bekend is. Het basisdocument bevat de flowcharts en toelichtingen van longdiagnostiek en huiddiagnostiek. Hierbij werden de diagnostische stappen bij gezondheidsklachten voor bewoners en werknemers separaat beschreven.

De flowcharts zijn gebaseerd op wetenschappelijk literatuuronderzoek. Deze werden aangevuld door de ervaringen en werkwijze zoals geïmplementeerd op de instituten waar de leden van de projectgroep werkzaam zijn, de werkwijze, ervaringen en adviezen van de geraadpleegde deskundigen en organisaties zoals genoemd in het onderzoeksvoorstel, de consensusbijeenkomst dd 05.02.16 over het conceptprotocol en het ontvangen commentaar naar aanleiding hiervan.

Wij vragen u het basisdocument en het achtergronddocument te controleren op fouten en onjuistheden en ons dit te laten weten. De strekking van beide rapporten komt voor rekening van de projectgroep.

Omdat ons is laten weten dat de evaluatie niet gereed zal kunnen zijn voor half mei 2016 verzoeken wij allen om met de protocollen strikt vertrouwelijk te willen omgaan en niet te delen met derden zonder uitdrukkelijke toestemming. Onder embargo sturen wij u bij deze het basisdocument.

Tussentijds zullen wij uw inbreng verwerken en met u bespreken als u dit op prijs stelt. Eind mei zal de projectgroep het definitieve basisdocument en achtergronddocument u doen toekomen. Hierin zal het gevraagde commentaar verwerkt zijn in een definitieve layout.

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die verband houdt met risico's verbonden aan het elektronisch verzenden van berichten.
This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are requested to inform the sender and delete the message. The State accepts no liability for damage of any kind resulting from the risks inherent in the electronic transmission of messages.

Proclaimer RIVM <http://www.rivm.nl/Proclaimer>

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: vrijdag 20 mei 2016 14:33
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: PUR subsidieaanvraag
Bijlagen: Subsidieaanvraagformulier mei 2016.pdf; Projectplan.pdf; Verdeling-concept JB 070915.pdf; verklaring de minimissteun.pdf; 16-01-06 KVK Uittreksel Stichting VUmc.pdf; Getekende volmacht [redacted].pdf; bankrekeningnummer.pdf

Beste [redacted]

Hierbij doe ik de documenten toekomen namens [redacted] en [redacted] m.b.t. de PUR subsidie.

Met vriendelijke groet,

[redacted]
VU medisch centrum
Financieel adviseur Overige Geldstromen
Divisiebureau I, Flexplek PK 5Z
De Boelelaan 1118, 1007 MB, Amsterdam

☎ [redacted]
✉ projectadministratie.div1@vumc.nl
✉ [redacted]@vumc.nl

(woensdagen niet aanwezig)

🌐 SAVE PAPER - THINK BEFORE YOU PRINT

Van: [redacted]@minbzk.nl]
Verzonden: vrijdag 20 mei 2016 10:06
Aan: [redacted]
Onderwerp: FW: subsidieformulier

Geachte mevrouw [redacted]
Zoals telefonisch besproken bijgevoegd het formulier zoals dat in april is verzonden.

[redacted]
Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [redacted]
[redacted]@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig

Van: [redacted]
Verzonden: donderdag 7 april 2016 9:33
Aan: [redacted]

CC: [REDACTED]
Onderwerp: FW: subsidieformulier

Geachte heer [REDACTED]

Het formulier dat reeds in december is gestuurd is nog steeds correct. Het enige dat i.v.m. de reorganisatie is aangepast is de naam van het directoraat-generaal (nu: Bestuur en Wonen) en 1 van de genoemde mailadressen waar de aanvraag naar toe kan worden gemaild. In het bijgevoegde formulier is dit aangepast. Zoals eerder gezegd graag aandacht voor de volgende zaken:

- Einddatum (publicatiedatum dus bv 15/20 mei 2016 o.i.d.)
- Of het project valt onder BTW -verplichtingen (of VUMC/AMC de subsidie zelf als omzet moeten opgeven waarover jullie BTW moeten betalen) en of de subsidie daarom incl./excl. BTW wordt gevraagd.
- Het document dient digitaal ingevuld te worden. Indien aanwezig, dient gebruik gemaakt te worden van de pull-down keuzeropties (bv datum etc.). Er mag niet geknipt worden in het document.
- Indien gewenst kan ik vragen of de financiële administratie van ons er een blik op werpt voordat het formulier door jullie bestuurder ondertekend wordt. (Het formulier dient dan wel volledig door jullie ingevuld te zijn, dit zal niet door onze administratie worden gedaan. Het betreft alleen een check voor de zekerheid).

Ik zie de aanvraag graag spoedig tegemoet,

Met vriendelijke groet,
[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 3 december 2015 8:28
Aan: [REDACTED]@amc.uva.nl
Onderwerp: subsidieformulier

Geachte heer [REDACTED]

Zoals deze week telefonisch besproken, bijgevoegd het subsidieformulier.

Het document dient digitaal ingevuld te worden. Indien aanwezig, dient gebruik gemaakt te worden van de pull-down keuzeropties (bv datum etc.). Er mag niet geknipt worden in het document.

Graag zien wij het ingevulde en getekende formulier tegemoet. De vorige subsidieaanvraag voor het evidence-based diagnostics zal uit de behandeling worden genomen bij ons.

Indien u nog vragen heeft, verneem ik dat graag.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Bereidingsmedewerker bouwkwiteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Wonen en Bouwen | Directie Bouwen

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [REDACTED]

[REDACTED]@mlnbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig

Dit bericht kan informatie bevatten die niet voor u is bestemd. Indien u niet de geadresseerde bent of dit bericht abusievelijk aan u is toegezonden, wordt u verzocht dat aan de afzender te melden en het bericht te verwijderen. De Staat aanvaardt geen aansprakelijkheid voor schade, van welke aard ook, die voortvloeit uit het gebruik van elektronische berichten.
This message may contain information that is not intended for you. If you are not the addressee or if this message was sent to you by mistake, you are



Subsidieaanvraagformulier

Subsidieregeling experimenten en kennisoverdracht wonen

Raadpleeg eerst de toelichting voordat u het formulier invult. De toelichting treft u als bijlage bij dit aanvraagformulier.

Inleiding

Lees de toelichting goed door voor u het aanvraagformulier invult. De toelichting ondersteunt u bij het zo juist en volledig mogelijk invullen van de subsidieaanvraag.

Een volledige aanvraag is ondertekend door de daartoe bevoegde statutair bestuurder en gaat vergezeld van alle gevraagde documenten.

Vul het formulier digitaal in, print het ingevulde formulier uit en plaats de benodigde handtekening. Stuur het ingescande formulier inclusief alle gevraagde bijlagen bij voorkeur per e-mail naar:

[redacted]@minbzk.nl en
[redacted]@minbzk.nl

U kunt de aanvraag ook per post verzenden naar:

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
Directoraat Generaal Wonen en Bouwen
Directie Bouwen
t.a.v.

Postbus 20011
2500 EA Den Haag

Subsidieaanvraag

1.1 Gegevens aanvrager

1.1.1 Gegevens organisatie

Organisatie Stichting VU medisch centrum

Rechtsvorm stichting

Kvk Inschrijfnummer 64156338

BTW-nummer NL855546670B01

Banknummer

G

Bezoekadres De Boelelaan 1117
1081HV Amsterdam

Postadres Postbus 7057
1007 MB Amsterdam

1.1.2 Contactpersoon

Contactpersoon

Functie Hoogleraar en projectleider

Telefoon 020 4440145

E-mailadres @vumc.nl

1.2 Beschrijving aanvraag

1.2.1 Doel

Geef een korte beschrijving van het doel van de te subsidiëren activiteit.

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

Het doel van het project is het zonder economische of juridische belangen opstellen van een medisch protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten bij bewoners of werknemers door het eventueel op locatie vrijkomen van isocyanaten en eventuele andere stoffen als gevolg van het aanbrengen van ter plaatse samengestelde PUR als gespoten isolatiemateriaal. Het gaat om een protocollaire beschrijving van een zoveel mogelijk evidence-based diagnostiek met een zo breed mogelijk draagvlak onder de betreffende medische specialismen.

Het protocol dient om eenduidige diagnostiek te hanteren om inzicht te krijgen in de mate van zekerheid waarmee de klachten te relateren zijn aan het aanbrengen van dit PUR-schuim. Deze diagnostiek moet bruikbaar zijn voor uniforme afhandeling van gezondheidsklachten en landelijke registratie.

1.2.2 Activiteiten

Geef een overzicht van de activiteiten inclusief een korte toelichting waarmee u uw doel wilt bereiken.

Om het genoemde doel te bereiken zal de projectgroep de volgende activiteiten ondernemen.

- Formeren projectgroep: zie hieronder bij participanten.
- Bestaande werkwijzen en richtlijnen verbijzonderen voor PUR-isolatie in woningen. 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
 - 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.
- 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 een 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. 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.

Bij het opstellen van het protocol zal de projectgroep rekening houden met het volgende.

- In het gehele diagnostische protocol staan het mogelijke nut en risico's voor patiënten centraal; die geldt ook voor elk testonderdeel afzonderlijk.
- Het is gericht op het scala van gezondheidsklachten van voorbijgaande aard tot en met blijvende, medische aandoeningen.
- De medische diagnostiek vindt stapsgewijs plaats om vast te stellen of sprake is van gezondheidsklachten, toegeschreven aan gespoten PUR-schuim.
- Per stap neemt de diagnostische zekerheid toe.
- Er wordt rekening gehouden met mogelijke andere oorzaken of bijkomende factoren zoals aanleg (bijvoorbeeld voor astma), lifestyle (bijvoorbeeld roken), hobbymatige blootstelling, enz.
- Het diagnostische protocol is primair gericht op medisch gebruik. Bij het formuleren is er aandacht voor de verwoording van de mate van causaliteit.
- Het gaat om 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, in verschillende zekerheidsniveaus.
- 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.
- In het kader van de klankbordgroep 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:

- ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc (ADC; "hoofdaannemer"), hoofd [REDACTED], afdeling dermato-allergologie en arbeidsdermatologie.
- Polikliniek Mens en Arbeid (PMA) van het NCvB AMC ("onderaannemer")
 - Arbeidsdermato-allergologie: [REDACTED] klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
 - Arbeidspulmonologie [REDACTED] klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist

- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer"),
[redacted] milieupart, in samenwerking met andere GGD's.

1.2.3 Kosten en looptijd

Wat zijn de totale kosten van uw project?	€ 75.000
Welk bedrag wilt u gesubsidieerd hebben?	€ 37.500
Welk is de looptijd van de gesubsidieerde activiteiten	15-9-2015 1-7-2016
Indien mogelijk, wilt u een voorschot?	Nee
Hoe wilt u het voorschot uitgekeerd krijgen?	Maak uw keuze.

1.3 Ondertekening

Dit formulier dient namens uw organisatie rechtsgeldig te worden ondertekend door een hiertoe bevoegd statutair bestuurder.

Datum	Plaats
19-05-2016	Amsterdam

Handtekening

[redacted]
[redacted]
Manager bedrijfsvoering
Divisie I

Bij deze aanvraag dient u minimaal de volgende bijlagen mee te sturen:

1. Beleidsplan, Projectplan of activiteitenplan van de te subsidiëren activiteiten;
2. Begroting van de activiteiten, minimaal onderverdeeld in personele en materiële kosten per activiteit en voorzien van een dekkingsvoorstel van die kosten;
3. Verklaring de-minimissteun (of een toelichting waarom deze niet van toepassing is voor de subsidieaanvrager);
4. Bewijsstuk waaruit de bevoegdheid blijkt van de ondertekenaar van de subsidieaanvraag;
5. Bewijsstuk waaruit blijkt wie de eigenaar is van het bankrekeningnummer.

Het geheel, bestaande uit de aanvraag en bijlagen, dient u te voorzien van een ondertekend en gedateerd begeleidend schrijven waarin u eventueel aanvullende informatie, bijvoorbeeld ten behoeve van de besluitvorming over uw aanvraag, kunt vermelden.

Toelichting

Aan te leveren informatie

Alleen volledig ingevulde aanvraagformulieren worden in behandeling genomen. Een volledige aanvraag heeft betrekking op één project, is volledig ingevuld en gaat vergezeld van alle gevraagde bijlagen en bescheiden.

1.1.1. Contactgegevens

Bij deze vraag vult u de gegevens van uw organisatie in. Indien het bezoekadres gelijk is aan het postadres hoeft u het postadres niet in te vullen.

1.1.2. Contactpersoon

U dient de voorletters en de volledige uitgeschreven tussenvoegsels en achternaam van de contactpersoon in te vullen (dus niet "v.d."), zodat het secretariaat de correspondentie op de juiste wijze kan adresseren.

1.2.1. Doel

Hier geeft u kort aan wat u bereikt wilt hebben als het project is afgerond. U kunt hier ook eventuele producten benoemen die het project zal opleveren (bijvoorbeeld: een methodiebeschrijving of een samenwerkingsovereenkomst).

Geef een reële opgave van wat u wilt bereiken. Het al dan niet realistisch zijn van de doelstelling weegt me bij de beoordeling van de aanvraag.

1.2.2. Activiteiten

Benoem eerst de geplande projectactiviteiten. Geef eenduidig en concreet te nemen acties weer per activiteit. U dient tevens aan te geven welke resultaten en effecten de omschreven activiteiten opleveren. U vult bij iedere activiteit in welke resultaten en effecten de activiteit oplevert voor de doelstelling van het project.

U dient de resultaten en effecten "output en outcome gericht" te formuleren. Als output wilt u bijvoorbeeld bij activiteit 1 een congres of bijeenkomst organiseren. Resultaten en effecten kunnen in dit verband zijn dat u 600 uitnodigingen verstuurt, 80 bezoekers hoopt te ontvangen en 20 deelnemers hoopt te werven voor uw project.

1.2.3. Kosten en looptijd

Kosten

Vul zowel de totale kosten van het project in als het deel van de kosten dat u gesubsidieerd wilt hebben. Het gevraagde gesubsidieerde bedrag wordt in relatie tot het doel dat u ermee wilt bereiken en de activiteiten die u wilt ontplooiën, meegewogen in de beoordeling.

Looptijd

Geef hier de totale looptijd van het project weer. Deze gegevens hebben wij nodig voor de planning van de verantwoording en afwikkeling in geval van verstrekking van de subsidie.

Bevoorschotting

Geef aan of u aanspraak wilt maken op een voorschot en in hoeveel termijnen u het voorschot uitgekeerd wilt krijgen. Het is ter beoordeling aan het ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties of zij akkoord gaat met uw voorstel.

1.3. Ondertekening

Dit formulier dient namens uw organisatie rechtsgeldig te worden ondertekend door een hiertoe bevoegd statutair bestuurder. Bij behandeling van uw aanvraag controleren wij of de bestuurder staat geregistreerd in het KvK-register. Indien de bestuurder niet in het KvK is opgenomen, wordt de aanvraag niet in behandeling genomen. Indien er sprake was van een wisseling van bestuurder, dient een KvK-uittreksel mee te worden gezonden.

Behandeltermijnen

Behandelen aanvraag

Voor de behandeling van een subsidieaanvraag hanteren wij de wettelijke termijn van maximaal 13 weken. In uitzonderingsgevallen geldt een termijn van 22 weken. Deze termijn geldt voor subsidieaanvragen waarbij sprake is van EU-cofinanciering of bij aanvragen waarvoor een beoordelingscommissie moet worden ingesteld. U ontvangt binnen 2 weken na ontvangst van uw aanvraag een ontvangstbevestiging waarin de behandeltermijn staat vermeld.

Ontbrekende Informatie

Wanneer wij constateren dat de door u ingeleverde aanvraag onvolledig is, ontvangt u binnen 2 weken na ontvangst een verzoek om de ontbrekende informatie aan te vullen. U heeft dan 2 weken om de informatie aan te leveren.

Uw aanvraag wordt niet in behandeling genomen wanneer u, na eerder verzoek om aanvullende informatie, alsnog niet binnen de termijn van 2 weken de ontbrekende informatie heeft aangeleverd. U wordt hiervan schriftelijk op de hoogte gebracht.

Projectvoorstel:

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

- 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.

Realisatievoorstel:

- Formeren projectgroep: zie hieronder bij participanten.
- Bestaande werkwijzen en richtlijnen verbijzonderen voor PUR-isolatie in woningen.
- 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
 - 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.
- 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 bijlage 3). 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:

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

Tijdspad:

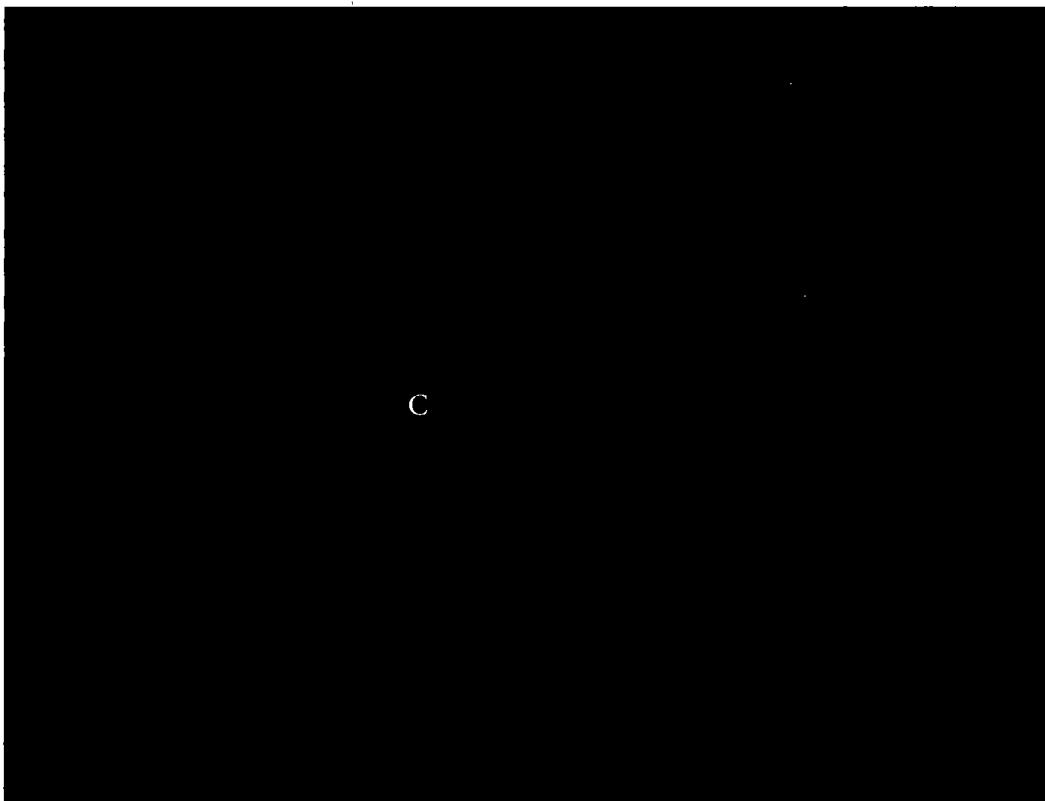
- Voorgesteld wordt na accordering te starten per 15.09.15 met beoogd opleverdatum 01.07.16

07.09.15

PUR financien

Concept

- Doorlooptijd project
periode 6 maanden
15.09.15 – 15.03.16
- Zie Subsidieaanvraag punt 1.2.3
 - Totale kosten: 75.000 excl BTW
 - 90.750 incl BTW



Verklaring de-minimissteun

Verklaring in het kader van het verlenen van de-minimis steunbedragen als bedoeld in de de-minimis verordening (PbEU 2006, L 379)..

Verklaring

Hierbij verklaart ondergetekende, dat aan de hierna genoemde onderneming, evenals aan het eventuele gehele moederconcern, waartoe de onderneming behoort,

☒ **geen de-minimissteun is verleend.**

Over de periode van het huidige belastingjaar en de twee voorgaande belastingjaren heeft uw onderneming niet eerder de-minimissteun ontvangen.

☐ **wel de-minimissteun is verleend maar voor andere kosten dan die waarvoor u nu steun vraagt.**

Over de periode van het huidige belastingjaar en de twee voorgaande belastingjaren heeft uw onderneming eerder de-minimissteun ontvangen voor andere kosten tot een totaal bedrag van €Indien deze optie op u van toepassing is dient u een kopie waaruit het verlenen van de steun blijkt mee te sturen.

☐ **wel de-minimissteun is verleend voor dezelfde kosten als die waarvoor u nu steun vraagt.**

Over de periode van het huidige belastingjaar en de twee voorgaande belastingjaren heeft uw onderneming eerder de-minimissteun ontvangen voor dezelfde kosten tot een totaal bedrag van €Indien deze optie op u van toepassing is dient u een kopie mee te sturen, waaruit het verlenen van de steun blijkt.


☐ **eerder andere steun is verleend voor dezelfde kosten als die waarvoor u nu steun vraagt.**

Voor dezelfde in aanmerking komende kosten is reeds staatssteun verleend tot een totaal bedrag van €Deze staatssteun is verleend op grond van een vrijstellingsverordening, kaderregeling, beschikking, of besluit van de Europese Commissie opIndien deze optie op u van toepassing is, dient u een kopie mee te sturen, waaruit het verlenen van de steun blijkt.

Aldus volledig en naar waarheid ingevuld door:

Stichting VUmc

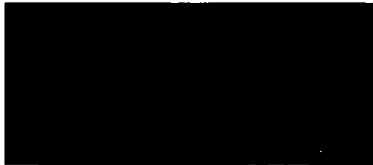
64156338

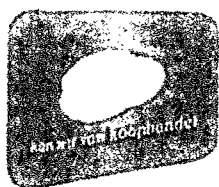
 (Coördinator beheersing overige geldstromen)

De Boelelaan 1117

1081 HV Amsterdam

Datum: 18-5-2016





57
Uittreksel Handelsregister Kamer
van Koophandel

KvK-nummer 64156338

Pagina 1 (van 3)

Rechtspersoon

RSIN

Rechtsvorm

Statutaire naam

Statutaire zetel

Bezoekadres

Telefoonnummer

Eerste inschrijving handelsregister

Datum akte van oprichting

Datum oprichting

Activiteiten

855546670

Stichting

Stichting VUmc

gemeente Amsterdam

De Boelelaan 1117, 1081HV Amsterdam

0204444444

05-01-2016

31-12-2015

01-01-2016

SBI-code: 86101 - Universitair medische centra

Het verzorgen van hoger onderwijs op het gebied van geneeskunde, research en verpleegkunde, het verrichten van wetenschappelijk onderzoek en het verlenen van patiëntenzorg in betrokkenheid op en ten dienste van de samenleving en het daarbij bevorderen van de informatievoorziening over en bezinning op de relatie tussen hoger onderwijs, wetenschappelijk onderzoek en patiëntenzorg enerzijds en levensbeschouwing, cultuur en samenleving anderzijds.

Op 31-12-2015 splitsingsakte afsplitsing verleden.

Splitsende rechtspersoon:

• Stichting VU (KvK-nr. 53815211)

Verkrijgende rechtspersoon:

• Stichting VUmc (KvK-nr. 64156338)

Onderneming

Handelsnamen

Startdatum onderneming

Activiteiten

VU medisch centrum

Stichting VUmc

13-08-2015

SBI-code: 86101 - Universitair medische centra

SBI-code: 8542 - Universitair hoger onderwijs

SBI-code: 7220 - Speur- en ontwikkelingswerk op het gebied van de maatschappij- en geesteswetenschappen

5962

Werkzame personen

Vestiging

Vestigingsnummer

Handelsnamen

Bezoekadres

Telefoonnummer

Internetadres

E-mailadres

Datum vestiging

Deze stichting drijft de vestiging

000033006709

Stichting VUmc

VU medisch centrum

De Boelelaan 1117, 1081HV Amsterdam

0204444444

www.vumc.nl

communicatie@vumc.nl

13-08-2015

01-01-2016 (datum registratie: 05-01-2016)

Waarschuwing
KvK

Een gewaarmerkt uittreksel is een officieel bewijs van inschrijving in het Handelsregister. Een papieren gewaarmerkt uittreksel is ondertekend, voorzien van een microtekst en uv-logo gedrukt op 'optisch dood' papier.



Uittreksel Handelsregister Kamer van Koophandel

KvK-nummer 64156338

Pagina 2 (van 3)

sinds

Activiteiten

SBI-code: 86101 - Universitair medische centra

SBI-code: 8542 - Universitair hoger onderwijs

SBI-code: 7220 - Speur- en ontwikkelingswerk op het gebied van de maatschappij- en geesteswetenschappen

Het verzorgen van hoger onderwijs op het gebied van geneeskunde, research en verpleegkunde, het verrichten van wetenschappelijk onderzoek en het verlenen van patiëntenzorg in betrokkenheid op en ten dienste van de samenleving en het daarbij bevorderen van de informatievoorziening over en bezinning op de relatie tussen hoger onderwijs, wetenschappelijk onderzoek en patiëntenzorg enerzijds en levensbeschouwing, cultuur en samenleving anderzijds.

5962

Werkzame personen

Waarsch
KvK

Een gewaarmerkt uittreksel is een officieel bewijs van inschrijving in het Handelsregister. Een papieren gewaarmerkt uittreksel is ondertekend, voorzien van een microtekst en uv-logo gedrukt op 'optisch dood' papier.

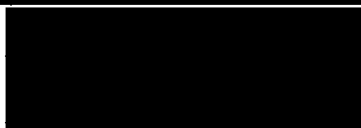
2016-01-08 13:30:26



Uittreksel Handelsregister Kamer van Koophandel

KvK-nummer 64156338

Pagina 3 (van 3)



Raad van Bestuur

Volmacht VU medisch centrum**De ondergetekende(n)**

Stichting VU-VUmc, een stichting, statutair gevestigd te Amsterdam, met adres: 1081 HV Amsterdam, De Boelelaan 1105, ingeschreven in het handelsregister van de Kamer van Koophandel onder dossiernummer: 53815211, hierna te noemen: de "Volmachtgever";

verleent hierbij volmacht aan:

Naam gevolmachtigde	:	[REDACTED]
Geboortedatum	:	[REDACTED]
Geboorteplaats	:	[REDACTED]
Functie	:	Manager bedrijfsvoering

Om namens de Volmachtgever rechtshandelingen aan te gaan en de Volmachtgever contractueel te binden met betrekking tot rechtshandelingen in het kader van het VU medisch centrum voor maximaal € 250.000 per overeenkomst/rechtshandeling, met uitzondering van de rechtshandelingen die zijn voorbehouden aan de Raad van Bestuur (waarbij de gevolmachtigde de van tijd tot tijd geldende volmachtregeling VU medisch centrum in acht moet nemen).

Verleend te Amsterdam d.d. 17 november 2014.

Stichting VU-VUmc

Door: [REDACTED]
Titel: bestuurder

59

db-direct internet / Rekeninggegevens

Rekeningafschrift dagelijks

Deutsche Bank 

Rekeningnaam: NL07DEUT05493100
Rekeningnummer: 0549310002
IBAN: NL07DEUT0549310002
muntsoort: EUR

Bedrijfsnaam: Stichting VU-VUmc
Bankfiliaal: Deutsche Bank AG (Former NV)
Datum afschrift: 17.05.2018
Nr. Afschrift: 95

Boekdatum Transactiedetails
Valutadatum

Bedrag
Lopend saldo

Van: [redacted]
 Verzonden: donderdag 26 mei 2016 17:43
 Aan: [redacted]@amc.uva.nl; [redacted]
 Onderwerp: reactie Pur-protocol

Geachte heren,

Bijgevoegd mijn reactie op het opgestuurde protocol en achtergrond document:

- De inhoud van het medisch protocol kan ik als bouwkundige niet beoordelen en zal ik moeten afleiden uit een breed draagvlak onder medici. Is het voornemen nog steeds om de opgestuurde opmerkingen onder een brede(re) groep medici nogmaals te bespreken tijdens een soort tweede consensus-bijeenkomst?
- Wellicht is het wenselijk om in het achtergrond document iets meer informatie op te nemen, of en zo ja in hoeverre het protocol afwijkt van de aanpak in Duitsland en België. Deze landen worden aangehaald bij de geraadpleegde experts en bij specifieke test worden overeenkomsten cq standpunten benoemd en in het protocol wordt op enkele plekken gezegd dat eea is gebaseerd op vigerende, (inter)nationale richtlijnen. Voor draagvlak en discussie lijkt het me goed om te weten of het protocol/aanpak grotendeels gelijk is of waar grote verschillen zitten met de aanpak in Duitsland en/of België.

Daarnaast nog de vraag of aan de overige partijen is medegedeeld dat publicatie is voorzien voor eind juni ipv eind mei? Anders komen er wellicht vragen.

11.1

Met vriendelijke groet,

Van: [redacted]@vumc.nl

Verzonden: vrijdag 8 april 2016 20:31

Aan: [redacted]@uz.kuleuven.ac.be; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.nl;

[redacted]h@gmail.com; [redacted]@environmentalmedicine.nl;

Onderwerp: basisdocument voor diagnostiek van gezondheidsklachten door isocyanaten en PUR schuim

Dit basisdocument werd ontwikkeld door de projectgroep volgens het onderzoeksvoorstel dat u bekend is. Het basisdocument bevat de flowcharts en toelichtingen van longdiagnostiek en huiddiagnostiek. Hierbij werden de diagnostische stappen bij gezondheidsklachten voor bewoners en werknemers separaat beschreven.

Omdat ons is laten weten dat de evaluatie niet gereed zal kunnen zijn voor half mei 2016 verzoeken wij allen om met de protocollen strikt vertrouwelijk te willen omgaan en niet te delen met derden zonder uitdrukkelijke toestemming. Onder embargo sturen wij u bij deze het basisdocument. Tussentijds zullen wij uw inbreng verwerken en met u bespreken als u dit op prijs stelt. Eind mei zal de projectgroep het definitieve basisdocument en achtergronddocument u doen toekomen. Hierin zal het gevraagde commentaar verwerkt zijn in een definitieve layout.

112 [REDACTED]@yumc.nl

Van: [redacted]@vumc.nl
Verzonden: vrijdag 3 juni 2016 17:43
Aan: [redacted]@amc.nl; [redacted]@ggd.groningen.nl;
[redacted]@planet.nl; [redacted]@gmail.com;
[redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@environmentalmedicine.nl;
[redacted]@rijnstate.nl; [redacted]@med.kuleuven.be; [redacted]@uzleuven.be;
[redacted]@umcg.nl; [redacted]@olvg.nl; [redacted]@nkal.nl;
[redacted]@nkal.nl; [redacted]@radboutumc.nl; [redacted]@epib.umcn.nl;
[redacted]@mst.nl; [redacted]@planet.nl;
[redacted]@vggm.nl; [redacted]@ggdkennemerland.nl;
info@meldpuntpurslachtoffers.nl
[redacted]@amc.nl; [redacted]

CC:
Onderwerp: Commentaar van deskundigen en belangenvertegenwoordigers en tweede consensusbijeenkomst
Bijlagen: 2016 05 31 - Reactie conceptprotocol KPF Projectgroep Rustemeyer.pdf; achtergronddocument 18 april 2016 opmerkingen MeldpuntPURslachtoffers definitief.docx; meldpunt PUR slachtoffers-reactie.docx; Min-PR aan JB en TR 260516.doc; RE_ commentaar GGD en Min Biza op protocollen.pdf; PUR basisdocument 08042016comm ML RvdW.doc; Woningisolatie met PUR moet in de ban-MC 2013.doc; achtergronddocument - 1104-1840.doc; Basisdocument 08042016.doc; RE conceptprotocol PUR schuim-isocyanaten - consensusbijeenkomst vrijdag 5 februari as.msg; Structuur van het rapport bij het PUR protocol TP 04022016.doc; protocol 020216 aanv RH.docx; RE conceptprotocol Pur-GertvdL 050216.msg

Urgentie: Hoog

03.07.16

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

Commentaar van deskundigen en belangenvertegenwoordigers en tweede consensusbijeenkomst

Geachte expert en belanghebbende,

op 31.05.16, ontving de projectgroep het laatste commentaar op de basis- en achtergronddocumenten van 08.04.16. De projectgroep zal dit commentaar verwerken in haar definitieve documenten. Tegelijkertijd realiseert de projectgroep zich ook dat de experts en belangenvertegenwoordigers niet op de hoogte zijn van elkaars commentaar en met name niet van ECEMED, het Meldpunt PUR slachtoffers en het Kennisplatform Gespoten PUR. Deze waren immers afwezig op de consensusbijeenkomst van 5 februari jl.

In overleg met Ministerie van Binnenlandse Zaken doen wij u dan ook de volgende voorstellen:

- Wil reageren op het commentaar dat "anderen" gaven op het consensusrapport van 05.02.16 en de basis- en achtergronddocumenten van 08.04.16. Omdat niet verondersteld mag worden dat eenieder deze paraat heeft zullen deze documenten u opnieuw worden toegezonden.
- Wil ons aangeven of u bereid bent te participeren in de tweede, afrondende consensusbijeenkomst in juni en welke dag u het best zou uitkomen:

- o Donderdag 16 juni VUmc, vanaf 12 uur
- o Maandag 20 juni VUmc, vanaf 17 uur
- o Dinsdag 21 juni VUmc, vanaf 14 uur
- o Donderdag 23 juni VUmc, vanaf 17 uur
- Anders dan bij de eerste consensusbijeenkomst op 5 februari jl willen wij niet alleen de experts uitnodigen maar ook vertegenwoordigers van het Ministerie, , het Meldpunt PUR slachtoffers en het Kennisplatform Gespoten PUR
 - o In de rol van toehoorder
- Onderwerp op deze consensusbijeenkomst zal ook "communicatie naar extern" zijn.
- Mocht uiteindelijk te weinig draagvlak bestaan voor een tweede consensusbijeenkomst dan zouden wij het toch zeer op prijs stellen uw commentaar te mogen vernemen op elkaars visies. Wij zullen dat dan verwerken in de einddocumenten

Het commentaar van allen op de genoemde documenten zal u op zeer korte termijn worden toegezonden.

Tijdschema:

- Uitnodiging 3 juni
- Besluitvorming van doorgang van tweede consensusbijeenkomst 10 juni
- Geplande tweede consensusbijeenkomst tussen 16-23 juni
- Verzending definitieve documenten en afronding project 29 juni 2016

Mocht u telefonisch overleg willen plegen met een van de leden van de projectgroep over het bovenstaande dan bent u bij deze uitgenodigd. Contactpersoon namens de projectgroep [REDACTED]
Met vriendelijke groeten en bij voorbaat dank,

[REDACTED] dermato-allergoloog, ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam, voorzitter
[REDACTED], klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam
[REDACTED] milieuarzt GGD Groningen

Kennisplatform Gespoten PURschuim

Projectgroep Rustemeyer c.s.

t.a.v. de heer [REDACTED]

p/a De Boelelaan 1118 (eerste verdieping)

1081 HZ Amsterdam

E-mail: [REDACTED]@amc.uva.nl

Amsterdam, 31 mei 2016

Betreft: Reactie Kennisplatform Gespoten PURschuim op *Evidence-based* conceptprotocol
Projectgroep Rustemeyer c.s.

Geachte heer [REDACTED]

Met deze brief reageert het Kennisplatform Gespoten PURschuim (hierna: het "Kennisplatform") op de conceptversie van het 'Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers' dat op 8 april jl. – het basisdocument – en 11 april jl. – het achtergronddocument en bijlagen – ter becommentariëring aan verschillende belanghebbenden is voorgelegd.

1. Algemeen commentaar op het Basisdocument en het Achtergronddocument

- 1.1. Het Kennisplatform merkt in de eerste plaats op dat het voorliggende conceptprotocol aanmerkelijk vollediger en duidelijker is dan het in februari 2016 gepresenteerde conceptprotocol. In het algemeen kan het Kennisplatform zich vinden in het voorgestelde *evidence-based* protocol voor diagnostiek van eventuele gezondheidsklachten. Het protocol is helder van karakter, duidelijk van structuur en voorziet in ruime mate, mede door de samenhang met het achtergronddocument, in de informatiebehoefte.
- 1.2. Het Kennisplatform merkt in zijn algemeenheid op dat het *evidence-based* protocol idealiter wordt gesplitst in twee separate protocollen, te weten een protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten bij werknemers en een protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten bij bewoners. Hiervoor bestaan, zo meent het Kennisplatform, in ieder geval de volgende redenen:
 - (i) Gezondheidsklachten die werknemers relateren aan mogelijke blootstelling aan diisocyanaten als gevolg van het aanbrengen van gespoten PURschuim moeten worden beoordeeld als **arbeidsgerelateerde gezondheidsklachten**

(beroepsziekten). Voor de beoordeling en vaststelling van beroepsziekten bestaan verschillende nationale en internationale richtlijnen en handreikingen. Enkele daarvan, zoals het Zes-stappenplan voor de bepaling van beroepsziekten van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB), zijn door de projectgroep ook betrokken bij de vaststelling van het protocol. In een protocol voor diagnostiek van dergelijke werkgerelateerde gezondheidsklachten zal daarom ook expliciet moeten worden ingegaan op de verhouding tussen het voorliggende protocol voor diagnostiek van deze klachten en de reeds bestaande richtlijnen en handreikingen. In Duitsland bestaat een stappenplan voor het diagnosticeren van vergelijkbare gezondheidsklachten bij werknemers.¹ Is het onderhavige, voorliggende conceptprotocol in lijn met dit stappenplan en met wellicht elders gehanteerde methoden voor diagnostiek?

- (ii) Voor gezondheidsklachten van bewoners geldt het voorgaande niet. Voor het diagnosticeren van de herkomst van gezondheidsklachten van bewoners die zij in verband brengen met woningsisolatie is in elk geval vereist dat de woonsituatie goed wordt doorgemeten, waarbij onder andere de ventilatie in de woonsituatie wordt onderzocht en in kaart wordt gebracht. Dit onderzoek dient zich te richten op het binnenklimaat van de woning als geheel en ook op andere stoffen die in de woning mogelijk aanwezig zijn en die een rol kunnen spelen bij het optreden van de klachten. Er kan immers sprake zijn van diverse al dan niet samenlopende oorzaken die aan de gezondheidsklachten ten grondslag liggen. Hier moet zorgvuldig onderzoek naar worden gedaan voordat een diagnose kan worden gesteld.² De gegevens uit die onderzoeken zouden de diagnosticerend arts ter beschikking moeten staan voordat hij zijn onderzoek van breed naar smal start en waarbij hij het stappenplan moet invullen op basis van betrouwbare data. Het beoordelen van de klachten van werknemers verschilt daarmee wezenlijk van de beoordeling van klachten van bewoners. Het achtergrondonderzoek, de kaders (drempelwaarden e.d.) en de gegevens die beschikbaar moeten zijn om de klachten te testen van enerzijds een mogelijk aan isocyaan blootgestelde werknemer en anderzijds een mogelijk aan isocyaan blootgestelde bewoner, zijn onvergelijkbaar.

¹ Stappenplan opgesteld door de Bundesärztekammer, de Kassenärztliche Bundesvereinigung ("KBV") en de Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ("AWMF"). Volledigheidshalve merkt het Kennisplatform hierbij nogmaals op dat dit stappenplan – alsmede andere beschikbare stappenplannen of handreikingen voor diagnosticeren – enkel van toepassing zijn op arbeidsgerelateerde gezondheidsklachten.

² Het is van belang dat voornoemd onderzoek deugdelijk en precies wordt verricht. Dergelijk onderzoek zou verricht kunnen worden door bedrijven als Shield-Group of Eurofins. Het Kennisplatform is uiteraard bereid om de projectgroep nader te informeren en te adviseren over de vereisten die aan de inrichting van dergelijk onderzoek gesteld moeten worden.

- (iii) In lijn met de opmerking dat sprake is van **verschillende situaties en verschillende kaders** waarin klachten beoordeeld moeten worden, geldt dat de mogelijke blootstellingsscenario's voor bewoners en werknemers zeer verschillend zijn. De kans dat – en de mate waarin – enerzijds bewoners en anderzijds werknemers tijdens hun werkzaamheden worden blootgesteld aan isocyanaten, is zeer verschillend. Ook de mogelijke gevolgen van eventuele blootstelling aan isocyanaten zijn zeer verschillend, bijvoorbeeld omdat voor bewoners en werknemers verschillende voorzorgsmaatregelen zijn getroffen om het risico op blootstelling te verminderen tot een voldoende aanvaardbaar niveau. Dit aanvaardbaar niveau is ook anders voor werknemers dan voor bewoners.
- (iv) Het Kennisplatform meent dat het protocol aan **duidelijkheid en overzichtelijkheid** wint als een splitsing wordt aangebracht in een protocol voor diagnostiek van klachten van werknemers en een protocol voor diagnostiek van klachten van bewoners. Een dergelijke splitsing is ook voor de praktijk nuttig, omdat het protocol hiermee wordt toegespitst op de concrete situaties.

- 1.3. Een tweede opmerking van algemene aard betreft het gebruik van de aanduiding gespoten PURschuim in het voorliggende conceptprotocol. Het protocol is opgesteld voor gespoten PURschuim gebaseerd op MDI. In het achtergronddocument wordt echter herhaaldelijk gerefereerd aan TDI en HDI (o.a. par. 4.2; pagina 22 tot 32 van het achtergronddocument). Deze grondstoffen worden niet gebruikt in gespoten PURschuim en deze referenties missen derhalve relevantie in het onderhavige protocol. Ook de referentie aan MIC (Methyl Isocyanaat) en de verwijzing naar de Bhopalramp (o.a. op p. 24 en 33 van het achtergronddocument) is onjuist, omdat deze grondstof in het geheel niet gebruikt wordt bij de productie van MDI-producten. Deze passages zijn dan ook niet relevant en derhalve als achtergrondinformatie misleidend. Het Kennisplatform ziet graag dat de projectgroep de bewuste passages schrapt.
- 1.4. Het protocol richt zich primair op blootstelling aan **isocyanaten** en de potentiële gevolgen daarvan. Het protocol dient er ook toe om de gevolgen te diagnosticeren van eventuele blootstelling aan isocyanaten tijdens het aanbrengen van gespoten PURschuim (en niet de gevolgen van blootstelling aan PURschuim). Het is zuiverder om alleen te refereren aan gevolgen van blootstelling aan isocyanaten. Het Kennisplatform kan zich erin vinden dat in het protocol primair de aandacht wordt gericht op blootstelling aan isocyanaten en de potentiële gevolgen daarvan. Voor de duidelijkheid en volledigheid is het vervolgens natuurlijk wel wenselijk om in het achtergronddocument kort in te gaan op de andere bestanddelen van PURschuim, net als op andere stoffen en het binnenklimaat in de

woning dat een rol kan spelen bij het optreden van de klachten en bovendien kan zijn veranderd na isolatie.³

2. Puntsgewijs commentaar op het basisdocument

2.1. Pagina 1: op dit moment ontbreekt een inleiding en een inhoudsopgave bij het basisdocument. Het is daardoor voor de praktijk onvoldoende duidelijk dat de projectgroep een duidelijke onderverdeling heeft aangebracht tussen diagnostiek voor longklachten, diagnostiek voor huidklachten en een meer algemene diagnostiek voor gezondheidsklachten. Met behulp van een inhoudsopgave en (korte) inleiding kan ook worden benadrukt dat onderscheid wordt gemaakt tussen de vragenlijst voor bewoners en een vragenlijst voor werknemers. Tot slot kan in een inleiding een leeswijzer worden opgenomen. Op dit moment is onduidelijk hoe het *evidence-based* protocol gelezen moet worden en hoe het basisdocument zich verhoudt tot het achtergronddocument.

2.2. Pagina 2: de projectgroep stelt op deze pagina dat de relatie met werk- en woonomgevingsfactoren wordt bepaald met behulp van het actuele Zes-stappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van het NCvB en de bestaande Registratie Richtlijn Werkgerelateerd Astma van het NCvB (hierna: de "NCvB-richtlijn"). Deze overweging leidt tot de volgende vragen en bedenkingen:

- (i) Niet duidelijk is hoe de projectgroep het Zes-stappenplan en deze NCvB-richtlijn – allebei opgesteld met het oog op beoordeling van beroepsziekten – waardeert voor gevallen waarin bewoners niet-arbeidsgerelateerde gezondheidsklachten ervaren. Het Zes-stappenplan en de NCvB-richtlijn zijn immers enkel met het oog op beroepsziekten opgesteld en kunnen, zo meent het Kennisplatform, dus niet een-op-een worden toegepast.
- (ii) Niet duidelijk is hoe de projectgroep omgaat met een eventuele discrepantie tussen enerzijds de door haar opgestelde diagnostiek (de flowchart) en anderzijds het Zes-stappenplan en de NCvB-richtlijn. Het Kennisplatform meent dat het Zes-stappenplan in het algemeen niet het meest geschikte instrument is om gezondheidsschade vast te stellen; het is meer een middel om de waarschijnlijkheid van een beroepsgerelateerde aandoening bij werknemers vast te stellen. Prevaleert de flowchart in deze gevallen boven de NCvB-richtlijn en het Zes-stappenplan?
- (iii) Niet duidelijk is hoe de projectgroep voor arbeidsgerelateerde gezondheidsklachten omgaat met een eventuele discrepantie tussen enerzijds het Zes-stappenplan en anderzijds de NCvB-richtlijn. Op pagina 4 van het

³ Bij wijze van voorbeeld: door het omwoelen van de grond onder de kruipruimte kunnen grondgassen vrijkomen die geur en gezondheidsklachten kunnen geven.

Basisdocument wordt gesteld: *"Het heeft de voorkeur gebruik te maken van het Zes-stappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten voor het vaststellen of een ziekte werk- of (woon)omgevingsgerelateerd is"*. Kan hieruit de conclusie worden getrokken dat het Zes-stappenplan prevaleert boven de NCvB-richtlijn?

- (iv) Het Kennisplatform merkt tot slot op dat alleen het Zes-stappenplan – en niet de NCvB-richtlijn – als separate bijlage bij het achtergronddocument is gevoegd.

- 2.3. Pagina 3: achtereenvolgens schetst de projectgroep tien algemene kenmerken voor een acute EEA [Extrinsic Allergic Alveolitis] door beroepsmatige blootstelling en zeven kenmerken voor een subacute en chronische EEA door beroepsmatige blootstelling. Niet duidelijk is of hier sprake is van tien respectievelijk zeven cumulatieve criteria om tot acute respectievelijk subacute EEA te concluderen, of dat de vaststelling van een of enkele van deze criteria hiervoor volstaat. In dat laatste geval is niet duidelijk aan hoeveel en aan welke kenmerken dan moet zijn voldaan. De onderlinge verhouding tussen deze criteria is ook niet duidelijk. Evenmin is duidelijk of de onderzoekers de eventueel beschikbare informatie over een eventuele blootstelling bij hun onderzoek moeten betrekken, of dat zij het onderzoek zullen verrichten zonder vooraf kennis te nemen van deze eventueel beschikbare informatie.
- 2.4. Pagina 3: op dit punt stelt de projectgroep: *"NB: Bij verdenking EAA door blootstelling aan isocyanaten is een provocatietest niet zinvol"*. Kan de projectgroep toelichten waarom zij meent dat een provocatietest in die gevallen niet zinvol is?
- 2.5. Pagina 3: bij de een na laatste bullet op deze pagina overweegt de projectgroep ten aanzien van de diagnose Extrinsic Allergic Alveolitis: *"Alleen een hele hoge blootstelling aan isocyanaten kan een EAA veroorzaken"*. Onvoldoende duidelijk, en voor de praktijk van wezenlijk belang, is bij welke mate van blootstelling aan isocyanaten volgens de projectgroep van een *"hele hoge blootstelling"* sprake is. De vraag is: wanneer is daarvan volgens de onderzoeksgroep sprake?
- 2.6. Pagina 5: op dit punt stelt de projectgroep: *"Als uiterste stap in de diagnostiek, wanneer de grootst mogelijke duidelijkheid verkregen dient te worden bij astmklachten toegeschreven aan PUR / isocyanaten, kan overwogen worden specifiek longprovocatie-onderzoek met isocyanaten te laten uitvoeren"*. In dezelfde alinea overweegt de projectgroep dat dergelijke provocatietesten in Duitsland (Bochum) en België (Leuven) noodzakelijk zijn om in aanmerking te komen voor een beroepsziekte-uitkering. Is de projectgroep van mening dat een provocatietest als uiterste stap ook in Nederland noodzakelijk is om, zowel voor bewoners als voor werknemers, met de grootst mogelijke mate van zekerheid vast te stellen dat astmklachten aan isocyanaten kunnen worden toegeschreven?

- 2.7. Pagina 5: onder verwijzing naar het hierboven aangehaalde citaat: het Kennisplatform merkt op dat op pagina 5 wordt gerefereerd aan "*astma klachten toegeschreven aan PUR / isocyanaten*". Zoals eerder in de brief al is gesteld – randnummer 1.3. en 1.4. van deze brief – moet worden voorkomen dat (gespoten) PURschuim en isocyanaten ten onrechte tot één product worden gerekend. De referentie aan "*PUR / isocyanaten*" is daarmee onjuist; het betreft hier astmaklachten die enkel aan isocyanaten worden toegeschreven. Het Kennisplatform verzoekt u dit punt aan te passen.
- 2.8. Pagina 7: de inhoud van de flowchart is in het conceptprotocol niet goed leesbaar. Daarnaast zijn verschillende stappen in de flowchart zodanig bondig geformuleerd dat niet precies duidelijk is hoe deze stap beoordeeld moet worden en aan de hand van welke maatstaven deze beoordeling plaatsvindt. Het Kennisplatform meent dat het protocol aan praktische bruikbaarheid wint wanneer de verschillende stappen van de flowchart stapsgewijs duidelijker worden toegelicht. Niet duidelijk is of de huidige toelichting op de flowchart op pagina 15 alleen betrekking heeft op de flowchart ten aanzien van diagnostiek van huidklachten of ook ten aanzien van diagnostiek van longklachten.
- 2.9. Pagina 7: in het huidige concept van deze flowchart is onduidelijk wat de precieze gevolgen (moeten) zijn wanneer niet wordt voldaan aan de vereisten voor een volgende stap in het stappenplan. Als aan deze voorwaarden niet wordt voldaan, dan zal het protocol "eindigen". In de flowchart op pagina 14 is dit duidelijker toegelicht en ook expliciet benoemd. Op dit moment is niet bekend wanneer het protocol precies "eindigt" (bij de flowchart op pagina 7) en wat de concrete gevolgen hiervan zijn (bij zowel de flowchart op pagina 7 als de flowchart op pagina 14).
- 2.10. Pagina 7: in het verlengde van de vorige opmerking: het Kennisplatform meent dat in het huidige conceptprotocol onvoldoende wordt ingegaan op mogelijke andere verklaringen van klachten die door bewoners respectievelijk werknemers worden ervaren. Onderbelicht blijft dat bepaalde gezondheidsklachten ook veroorzaakt kunnen worden door andere oorzaken, zoals een verhoging van irriterende stoffen binnenshuis door onvoldoende ventilatie, al dan niet na de isolatie van de woning.
- 2.11. Pagina 7: onder aan pagina 7 begint in het voorliggende conceptprotocol het nieuwe hoofdstuk, dat specifiek betrekking heeft op de diagnostiek van huidklachten. Het ligt voor de hand om dit hoofdstuk op een aparte bladzijde te laten beginnen.
- 2.12. Pagina 8: gesteld wordt: "*Testen met verdunning van eigen materiaal en aanvullende reeksen (...)*". Niet duidelijk is wat op dit punt wordt bedoeld met "*eigen materiaal*".
- 2.13. Pagina 14: uit deze flowchart volgt niet of de onderzoekers de eventueel beschikbare informatie over een eventuele blootstelling bij hun onderzoek moeten betrekken of dat zij het onderzoek aan de hand van genoemde criteria zullen verrichten zonder vooraf kennis te nemen van deze eventueel beschikbare informatie.

- 2.14. Pagina 15: de projectgroep stelt op dit punt: "*In de periode 2012-2015 stemde de GGD de beoordeling en de verwijzing af met de "PUR-Expertgroep" na toestemming van de patiënt. Gepleit wordt om deze werkwijze te continueren*". Is de projectgroep nagegaan of de voormalige 'PUR-Expertgroep' bereid is om deze rol ook in de toekomst te blijven vervullen? Aan de hand van welke maatstaven zou de PUR-Expertgroep haar oordelen, naar de mening van de projectgroep, moeten vellen? Tot slot: op pagina 5 van het Achtergronddocument wordt aangegeven dat mevrouw A. Verschoor namens ECEMed tot en met 2013 als expert betrokken is geweest. Acht de projectgroep de inschakeling van de 'PUR-Expertgroep' ook wenselijk wanneer een of enkele betrokkenen zullen aangeven dat zij niet meer verbonden willen zijn aan de projectgroep?
- 2.15. Pagina 16: de projectgroep overweegt dat een *specialist (longarts, dermatoloog of allergoloog)* onderzoek doet naar een ziekte die kenmerkend is voor blootstelling aan isocyanaten en overweegt dat er twee mogelijkheden zijn als deze ziekte door de specialist kan worden aangetoond. De projectgroep overweegt vervolgens dat "*onderzoek van de woonomgeving in principe niet meer nodig is*" wanneer een allergie is geconstateerd in de vorm van isocyanataastma respectievelijk EAA door isocyanaten of contactallergie voor isocyanaten. Hoe kan dit geconstateerd worden met voldoende zekerheid zonder een provocatietest? Het Kennisplatform bestrijdt dat onderzoek van de woonomgeving in dat geval in principe niet meer nodig zou zijn – met name wanneer sprake is van diagnostiek van gezondheidsklachten bij bewoners (dus niet-arbeidsgerelateerde gezondheidsklachten). Zonder onderzoek van de woonomgeving – waar de gespoten PURisolatie in de kruipruimte is aangebracht – kan immers niet worden vastgesteld of de ervaren gezondheidsklachten van bewoners te relateren zijn aan de aangebrachte PURisolatie, aan afwezigheid van ventilatie, aan onjuist ontwerp van ventilatie, aan verkeerd gebruik van ventilatie, etc. Naar het Kennisplatform meent, zal een onderzoek van de woonomgeving daarom deel moeten uitmaken van het uit te voeren onderzoek (zie in dit verband ook de algemene opmerking (ii) onder paragraaf 1.2. in deze brief).

3. Puntsgewijs commentaar op het achtergronddocument en de bijlagen

Achtergronddocument

- 3.1. Pagina 2: op dit punt wordt samenvattend overwogen dat een longarts, een dermatoloog en een allergoloog de noodzakelijke specialisten zijn die nodig zijn voor de diagnostiek van long- en huidziekten als gevolg van blootstelling aan isocyanaten. Het Kennisplatform onderschrijft dat raadpleging van deze deskundigen inderdaad noodzakelijk is om tot deugdelijke diagnostiek te kunnen komen. Met betrekking tot de beoordeling van arbeidsgerelateerde gezondheidsklachten bepleit het Kennisplatform een 'getrapte aanpak' in drie cumulatieve stappen, waarbij – stap 1 – een huisarts of bedrijfsarts bepaalde aanwijzingen voor een bepaalde diagnose bemerkt, waarbij – stap 2 – een

arbeidsdeskundige arts een bepaalde diagnose vaststelt en waarbij – stap 3 – de aangehaalde deskundigen (de longarts, de dermatoloog en de allergoloog) allen afzonderlijk de gestelde diagnose bevestigen. Een dergelijke deugdelijke en zorgvuldige aanpak bij het diagnosticeren van de bestaande gezondheidsklachten komt de kwaliteit van en het vertrouwen in de gestelde diagnose ten goede. In dat kader vraagt het Kennisplatform zich af of bij deze aanpak aansluiting kan worden gezocht bij eventueel bestaande algemene richtlijnen voor doorverwijzing naar een meer gespecialiseerde deskundige.

- 3.2. Pagina 3: per abuis wordt gerefereerd aan de heer Duim in plaats van de heer Duijm.
- 3.3. Pagina 4: niet duidelijk is welke longarts(en) van het OLVG te Amsterdam is/zijn geraadpleegd door de projectgroep.
- 3.4. Pagina 5: niet duidelijk is welke expert(s) door de projectgroep is/zijn geraadpleegd die verbonden is/zijn aan het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten, onderdeel van het Colonel Instituut voor Arbeid en Gezondheid van het Academisch Medisch Centrum (AMC) te Amsterdam.
- 3.5. Pagina 6: gesteld wordt dat het Meldpunt PURslachtoffers is opgericht na "*meldingen in de media na klachten ontstaan door PURisolatie in woningen*". Volledigheidshalve merkt het Kennisplatform op dat nimmer is vastgesteld of de hier bedoelde klachten daadwerkelijk aan de aangebrachte PURisolatie gerelateerd kunnen worden. Het lijkt daarom zuiverder om te spreken over "*meldingen in de media na klachten die bewoners relateren aan in de woning aangebrachte PURisolatie*".
- 3.6. Pagina 6: per abuis wordt hier dubbelop gerefereerd aan "*100.000 duizend woningen*".
- 3.7. Pagina 7/8: Provocatietest bij Bochum en Leuven alleen als het "*strikt noodzakelijk*" is. Niet duidelijk is echter wanneer de projectgroep het "*strikt noodzakelijk*" vindt om een dergelijke test te doen. Het Kennisplatform meent dat het steeds noodzakelijk is om een dergelijke test te doen om met de grootst mogelijke mate van zekerheid vast te stellen of astmaklachten van een werknemer of bewoner aan isocyanaten kunnen worden toegeschreven of niet.
- 3.8. Pagina 8: gesteld wordt dat 25 van de 75 meldingen bij de GGD uiteindelijk zijn voorgelegd aan de PUR-Expertgroep; bij 5 van die meldingen is een "*diagnostisch traject*" uitgevoerd. Onduidelijk is wat de uitkomsten van dit diagnostisch traject zijn geweest. Kan de projectgroep bij de GGD nagaan, omwille van de volledigheid, wat (op hoofdlijnen) de uitkomsten zijn geweest?
- 3.9. Pagina 8: gesteld wordt dat ECEMed sinds 2007 ongeveer 100 onderzoeken heeft verricht bij huizenbezoekers. Onduidelijk is wat bedoeld wordt met 'huizenbezoekers' – zijn dit

bewoners of zijn dit personen die in geïsoleerde huizen op bezoek zijn geweest? Het Kennisplatform verzoekt u om dit punt te verduidelijken.

- 3.10. Pagina 8: in aanvulling op bovengenoemd punt: eveneens wordt gesteld dat ECEMed onderzoek zou hebben verricht bij vele werknemers. Kan de projectgroep bij ECEMed nagaan, omwille van de volledigheid, wat (op hoofdlijnen) de uitkomsten van deze onderzoeken zijn geweest?

Zes-stappenplan NCvB (bijlage 2)

- 3.11. Het Kennisplatform verwijst naar zijn opmerkingen onder randnummer 2.2. van deze brief. Niet duidelijk is hoe de verhouding is tussen dit algemene Zes-stappenplan en de specifiek toegespitste flowcharts.

Literatuurstudie (bijlage 3)

- 3.12. Pagina 18: opgemerkt wordt: "MDI heeft verschillende degradatieproducten die vrijkomen tijdens de verwarming: methyl isocyanaat, isocyaanzuur, ethyl isocyanaat, propyl isocyanaat, fenyl isocyanaat". Het Kennisplatform hecht eraan dat op dit punt wordt benadrukt dat deze degradatieproducten óók vrij kunnen komen bij andere processen, zoals het verbranden van hout en tabak. Bovenal geldt dat deze degradatieproducten enkel vrijkomen bij temperaturen boven de 130°C. Bij aanbrengen van gespoten PURschuim in kruipruimtes worden dergelijke temperaturen onder normale omstandigheden bij lange na niet bereikt. Hier opnieuw is een gedegen onderzoek naar het binnenklimaat van een woning nuttig, zoals vermeld in par. 1.2 en 2.15 van deze conceptbrief, om na te gaan of het gespoten PURschuim goed is toegepast en of bijvoorbeeld de ventilatie in orde is.

- 3.13. Pagina 26: bij wijze van samenvattende conclusie overweegt de projectgroep op pagina 26: "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". Het Kennisplatform meent dat deze stelling te algemeen geformuleerd is. Er is hier geen sprake van een in medisch-toxicologische kringen algemeen aanvaarde en gedeelde opvatting en daarnaast is onduidelijk wat bedoeld wordt met "astma-achtige symptomen". Het Kennisplatform meent dat deze stelling concreet moet worden onderbouwd en vervolgens heel precies moet worden geformuleerd.

Toegevoegde literatuur van experts (bijlage 4)

- 3.14. Geen opmerkingen.

Bij voorbaat danken wij u voor de aan het voorgaande te besteden aandacht. Voor een nadere toelichting weet u het Kennisplatform Gespoten PURschuim uiteraard bereikbaar.

Met vriendelijke groet,
namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,


Inleidende opmerkingen bij het tweede concept Protocol PUR:

Het Meldpunt PUR slachtoffers heeft kennisgenomen van het 2e concept voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers. Het Meldpunt laat hieronder zijn opmerkingen volgen.

1. Voorselectie

Het zal, zo begrijpt het Meldpunt, het Kennisplatform PUR zijn, zijnde vertegenwoordigers van de industrie, dat de "voorselectie" maakt van de mensen die gebruik kunnen maken van een onderzoek conform het door de Minister gelaste belangenvrije Protocol. Het Meldpunt acht het niet wenselijk dat die voorselectie wordt gemaakt, en dat die - geheel of mede - door betrokkenen van de industrie wordt gemaakt. Dat past niet bij een belangenvrije medische evaluatie. Het Meldpunt meent dat iedereen die klachten ondervindt na het aanbrengen van PUR voor onderzoek in aanmerking moet kunnen komen.

2. Differentiatie naar doel

In het eerste concept werd het doel van het Protocol niet helder omschreven. Drie mogelijke doelen liepen onvoldoende gedefinieerd door het concept heen te weten:

1. medische doeleinden: behandeling en preventie
2. juridische doelen: evaluatie ten behoeve van de bepaling van de aansprakelijkheid
3. registratiedoelen: melding beroepsziekten door de bedrijfsarts

De eisen die aan het Protocol kunnen worden gesteld in termen van het uitvoeren van (risicovolle) testen zijn voor deze doelen zeer verschillend. In het eerste concept lag de nadruk vooral op het tweede doel: het belang van de industrie werd op diverse plekken benadrukt. Het Meldpunt heeft op het voorgaande gewezen, en op het belang van het interdisciplinair debat op dit punt.

In het tweede concept heeft het doel een "shift" gemaakt. Het Protocol richt zich nu beweerdelijk op "medische doelen". Dat is blijkens het eerste concept onjuist, en niet in lijn met het eerder nogal nadrukkelijk gestipuleerde belang van de industrie. Het wringt ook met het feit dat het onderzoek wordt gefinancierd door de industrie. Een en ander ademt niet de sfeer van een belangenvrij Protocol. Het belang van de slachtoffers, te weten het belang om niet te worden onderworpen aan testen die niet in overeenstemming zijn met het gestelde doel, komt onvoldoende aan bod.

Het Meldpunt merkt op dat indien er sprake is van een zuiver medische hulpvraag dat natuurlijk het uitgangspunt moet zijn. Indien het echter gaat om de vraag naar de aansprakelijkheid, of de mogelijke veroorzaking van de klachten door de PUR in het licht van een causaliteitsdiscussie tussen de betrokken partijen waar in de meeste gevallen sprake van zal zijn, kan deze vraag niet worden "vermold" als een medische hulpvraag. In aanmerking moet daarom worden genomen dat slachtoffers zich voor juridische doelen niet - potentieel

ten detrimente van hun gezondheid - aan risicovolle testen die bovendien aantoonbaar niet conclusief zijn behoeven te onderwerpen.

Het Protocol dient ten behoeve van de slachtoffers nadrukkelijk de gestelde doelen te onderscheiden, en melding te maken van de risico's van de voorgestelde testen. Dat brengt het Meldpunt op het volgende onderwerp:

3. Informed consent.

In het protocol wordt niet beschreven hoe de patiënt wordt voorgelicht op het punt van de informed consent. Het ware wenselijk aan het Protocol een formulier informed consent te hechten waarop wordt aangegeven op welke stoffen wordt voorgesteld te testen, wat daarvan de in de wetenschap beschreven risico's zijn (acuut en in de zin van verergering van het onderliggende ziektebeeld), of en zo in hoeverre deze testen wetenschappelijk aantoonbaar conclusief zijn, hoe wordt voorgesteld deze testen uit te voeren, waar dat kan, en of daarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk zal zijn. Tevens is het noodzakelijk om aan te geven of de bedoelde stoffen onderdeel uitmaken van de categorieën zoals bedoeld in de Roadmap of Substances of Very High Concern (2013), en zo ja welke. Dit zal de betrokkene in staat stellen om een weloverwogen keuze ter zake van de risico's en het ondergaan van deze testen te maken, en een rechter in staat stellen te toetsen en af te wegen of van de betrokkene in het kader van - niet een medische hulpvraag maar een verzoek tot bepaling van - de juridische causaliteit gevergd kan worden deze testen te ondergaan.

4. 6 stappen systematiek

Het Protocol houdt vast aan de 6-stappen methodiek van het NCvB, maar besteedt geen aandacht aan de daar achter liggende vooronderstelling, te weten dat deze methodiek uitgaat van een 50%+ causaliteitsnorm. Het Meldpunt roept in herinnering hetgeen het bij zijn commentaar op het eerste concept op dat punt heeft gesteld: deze norm is noch naar de wet, noch naar de stand van de jurisprudentie zowel in algemene zin als in beroepsziektezaken te rechtvaardigen. Ons recht kent een dergelijke omslagpunt voor de causaliteit niet. In het licht van de bestendige jurisprudentie op het punt van de causaliteit is een dergelijke omslagpunt verouderd, en ontbeert een gerechtvaardigde basis in het recht. Het Meldpunt meent dan ook dat niet kan worden volstaan met een "droge" verwijzing naar de 6-stappen systematiek, maar dat het nadrukkelijk noodzakelijk is om afstand te nemen van de achterliggende 50%-norm. Indien daarvan geen afstand wordt genomen is het noodzakelijk dat te benoemen, zodat ook voor rechterlijke toetsing een transparante situatie ontstaat.

5. Wetenschappelijke verantwoording

Het valt het Meldpunt op dat niet wordt verwezen naar Amerikaanse literatuur en de richtlijnen van de EPA. Verwezen zij naar het RIVM concept rapport ter zake. De voornoemde literatuur wordt daar wel vermeld. Het Meldpunt meent dat niet kan worden verzuimd de relevante Amerikaanse literatuur en onderzoeksresultaten (Redlich et al, Huang et al, EPA) in de verantwoording van het Protocol en de afwegingen te betrekken. Tevens wordt een verwijzing naar de EU Roadmap of Substances of Very High Concern (2013) gemist.

6. Financiering

In het Protocol en het achtergronddocument ontbreekt de belangenverantwoording:
nergens wordt vermeld dat het onderzoek door de industrie wordt bekostigd.

7. Algemene slot opmerking:

onderstaand worden suggesties gewekt, die onvoldoende worden toegelicht. Zie hierna in de opmerkingen in rood.

**Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan
isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers**

Achtergronddocument

Amsterdam / Groningen, 11.04.16

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, irritatief (inclusief het Reactive Airway Dysfunction Syndrome) of allergisch, de novo (nieuw) of uitgelokt bestaand astma
 - Extrinsieke allergische alveolitis
 - Contacteczeem, irritatief 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, huidartsen, allergologen, huisartsen, milieuarbtsen 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: milieuarbts, 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 actuele Zesstappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van hetzelfde instituut.

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. Eisen aan de diagnostiek afhankelijk van het doel. Doel beschrijven en (bewijs)eisen aan slachtoffers in het licht van de jurisprudentie. Belang van het interdisciplinair debat benoemen. Dat ontbreekt in het Protocol volledig.

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. Duim, medisch milieukundige en gezondheidscoördinator van de GGD Groningen, tevens lid van de PUR Expertgroep
- J.G. Bakker, bedrijfsarts en beroepsziektespecialist 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, consultant 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 projectgroep: zie bijlage 3
- Toegevoegde literatuur van experts: zie bijlage 4

4. Consultatieronde

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.

- 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. J. Rooijackers, longarts, tevens lid van PUR Expertgroep
 - Longziekten OLVG Amsterdam: 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, dermatoloog, voorzitter projectgroep Protocol PUR
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie UMCG Groningen, prof. Dr. P-J Coenraads, dermatoloog, emeritus hoogleraar

- Dermato-Allergologie UZ Katholieke Universiteit Leuven, prof. A. Goossens, dermato-allergoloog
- Toxicologie
 - dr. T. Pal, bedrijfsarts, voormalig beroepsziektespecialist Longen, Dermatologie en Toxicologie
 - Department of Health Evidence Radboud Universiteit Nijmegen Medical Center prof. Dr. 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)
 - 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. dr. A. Verschoor, chemicus en dr. L. Verschoor, internist
- PUR Expertgroep
 - GGD
 - F. Duim, 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
 - ECEMed mw. A. Verschoor, chemicus (tot en met 2013?)

4.4 Toelichtingen

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

- *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 ontstaan door PURisolatie in woningen. 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. Het Meldpunt heeft aangegeven op basis van zelfrapportage van de betrokkenen ca. 200? meldingen van PUR gerelateerde klachten te hebben ontvangen.
- 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.

- *Kennisplatform Gespoten PUR schuim verantwoording financiering van het onderzoek door het Kennisplatform ontbreekt in het Protocol.*

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 duizend 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.

- *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.

In de beginperiode van de PUR Expertgroep maakte mw. Verschoor deel uit van deze groep.

- 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 o.a. 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, o.a. 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. Wat gebeurt hier? De suggestie wordt hier gewekt dat er onmin leeft tussen de onderzoekers en ECEMed. Als dat zo is, is dit achtergronddocument naar het oordeel van het Meldpunt niet de plaats om dat te memoreren of op te lossen.
 - 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.

- *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 Tolueen Diisocynaat), niet of nauwelijks huizenbezitters met deze klachten. Wordt in Dld geïsoleerd met PUR? Op dezelfde schaal en met de zelfde middelen en werkwijze en toepassing als in Nederland? Graag toelichten. Naar verluidt worden in met ziekenhuisopname? Hoe lang? Duitsland jaarlijks bij ongeveer 50-75 werknemers longprovocatietesten met isocyanaten uitgevoerd, waarvan gemiddeld 5 in Bochum. Hoe? ziekenhuisopname? Hoe lang? Doel; behandeling, preventie of juridische causaliteit? In deze instituten wordt dit onderzoek voor deze doelgroep als niet-gevaarlijk beschouwd, uitgevoerd alleen echter als dit strikt noodzakelijk is. Waarom? wat zijn de risico's? beschrijven. 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.

- o *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. Specificeer: Ziekenhuisopname? Hoe lang? Indien strict noodzakelijk (voor welk doel? behandeling, preventie of juridische causaliteit? door wie te bepalen in het licht van het doel) 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 autospuisers (MDI), weinig bij isoleerders en nooit bij "huisbewoners". (wordt in België op dezelfde schaal en met dezelfde middelen en werkwijze en toepassing geïsoleerd met PUR?) 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. Doel? verkrijgen van soc. zekerheidsuitkering? 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. Leg uit: wat is die indicatie? Behandeling, preventie of uitsluitend oordeel over juridische causaliteit? Duur opname?

5. Epidemiologie

Ten tijde van het onderzoek bestond nog grote onduidelijkheid over 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 initiele 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 werknemers 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.
- ECEMed
Naar verluidt heeft men sedert 2007 ongeveer 100 onderzoeken verricht bij huizenbezoekers en eveneens vele werknemers.
- Meldpunt Purlachtoffers
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 isocyaan 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. Hier wordt de suggestie gewekt dat in de laatste 35 jaar op hetzelfde niveau en frequentie met gespoten PUR werd gewerkt. Dat is niet juist. Wat ontbreekt is dat de gespoten PUR isolatie pas in de laatste jaren een zeer grote vlucht genomen heeft. 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. Klachten van werknemers zijn naar verluidt niet bekend bij het Kennisplatform. Dat is niet juist: het Meldpunt heeft kennis van concrete zaken die wel degelijk bij de betrokken isoleerders bekend zijn, waar medewerkers met hulp van hun rechtsbijstandsverzekeraar een vordering hebben ingediend.
- Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.
Bij het NCvB is nog nooit een beroepsziekte gemeld ten gevolge van blootstelling aan PUR of isocyanaten. Bij navraag bij de Arbeid, de Arbeidsdienst van de bouw bleek deze problematiek niet bekend te zijn op de gesprekken en systematische het periodiek medisch onderzoek. Hier wordt de suggestie gewekt dat daaruit iets kan worden geconcludeerd ten aanzien van de omvang van de problematiek. Dat is onjuist. Dat er geen beroepsziektemeldingen zijn verbaast niet gelet op de ernstige onderrapportage van beroepsziekten die breed door alle betrokkenen NCvB - NVAB - de Minister van SZW wordt onderkend. De beroepsziektemelding staat zoals algemeen bekend ernstig onder druk. De NCvB beroepsziektenregistratie is van geen enkel nut voor de beoordeling van de vraag hoeveel gevallen van beroepsziekten zich voordoen. De Minister heeft recentelijk (eind 2015/2016) maatregelen aangekondigd.¹

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

¹ Commissie arbeidsomstandigheden SER Arbo/1028, 3 januari 2014; het verdeelde SER advies van september 2015, het PWC rapport van 2015, de Kamerbrief van 12 januari 2016

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 protocolaire 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. Om die reden meer aandacht voor transparantie bij het bereiken van informed consent, zie de inleidende opmerkingen hiervoor.
- Het diagnostische protocol is primair gericht op medisch gebruik. *Hier wordt een duidelijke shift gemaakt ten opzichte van het eerste concept.* Bij het formuleren is er aandacht voor de verwoording van de mate van causaliteit. *Maak het onderscheid. Maatgevend is de het onderscheid tussen de medische hulpvraag dan wel de juridische van belang zijnde onderzoeksvraag. Het Protocol kent een ondoorzichtige mix van doelen en belangen. Door de shift die wordt gemaakt naar de medische doelen wordt ogenschijnlijk het belang van de patient gediend. Het effect in de praktijk is echter dat de industrie daarmee een verweer in handen wordt gegeven om de causaliteit te bestrijden. Derhalve moet in termen van informed consent op transparante wijze de risico's van testen, en de afwegingen ter zake van de noodzaak daarvan in het licht van het bepalen van de juridische causaliteit zichtbaar worden gemaakt. Interdisciplinaire aanpak is om die reden gewenst, om te komen tot transparantie ter zake van de afweging, ter toetsing door de rechter.*
- 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:
 - o van voorbijgaande aard,
 - o 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 *te differentiëren naar het doel:*
 - o 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
 - o 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 ("onderaannemer")
 - Arbeidsdermato-allergologie: drs. Jan Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
 - Arbeidspulmonologie: drs. Gerda de Groene, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer"), drs. Frans Duijm, milieuart, 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
 - Beroepscontactdermatosen
 - 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

Waarom ontbreken de EPA richtlijnen?

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 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.

Afhankelijk van de hulpvraag/de onderzoeksvraag moet een afweging worden gemaakt van de noodzaak en wenselijkheid van deze testen in het licht van het doel van het onderzoek. De risico's moeten worden geëvalueerd en inzichtelijk worden gemaakt ter toetsing door de rechter

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). *Het is noodzakelijk afstand te nemen van de aan de basis van de 6-stappensystematiek van het NCvB liggende 50% norm voor het aannemen van de causaliteit. Dan wel inzichtelijk te maken dat en hoe deze wordt gehanteerd.*

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

Gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR

02.02.16 VUmc Amsterdam
drs. H.R.L. Verhagen
prof. dr. T. Rustemeyer
dr. T. Pal

Samenvatting	22
Conclusie	
1 Inleiding	24
2 Methode	27
3 Resultaten	28
4.1 Klinische verschijnselen	
4.2 Limietwaarden	33
4.3 Gevoeligheid	
4.4 Immunologie	35
4.5 Diagnostiek	36
5 Bespreking	39
6 Conclusies	41
Bijlage	42
Referenties	57

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 nucleotide 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. 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 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. *Dat is inconsistent: want in tegenspraak met het concept, blz. 3, waar wordt gesteld dat de gouden standaard voor deze zaken ontbreekt:*

In verband met ontbreken van een gouden standaard wordt voorgesteld te conformeren aan de Position Paper van de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) "Occupational Hypersensitivity pneumonitis: a guide to diagnosis", gepubliceerd in Allergy in 2016.

Met betrekking tot de diagnostische benadering met betrekking tot isocyanaat astma kunnen een aantal aanbevelingen worden gedaan. *Differentiëren naar het doel en de hulp/onderzoeksvraag.* 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 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.

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 oppervlaktecoatings. 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 gezondheidskundige 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 isocyanaat (MIC)	0,024	0,024	1	1,7
Ethyl isocyanaat (EIC)	0,005	0,005	1	1,1
Propyl isocyanaat (PIC)	0,019	0,019	1	1,0
Fenyl isocyanaat (PHI)	0,003	0,003	1	1,0
Difenylnmethaandiisocyanaat (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
Benzyl dimethylamine	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 (welke limietwaarden? Was die er of is deze door TNO zelf afgeleid voor de algemene bevolking? Hoe is deze limietwaarde berekend? Is er kritiek op de op deze wijze bepaalde limietwaarde? Hoe luidt die kritiek?). 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 (EPA, relevante Amerikaanse literatuur niet meegenomen: aanvullen) 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 suggestie wordt hier gewekt dat er in de patiëntengroep sprake is van SOLK. Zonder nadere motivering is die suggestie niet houdbaar, en dient deze te worden weggelaten. Zij dient geen doel in het licht van de onderzoeksvraag. De onderzoeksvraag ziet nadrukkelijk op het diagnosticeren van fysieke klachten, niet op psychosomatische klachten. De vraag naar de rol van geurprikkels bij het ontstaan van de klachten na het aanbrengen van PUR wordt om dezelfde reden ook niet in dit verslag meegenomen. Niet eens: uitgewerkt moet worden: wat is de rol van geur, wat kan uit het optreden van geur worden afgeleid ter zake van de mate van blootstelling?

2 Methode

TNO heeft in opdracht vanontbreekt..... dit onderzoek is niet onafhankelijk, want in opdracht van belanghebbenden opgesteld. 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.

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?

4.1 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 toluen diisocyanate (TDI) en het voorkomen van oogklachten en luchtwegklachten. 136 werknemers worden geïnccludeerd 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 vond 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 geïnccludeerd. 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 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 ontwikkelt. 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. 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 beantwoordde 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 corticosteroïden (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 vijftientwintig 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 mijden 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 geïnccludeerd, 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 isocyanaten 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 irritatief effect of een effect bij een gesensibiliseerd persoon.

Huang et al, zie ook RIVM concept rapport?

Redlich et al

EPA richtlijnen?

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 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).

4.2 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).

4.3 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 geïncorporeerd.

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 luchtwegontsteking 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 isocyanaat astma. Zij vonden een correlatie tussen een isocyanaat 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 polymorphismen 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 antioxidanten invloed 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 antioxidanten invloed 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 diisocyanaat astma (26). Ook worden er verbanden gevonden tussen GST gen, NAT1 gen polymorfismen en HLA klasse 2 genotypes.

4.4 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 isocyanaat astma. Uit de studie van Bello et al. komt naar voren dat blootstelling aan de huid bij mensen kan bijdragen aan de ontwikkeling van isocyanaat-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 isocyanaat 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 µg/cm² op de huid ontstond ter plaatse een eczematuze 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 isocyanaat astma. Ze concluderen dat er een verband zou kunnen zijn tussen IgE antilichaam reacties en sensibilisatie voor chemische stoffen. Zij tonen niet aan dat isocyanaat 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 diisocyanaat 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).

4.5 Diagnostiek

Hur et al. (34) onderzochten in een survey achteenvijftig 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 isocyaanast 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 isocyaanast geïnduceerde astma. IgG antilichamen hebben geen relatie met isocyaanast 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 isocyaanast 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 waarden 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 astmatische klachten.

Jonaid B.S. et al. (38) onderzoeken in een survey de dosis-respons relatie is tussen eNO gehalten in uitgeademde 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 isocyaanast 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 isocyanaten 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 diisocyanaten geïnduceerde astma.

Geens et al. (39) onderzocht in een cohort studie de correlatie tussen aërogene 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 vrijdagmiddagen 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 isocyanaten 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 isocyanaten geïnduceerde astma, maar niet bij elk geval van isocyanaten 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 uitgeademde 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.

5 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 aerosolen die zijn geïnhaled 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. 2000 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 uitsluitend 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 elicitering 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 irritatieve 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. *Is deze test conclusief? Voldoende specifiek en sensitief? Beschrijven.*

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.

6 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. 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 *(door wie, en door wie betaald? verantwoording?)* 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 (*doelomschrijving en afweging!*) 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

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

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.

Bijlage 4

Literatuur experts

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, et al. 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, Tornaues 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 Sleeuwen 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: Habib T. P., *Clinical Dermatology*, Sixth ed. Elsevier. 2016 p.126-129
22. Hoofdstuk 6 Urticaria, Angiooedema, and Pruritus. In: Habib 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.

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

Meldpunt PURslachtoffers

Haarlemmermeer, 30 maart 2015

Geachte heer [REDACTED]

Dank voor uw brief van 17 maart jl., met bijlagen.

Onderstaand zullen de navolgende onderwerpen besproken worden:

1. Inleiding;
2. Kanttekening vooraf;
3. Opmerkingen bij het concept voor een procedure voor het ontwikkelen van een evidence based diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten;
 - 3a: Ten aanzien van de voorwaarden voor het protocol;
 - 3b: Ten aanzien van de 6-stappensystematiek en de gestelde 50% + norm;
4. Ten aanzien van de projectgroep;
5. Ten aanzien van de bestaande werkwijzen en richtlijnen;
6. Ten aanzien van de klankbordgroep;
7. Ten aanzien van de participanten;
8. Ten aanzien van de doorlooptijd;
9. Tenslotte;
10. Slotopmerkingen

1. Inleiding

Het Meldpunt zal graag zijn bijdrage leveren aan de totstandkoming van een wetenschappelijk en juridisch verantwoord protocol.

Het Meldpunt gaat er van uit dat deze uitnodiging tot input dezelfde is als aangekondigd door [REDACTED] van het ministerie van BZK d.d. 09-03-2015:

Beste mevrouw [REDACTED]

Het ministerie van BZK heeft geen offerteverzoek voor een onderzoek uitgebracht aan [REDACTED] dermatoloog bij het VUmc inzake de veiligheid omtrent PUR-isolatie in woningen. Volgens de huidige stand van kennis kan gespoten PUR immers veilig worden toegepast als de juiste voorzorgsmaatregelen worden genomen. Bij onjuiste toepassing kan zich evenwel een risico voordoen. Op verzoek van het kabinet heeft de sector (de fabrikanten van grondstoffen van PUR-schuim en bedrijven die gespoten PUR-schuim toepassen) daarom een Actieplan opgesteld, dat zij nu uitvoeren. Het ministerie van BZK faciliteert hierbij, in samenwerking met het ministerie van I&M en van SZW, evenals de GGD. Het Kennisplatform gespoten PUR-schuim heeft in het Actieplan de intentie uitgesproken te komen tot een landelijk 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 is aan het AMC in Amsterdam i.s.m. VUmc ([REDACTED]) gevraagd een voorstel uit te brengen voor het opstellen van protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten door het eventueel vrijkomen van isocyanaten en eventuele andere stoffen als gevolg van het op locatie aanbrengen van PUR. Het voorstel wordt momenteel met hiervoor genoemde partijen besproken. Er is nog geen besluit genomen voor een mogelijke opdracht. Na opdrachtverlening ligt het in de rede dat het Meldpunt één van de te raadplegen organisaties is.

Met vriendelijke groet, [REDACTED]

Meldpunt PURslachtoffers

Gezien voornoemd bericht van het Ministerie zal een afschrift van deze brief worden gezonden aan het Ministerie.

2. Kanttekening vooraf

Een enkele kanttekening zij, alvorens op de voorstellen in te gaan, bij de toegezonden stukken gemaakt.

Deze kanttekening geldt de personen aan wie de opdracht tot het onderzoek is verstrekt. In dit verband benadrukt u in uw brief het belang van onafhankelijke deskundigen 'in het belang van de patiënten'. Omdat ook wij voornamelijk in het belang van de patiënten denken - daarin vinden wij elkaar - willen wij allereerst het volgende onder de aandacht brengen.

Het Meldpunt betreurt de keuze voor [REDACTED], verbonden aan de polikliniek Mens en Arbeid als lid van het team dat het Protocol tot stand moet brengen. Wij motiveren dat als volgt.

Ten aanzien van [REDACTED] geldt dat hij zich in Trouw op 8 februari 2013 reeds over deze materie heeft uitgelaten:

"Hij herkent de commotie over pur niet. En een onmiddellijk verbod van het isolatiemiddel vindt [REDACTED], beroepsziektenspecialist en klinisch geneeskundige, al helemaal overtrokken. "Pur is zo oud als Methusalem. En nu opeens zijn er zo veel problemen?"

en

[REDACTED] die werkt bij het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC en de poli dermato-allergologie van het VU medisch centrum, verbaast zich hierover. (...) "Op jaarbasis zien wij niet vaak patiënten bij wie we allergie voor pur kunnen aantonen. Maximaal vijf gevallen, echt niet meer. En dat is weinig, zeker gezien het feit dat de woningisolatie jaren achtereen is gesubsidieerd", vindt [REDACTED].

"Niet dat ondeskundig gebruik van pur géén problemen kan geven", voegt hij er direct aan toe. (...)

Maar:

"In de industrie kunnen ze wel goed omgaan met pur", is zijn ervaring.

en op het punt van de noodzaak van testen in deze gevallen:

"Om een allergie vast te stellen, is een goede allergietest nodig, waarbij minimale hoeveelheden moleculen van de stof op de rug worden geplakt. En dan kijken hoe de patiënt reageert".

Daaruit blijkt reeds de mening van [REDACTED] ten aanzien van de klachten van de slachtoffers, en zijn mening over de causaliteit met de blootstelling aan isocyanaten.

Meldpunt PURslachtoffers

In dat verband is tevens het volgende van belang. Van [REDACTED] is het Meldpunt bekend dat hij bij het NCvB verantwoordelijk is voor de door bedrijfsartsen gedane beroepsziektemeldingen, onder andere op het gebied van sensibilisering. Van [REDACTED] is het Meldpunt in dit verband tevens bekend dat hij beroepsziektemeldingen op het punt van sensibilisering weigert, indien de betrokkene niet op sensibiliserende stoffen is getest.

Op het punt van deze testen moet alhier dan toch kort op de inhoud worden ingegaan. De volgende relevante richtlijnen zijn in dat kader van belang:

1. Registratierichtlijn F002 beroepscontactdermatosen, NCvB1 (1999) , 3e pagina:
Ten aanzien van allergische huidafwijkingen wordt gesteld: 'positieve plakproeven leveren voldoende bewijs voor de beroepsmatige oorzaak van de aandoening; een negatieve plakproef is geen onomstotelijk bewijs dat de oorzaak van de afwijkingen niet in het werk gelegen is.

Voor melding en registratie zijn positieve plakproeven niet vereist; in twijfelgevallen kunnen deze echter een onmisbare steun zijn bij het vaststellen van de oorzaak van de huidafwijkingen.'

Ten aanzien van irritatie van de huid (pagina 4) worden geen huidtesten genoemd als criterium voor het melden. Volstaan kan worden met inventarisatie van het klinisch beeld. Ten aanzien van de blootstelling wordt gesteld:

'beroepsmatige blootstelling aan stoffen die een irriterend of corrosief effect op de huid hebben, aannemelijk op basis van de anamnese en zo mogelijk bevestigd door werkplekinformatie, aangevuld met arbeidshygiënisch onderzoek'

2. Registratierichtlijn F002 werkgebonden contactdermatosen, NCvB2 (2010), met het daarbij behorende achtergronddocument³. In deze (vernieuwde) richtlijn wordt de bedrijfsarts op pagina 1 verzocht om voor het melden als beroepsziekte geen onderscheid te maken tussen irritatief en allergisch contacteczeem:

'De voorkeur van het NCvB gaat uit naar het gebruik van de code D611 (contactdermatitis/contacteczeem). Deze code is specifiek voor de huid en omvat zowel het allergisch als irritatief (= orthoergisch) contacteczeem.'

Onder "Diagnostiek" (pagina 1) wordt gesteld, dat allergisch contacteczeem kan worden vastgesteld met epicutane testen. Irritatief contacteczeem wordt vastgesteld bij uitsluiting van allergie. Verder wordt hier gesteld:

¹ <http://www.beroepsziekten.demodomein.com/datafiles/F002%20beroepscontactdermatosen.pdf>

² <http://www.beroepsziekten.nl/datafiles/F002.pdf>

³ <http://www.beroepsziekten.nl/datafiles/achtergronddocuments/achtergronddocument-F002.pdf>

Meldpunt PURslachtoffers

'voor de beroepsziektemelding "werkgebonden contacteczeem" is dit onderscheid niet essentieel, wel voor de behandeling en preventie.'

Op pagina 2 van deze richtlijn (zie tevens pagina 5 van het achtergronddocument) worden criteria genoemd voor werkgerelateerde diagnostiek. Hierbij wordt aangesloten bij internationale criteria volgens Mathias⁴. In geval van 3 van de 7 bevestigende antwoorden mag het contacteczeem als mogelijk werkgerelateerd worden beschouwd. Allergologisch onderzoek wordt hierbij niet als noodzakelijk of beslissend criterium beschouwd, omdat differentiatie niet essentieel is voor vaststellen van het causaal verband. Op pagina 4 van het achtergronddocument wordt nog gesteld:

'er zijn geen tests om uit te maken of irritatie het eczeem veroorzaakt... Vaak zal er sprake zijn van een hybride, dus een samengaan van allergische en irritatieve factoren'

3. Multidisciplinaire richtlijn contacteczeem van de Nederlandse Vereniging voor dermatovenereologie (2013)⁵. Volgens deze richtlijn is de sensitiviteit en specificiteit van huidtesten (pagina 26) 70-80%. Dit betekent dat in 20-30% van de gevallen vals positieve en vals negatieve uitslagen te verwachten zijn. In deze richtlijn wordt niets gemeld over de criteria voor het melden van contacteczeem als beroepsziekte.

Enkele citaten uit deze richtlijn:

Pagina 27: *'De epicutane testmethode lijkt verrassend eenvoudig, maar bij uitvoering blijkt dit maar al te vaak een vergissing te zijn. Het onderzoek kan gemakkelijk een bron van onnauwkeurigheden en vergissingen zijn. Vergissingen die voortvloeien uit het onderzoek kunnen verstrekkende gevolgen hebben voor de patiënt,'*

pagina 29: *'Zowel fout-positieve als fout-negatieve reacties kunnen optreden. Positieve reacties dienen weloverwogen geïnterpreteerd te worden, vanwege potentieel fout-positieve resultaten. Geteste stoffen kunnen behalve allergisch ook irritatief van aard zijn, vanwege het potentiële irritatieve effect van de allergenen. De concentratie van de aangebrachte allergenen dient voldoende laag te zijn, om fout-positieve reacties zoveel mogelijk te voorkomen, maar niet té laag, waardoor een positieve reactie niet gedetecteerd kan worden (fout-negatieve reactie).*

Het onderscheid tussen een positieve plakproef en een irritatieve reactie is bijna nooit goed te maken'

pagina 29: *'Een negatieve uitslag sluit sensibilisatie niet altijd uit. Gesensibiliseerde patiënten ontwikkelen, wanneer de concentratie van het allergeen laag is en de duur*

⁴ Mathias CGT. Contact dermatitis and workers compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. J Amer Acad Dermatol 1989; 20: 842-848.

⁵ https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg.org/uploads/131013_richtlijn_contacteczeem.pdf

Meldpunt PURslachtoffers

van de blootstelling aan het allergeen kort is, namelijk niet altijd klinisch zichtbaar contacteczeem (Belsito 2000, Beltrani 1997).'

Pagina 30: 'De testreacties kunnen heftig uitvallen en een bulleuze reactie veroorzaken, ze kunnen langdurig zichtbaar blijven en ook wel jeuken; zes weken lang is geen uitzondering.

Bij aanwezigheid van een sterke contactsensibilisatie kan tijdens het testen een exacerbatie ontstaan van het oorspronkelijke eczeem. Bij patiënten met psoriasis ontstaat soms op de testplaats door het isomorfprikkeleffect een psoriasisplek.

In zeldzame gevallen gaat een contactallergie tevens gepaard met een type I-allergie voor het zelfde of een gerelateerd allergeen. Een snel na het aanbrengen van het allergeen optreden van een type I- 15 allergische reactie is dan mogelijk; dit kan variëren van urticaria tot een anafylactische shock. Af en toe wordt een dergelijke gebeurtenis in de literatuur vermeld'

Pagina 31: 'De plakproef wordt bemoeilijkt door het feit dat de voorspellende waarde van positieve en/of negatieve testuitslag van de testreeksen als geheel vaak moeilijk te bepalen is. Bij een negatieve plakproef is het dan ook van belang om verder na te vragen en te testen als de anamnese en de blootstelling er aanleiding toe geven. Dus de hoekstenen van de diagnostiek blijven de anamnese en lichamelijk onderzoek (Johansen 2011, Diepgen & Coenraads 2000).'

Uit deze citaten blijkt dat huidtesten met de nodige voorzichtigheid moeten worden uitgevoerd en geïnterpreteerd, en alleen dan moeten worden ingezet in geval noodzakelijk voor de behandeling. In het kader van een beroepsziektemelding in geval van een vermoede beroepsziekte, moeten huidtesten gezien de beperkte bewijskracht en de bijkomende gezondheidsrisico's sterk worden ontraden.

Opmerking van het Meldpunt:

Dezelfde risico's en beperkte bewijskracht van testen geldt natuurlijk ook voor andere slachtoffers dan werknemers.

4. Registratierichtlijn G001 werkgerelateerd astma, NCVB (2014)⁶. Deze richtlijn is bedoeld voor de Cascodes R612 beroepsastma en R679 (door het werkverergerend) astma. Voor de melding van astma als beroepsziekte wordt geen onderscheid verlangd tussen allergisch of niet-allergisch astma.

In deze richtlijn worden de zogenaamde patchtesten niet genoemd in het kader van diagnostiek. Van de zogenaamde intracutane huidtesten wordt op pagina 7 gesteld dat de voorspellende waarde van specifieke IgE bepaling bij allergenen met een laag moleculair gewicht laag is. Het immunologisch mechanisme waardoor zij beroepsastma veroorzaken is nog niet opgehelderd. Een positieve uitslag op een

⁶ <http://www.beroepsziekten.nl/datafiles/G001.pdf>

Meldpunt PURslachtoffers

dergelijke huidtest is niet bewijzend voor de diagnose, aldus de richtlijn. In het achtergronddocument, behorende bij deze registratierichtlijn, wordt dit nog eens bevestigd op de pagina's 13 en 14.

Bovengenoemde richtlijnen en achtergronddocumenten bevestigen allemaal dat de zogenaamde patchtesten, met name in geval van allergenen met een laag molecuulgewicht (LMG), slechts worden gehanteerd in geval van noodzakelijk voor het kiezen van de juiste behandeling. In het kader van beroepsziektemelding zijn huidtesten (patchtesten of intracutane huidtesten), zowel bij huidklachten als longklachten ten behoeve van onderscheid tussen allergisch of niet-allergisch genese tijdrovend, duur, riskant, niet conclusief en volgens de richtlijnen expliciet gesteld: onnodig.

Dat [REDACTED] voor de acceptatie van beroepsziektemeldingen volgens "de gouden standaard" toch testen eist, wekt dan ook verbazing. Enerzijds vanwege de daaraan verbonden risico's, en anderzijds vanwege het lage bewijsgehalte van een negatieve uitslag, die een groot risico heeft een fout-negatieve uitslag te zijn. Als uit hoofde van een fout-negatieve uitslag de conclusie wordt getrokken dat er geen sprake is van een beroepsziekte, dan is de kans dat daarmee de plank wordt misgeslagen groot.

Wat geen verbazing wekt is dat met deze achtergrond zo weinig (beroepsziekte-) meldingen bij het NCvB bekend zijn. Indien - zonder testen - de meldingen met tientallen worden geweigerd, terwijl er ten onrechte negatieve conclusies worden getrokken bij een negatieve uitslag van patchtests, beïnvloedt dat de cijfers van het NCvB in aanmerkelijke zin. Aan die cijfers kan dan ook geen waarde worden gehecht.

Maar er is meer waarom het Meldpunt de keuze voor [REDACTED] betreurt.

Aan het Meldpunt is bekend dat [REDACTED] in nauwe relatie staat met een van zijn vroegere collega's met wie hij langdurig samenwerkte in zijn DSM tijd: [REDACTED] die als toxicoloog werkzaam is onder de naam [REDACTED]. Deze [REDACTED] wordt, naar het Meldpunt bekend is, aantoonbaar in voorkomende gevallen door [REDACTED] als deskundige ingeschakeld.

Deze [REDACTED] heeft zich over de isocyanaatslachtoffers tijdens een bijeenkomst van CGC-NVAB op 13 juni 2013 in Den Bosch publiekelijk uitgelaten in die zin dat:

"hij zou willen dat de beweerdelijke slachtoffers bijeen zouden worden gebracht in een kamer, alwaar hij dan wel bereid zou zijn om isocyanaten in te blazen, om te zien of ze daarop zouden reageren".

Wat van dit soort uitspraken gevonden kan worden laat het Meldpunt graag aan de lezer.

Het Meldpunt volstaat met de verwijzing naar de vele slachtoffers die zich met ernstige klachten hebben gemeld. Onder meer kan worden verwezen naar de gevolgen van de Bhopalramp in 1984, een isocyanaatramp, u naar het Meldpunt aanneemt welbekend, die vele slachtoffers heeft geëist.

Meldpunt PURslachtoffers

Voor het Meldpunt staat vast dat lieden die zich aan het soort uitspraken als voornoemd wagen, en degenen die zich daarmee affiliëren, minst genomen niet als onafhankelijke deskundigen kunnen worden gekwalificeerd.

Het algehele beeld dat op grond van het voorgaande daarmee rond de heer Bakker ontstaat, is er een van een deskundige die voorshands niet als voldoende onafhankelijk is te kwalificeren. Het Meldpunt heeft dan ook ernstige bedenkingen bij de betrokkenheid van [REDACTED] bij het team van deskundigen, en bij het bereiken van het gestelde doel: In het belang van de patiënten.

3. Opmerkingen bij het concept voor een procedure voor het ontwikkelen van een evidence based diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten.

3a. Ten aanzien van de voorwaarden voor het protocol

Ten aanzien van de voorwaarden waaraan het protocol dient te voldoen heeft het Meldpunt de volgende opmerkingen.

De voorwaarden gaan uit van een State of the Art protocol. Dat protocol heeft tot doel het vaststellen van klachten van voorbijgaande aard, en klachten uit hoofde van te objectiveren blijvende medische aandoeningen.

Niet wordt concreet beschreven waar de objectivering uit bestaat.

(Nog) niet wordt beschreven en gemotiveerd uit welke (in hiërarchische volgorde te nemen) stappen deze objectivering bestaat. Dat is naar het oordeel van het Meldpunt wel noodzakelijk voor de (juridische) toetsbaarheid van de onderzoeksstrategie.

Indien in deze objectivering betrokken wordt het uitvoeren van testen, zij het (subcutane of epicutane) huid- of ademhalingstesten, dan moet naar het oordeel van het Meldpunt, gelet op de in de wetenschap beschreven gevaren daarvan (zie hiervoor), de (aard van) de noodzaak en de (hiërarchische) plaats van deze testen in de onderzoeksstrategie als bewijsmiddel voor de causaliteit gemotiveerd worden vastgelegd, om een juridische toets van die noodzaak door een rechter mogelijk te maken.

Immers, in een juridische procedure zal zich in de sfeer van de causaliteit nadrukkelijk de vraag voordoen:

Moet een slachtoffer zich - potentieel - ten detrimente van zijn gezondheid aan een dergelijk onderzoek onderwerpen?

De rechter moet ter beantwoording van die vraag in staat gesteld worden om de hiërarchische plaats van het testen in het onderzoeksprotocol te beoordelen, en aan de hand van gemotiveerde evaluatie van de gevaren daarvan zoals blijkend uit de

Meldpunt PURslachtoffers

wetenschappelijke literatuur te beoordelen of - in het licht van het gestelde doel, te weten (geen behandeldoel maar) het beantwoorden van een causaliteitsvraag, het nemen van een gezondheidsrisico van de eiser kan worden geveegd.

3b. Ten aanzien van de 6-stappensystematiek en de gestelde 50% + norm

Het Meldpunt begrijpt dat het protocol tot doel heeft om inzicht te krijgen in de mate van zekerheid waarmee de klachten te relateren zijn aan het aanbrengen van ter plaatste samengestelde gespoten PURschuim.

In *bijlage 2* wordt in dat verband de - inmiddels - 6 stappensystematiek van het NCvB beschreven. Deze systematiek is bedoeld om vast te stellen of er sprake is van een arbeidsgerelateerde aandoening van een werknemer. In deze systematiek wordt bij stap 5 een afweging vermeld:

*"of er sprake is van een klinisch waarneembare ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die **voor 50% of meer** door de isolatiewerkzaamheden heeft plaatsgevonden".*

Begrijpt het Meldpunt deze zinsnede goed, dan ziet deze stap op het vaststellen van het belastingspercentage. Dat percentage dient volgens deze systematiek voor 50% of meer in de sfeer van de door de werknemer verrichte isolatiewerkzaamheden te zijn gelegen.

Vraag:

Wat is de reden dat in het voorgestelde protocol, en in het 6-stappenplan voor alle slachtoffers een 50%-norm wordt gehanteerd? En hoe wordt deze keuze gemotiveerd, in aanmerking nemend het navolgende.

Opmerking 1:

Zou deze norm zijn afgeleid uit de - inmiddels verouderde - definitie van "een beroepsziekte" door het Coronel Instituut ("*een beroepsziekte is een ziekte die in overwegende mate door de arbeid is veroorzaakt*") dan hecht het Meldpunt er aan op te merken dat deze definitie anno 2015 geen opgeld meer doet. Immers, de Commissie Arbeidsomstandigheden SER, Arbo/1028, 3 januari 2014 definieert een arbeidsgerelateerde ziekte als volgt:

"een klacht of aandoening die mede bepaald is door factoren in het werk".

Een 50%+ norm kan daaruit niet worden afgeleid.

Opmerking 2:

Voor werknemers geldt voorts ten aanzien van de causaliteitsbepaling de civiele jurisprudentie op dit punt. Niet valt in te zien dat voor andere slachtoffers (niet werknemers) een ander regime zou moeten gelden.

De Hoge Raad heeft in zijn arresten van 7 juni 2013 uitgemaakt dat voor de kwalificatie beroepsziekte (i.e. causaliteit met de werkzaamheden, voor werknemers) "*een ondergrens*" heeft te gelden.

Meldpunt PURslachtoffers

In het kort rust ingeval van beroepsziekten in civiele zaken op de werknemer het bewijs dat:

- hij *is blootgesteld* aan voor de gezondheid schadelijke factoren;
- deze factoren zijn klachten kunnen veroorzaken.

Hij kan dat bewijs leveren door middel van⁷:

- wetenschappelijke kennis in algemene termen;
- afhankelijk van de omstandigheden van het geval: een deskundige blootstellingsevaluatie met als doel vaststelling van de concrete belasting van zijn gezondheid⁸;
- afhankelijk van de omstandigheden van het geval: een deskundige *medische* evaluatie van de vraag of zijn klachten door de blootstelling "*kunnen zijn veroorzaakt*", waaraan een - juridische - ondergrens⁹ te stellen is.

Die ondergrens is ook in casu van belang. Deze ondergrens is op grond van de in 2013 verschenen jurisprudentie te omschrijven als volgt:

Het verband mag niet zo onwaarschijnlijk zijn dat,

- *alle* relevante factoren in aanmerking genomen voorshands moet worden geoordeeld dat de blootstelling voor het ontstaan van de klachten van geen betekenis is¹⁰, dan wel;
- de relatie tussen de blootstelling en de klachten *op grond van een medische beoordeling als te vaag en onbepaald heeft te gelden*¹¹. Deskundigen die hun oordeel onvoldoende wetenschappelijk verantwoorden, kunnen niet worden gevolgd¹². Aan deskundigenoordelen en rechterlijke oordelen worden in dat verband hoge motiveringseisen gesteld;
- en, last but not least: *een aanmerkelijke kans* is voor het aannemen van de causaliteit echter niet nodig¹³.

De vraag dringt zich op om welke reden, in het licht van deze jurisprudentie, in het concept protocol de 6-stappensystematiek van het NCvB in aanmerking wordt genomen.

Deze gaat immers in weerwil van de visie van de SER commissie en in weerwil van voornoemde jurisprudentie, zelfs ten aanzien van werknemers kennelijk uit van *een aanmerkelijke kans* van 50% of meer.

⁷ HR 7 juni 2013 ECLI:NL:HR:2013:BZ1721 (Ritsma/Lansink).

⁸ Aandacht verdient dat een retrospectieve blootstellingsbeoordeling met name ingeval van blootstelling aan toxische stoffen zeer grote onzekerheidsmarges kent. Vgl. L.E.M. Charlier, annotatie bij Hof Arnhem-Leeuwarden 20 augustus 2013, ECLI:NL:GHARL:2013:6202, L&S 2014 nr. 2.

⁹ HR 7 juni 2013 ECLI:NL:HR:2013:BZ1721 (Ritsma/Lansink) ro. 4.1.3 en Hof Den Haag 7 mei 2013, ECLI:NL:GHDHA:2013:1294 in vervolg op LJN AA8369 (Dikmans/Unilever).

¹⁰ Hof Den Haag 7 mei 2013, ECLI:NL:GHDHA:2013:1294 ro. 6 en 7.

¹¹ HR 7 juni 2013 ECLI:NL:HR:2013:BZ1717 (Van der Wege/SVB) ro. 4.2.3

¹² in HR 7 juni 2013 ECLI:NL:HR:2013:BZ1717 (Van der Wege/SVB) leidde een uitsluitend op "*kennis, ervaring en intuïtie*" gebaseerd deskundigenoordeel tot cassatie van het daarop gefundeerde rechterlijk oordeel. Een dergelijk oordeel is voor de motivering niet genoeg.

¹³ vgl. HR 23 november 2012 ECLI:NL:HR:2012:BX7264, NJ 2012,669 ingeval van een medische fout.

Meldpunt PURslachtoffers

Opmerking 3:

Het Meldpunt onderschrijft het streven naar een evidence based protocol. Echter, waar wetenschappelijk bewijs tot dusver tekortschiet, moet ook waarde worden gehecht aan de ruime kring van slachtoffers die zich met vergelijkbare klachten hebben gemeld, direct na het aanbrengen van de PUR. Tevens moet waarde worden gehecht aan de wijze waarop in de rechtspraak met causaliteitsonzekerheid wordt omgegaan.

Zoals bijvoorbeeld ook in whiplashzaken wordt gezien kan niet alle causaliteit wetenschappelijk bewezen worden, omdat soms de wetenschappelijke meetlat daartoe (nog) te kort is. De jurisprudentie heeft daartoe de regel uit het arrest van de Hoge Raad inzake Zwolsche Algemeene / De Greef¹⁴ ontwikkeld, die het navolgende tot uitgangspunt neemt:

1. dat geen al te hoge eisen aan het bewijs van het oorzakelijk verband tussen het ongeval en de gezondheidsklachten kunnen worden gesteld;
2. dat het ontbreken van specifieke, medisch aantoonbare verklaring voor de klachten voor rekening komt van de veroorzaker van het ongeval (lees in de onderhavige gevallen: de blootstelling).

De Hoge Raad oordeelt dat:

"het Hof heeft zich weliswaar gebaseerd op het bestaan van klachten, die naar hun aard subjectief zijn, doch waarvan niettemin kan worden vastgesteld dat zij

- a. aanwezig,
- b. reëel,
- c. niet ingebeeld,
- d. niet voorgewend en
- e. niet overdreven zijn.

In die gevallen moet, ook bij ontbreken van objectief causaliteitsbewijs, causaliteit worden aangenomen.

De Hoge Raad vervolgt immers:

"het feit dat het gaat om klachten die niet te herleiden zijn tot medisch vaststelbare afwijkingen, komt - zij het tot op zekere hoogte - voor rekening van de schadeveroorzaker. Wanneer het gaat om stoornissen blijft het niet beperkt tot objectiveerbare stoornissen in de zin van medisch waarneembare beschadigingen, afwijkingen of gebreken, maar ook telt het bestaan van subjectieve klachten mee.

Daarbij is van belang dat uit de rapporten blijkt dat het slachtoffer niet simuleert of overdrijft."

¹⁴ HR 8 juni 2001 NJ 2001/433

Meldpunt PURslachtoffers

In dit verband is ook van belang het recente arrest van het Hof Arnhem-Leeuwarden¹⁵ ingeval van whiplashklachten na een auto-ongeval. Het Hof oordeelde dat:

" Het enkele feit dat het klachten betreft die naar hun aard subjectief zijn, niet betekent dat het bewijs ervan niet geleverd kan worden. Wanneer kan worden vastgesteld dat het klachtenpatroon plausibel is, hetgeen doorgaans het geval zal zijn bij een consistent, consequent en samenhangend patroon van klachten, kan van het bestaan van dergelijke subjectieve klachten worden uitgegaan. Aan het bewijs van het oorzakelijk verband tussen het ongeval en deze klachten mogen in dat geval geen al te hoge eisen worden gesteld, in die zin dat het ontbreken van een specifieke, medisch aantoonbare verklaring voor de klachten niet in de weg staat aan het oordeel dat het bewijs van het oorzakelijk verband geleverd is (vgl. Hoge Raad 8 juni 2001, LJN: AB2054, NJ 2001, 433). Indien komt vast te staan dat de benadeelde voor het ongeval de klachten niet had, de klachten op zich door het ongeval veroorzaakt kunnen worden en een alternatieve verklaring voor de klachten ontbreekt, zal het bewijs van het oorzakelijk verband daarmee veelal geleverd zijn;

Een vergelijkbare uitspraak wordt gevonden in Hof Leeuwarden van 9 oktober 2012, LJN: BX9658, r.ov. 30 en Hof Den Bosch van 12 februari 2013, LJN: BZ2030

Opmerking 4:

Tot slot zij ten aanzien van de 50%-norm opgemerkt.

De vraag moet worden beantwoord of een arts in staat zal zijn om - evidence based - een conclusie te trekken rond de veroorzaking in die zin dat hij het onderscheid zal kunnen maken tussen bijvoorbeeld een veroorzakingspercentage van 49 of 51%. Het is de inschatting van het Meldpunt dat dat niet mogelijk zal zijn.

Daarnaast doet zich de vraag voor of, indien een slachtoffer overlijdt aan een 45% kans, die kans als onbetekenend moet worden gekwalificeerd. De vragen kunnen zich voordoen in de sfeer van de predispositie¹⁶ en de proportionele leer¹⁷, en de gewenste antwoorden daarop, worden daarmee geheel terzijde gesteld. De 6-stappensystematiek lijkt op basis van de 50% norm daarvan uit te gaan.

¹⁵ 5 februari 2013, LJN: BZ0801

¹⁶ Predisposities worden in de juridische zin causaal aan de veroorzaker toegerekend. vgl. mr. A.J. Van, "Vraag het aan de deskundige! Maar hoe?" TVP 2003 nr. 4 blz. 106 e.v. voor een uitwerking van de termen "predispositie" en "pre-existentie".

¹⁷ Dat is zeer zeker niet in overeenstemming met het leerstuk der proportionele aansprakelijkheid, waarvoor korthedshalve verwezen wordt naar HR 31 maart 2006 ECLI:NL:HR:2006:AU6092 en AU6093. Vgl. ook HR 31 maart 2006, NJ 2011, 250, met nt. T.F.E. Tjong Tjin Tai; HR 14 december 2012, NJ 2013, 236 en HR 21 december 2012, NJ 2013, 237, met nt. S.D. Lindenbergh. Vgl. ook C. van Dijk, "De Hoge Raad stemt in met het leerstuk van proportionele aansprakelijkheid" NTBR 2006 nr. 44, J.S. Kortmann: Nefalit /Karamus: proportionele aansprakelijkheid? NJB 2006, 26 p. 1404 e.v. Vgl. ook: Mr. J.C.J. Wouters: Proportionele aansprakelijkheid, kansschade en verlies van een kans in het Nederlandse aansprakelijkheidsrecht (I) en (II slot), WPNR 4 mei 2013/6973 en WPNR 11 mei 2013/6974.

Meldpunt PURslachtoffers

In dat verband is van belang hetgeen het Hof Arnhem reeds in 1998 stelde ten aanzien van de motivering van het oordeel van deskundigen. De meest recente, daaraan te stellen motiveringseisen¹⁸ luiden als volgt:

- Het rapport vermeldt de feiten, omstandigheden en bevindingen waarop het rapport berust;
- Het rapport geeft blijk van een geschikte methode van onderzoek om de voorgelegde vraagstelling te beantwoorden;
- *In het rapport wordt op inzichtelijke en consistente wijze uiteengezet op welke gronden de conclusies van het rapport steunen;*
- Het rapport vermeldt de bronnen waarop het berust, daaronder begrepen de gebruikte literatuur en de geconsulteerde personen;
- De rapporteur blijft binnen de grenzen van zijn deskundigheid.

In herinnering wordt geroepen dat de Hoge Raad zich in zijn arrest SVB / Van der Wege in 2013 heeft uitgelaten in die zin dat een oordeel van een arts dat is gebaseerd op "*kennis, ervaring en intuïtie*"¹⁹ onvoldoende motivering kent om tot een goed gemotiveerd juridisch oordeel te komen. Anders gezegd: ten aanzien van de derde bullet is een goed bedoelde schatting van een veroorzakingspercentage (zo u wilt: van 49 of 51%) in de juridische zin onvoldoende.

Dat betekent dat de norm die wordt gesteld niet goed hanteerbaar is. Hoewel hij de indruk van fine-tuning en wiskundig te berekenen zekerheid geeft, is dat allerminst wat met een dergelijke norm wordt bereikt.

In dat verband ware het beter, en zuiverder om vooreerst de vraag te stellen

1. Valt in het licht van alle omstandigheden van het geval uit te sluiten dat de klachten door de blootstelling zijn veroorzaakt.
2. Is het in het licht van alle feiten en omstandigheden aannemelijk dat de klachten (met inachtneming van de definitie van de SER commissie) (mede) zijn veroorzaakt door de blootstelling, en, evidence based, te betogen om welke concrete reden dat het geval is.

Het Meldpunt maakt in het licht van het voorgaande ernstig bezwaar tegen het uitgangspunt van de 6-stappensystematiek, meer specifiek tegen het gebruik van de 50%+ norm.

Het kan in de opvatting van het Meldpunt niet zo zijn dat bij het protocol voor een juridisch toetsbare en wetenschappelijk verantwoorde diagnostiek met deze juridische context geen rekening gehouden wordt.

¹⁸ Gerechtshof Arnhem, VR 1998, 123, [ECLI:NL:GHARN:1998:AK3903](#) LJN AK3903, Gerechtshof Arnhem, en recent Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg 30 januari 2014 nr. 2014/18 (m.nt. prof. mr. J.C.J. Dute)

¹⁹ de arts in kwestie kwam in dat geval tot een veroorzaking van 75%

Meldpunt PURslachtoffers

Dat uitgangspunt wordt door de SER, alsmede door de jurisprudentie op het punt van beroepsziekten in ieder geval niet gedragen.

4. Ten aanzien van de projectgroep

Zie hiervoor, eerste kanttekening.

Voor het overige bestaan op dat punt geen opmerkingen, in aanmerking genomen de concrete consultatie van op Nederlands en Europees niveau erkende deskundigen als ECEMed, Prof. B. Nemery en dr. A. Goossens in de klankbordgroep, zoals in bijlage 3 opgenomen.

5. Ten aanzien van de bestaande werkwijzen en richtlijnen

Zie hiervoor, eerste kanttekening voor opmerkingen omtrent de bestaande richtlijnen, en tevens hiervoor: de opmerkingen hiervoor omtrent het 6-stappenplan (bijlage 2), met name op het punt van de 50%+ norm.

6. Ten aanzien van de klankbordgroep

Het Meldpunt juicht de samenstelling van de klankbordgroep toe. Het is van belang internationale consensus te zoeken. De Klankbordgroep ware echter gelet op de vergaande Amerikaanse kennis en de verdergaande EPA voorschriften²⁰ aan te vullen met Amerikaanse deskundigen als bijvoorbeeld Dr. Carrie Redlich, verbonden aan de Yale Universiteit. Onderstaand volgen de contactgegevens:

[REDACTED]
Professor of Medicine
Pulmonary and Occupational and Environmental Medicine
Program Director, Yale Occupational and Environmental Medicine Program
135 College St, rm 366
New Haven, CT 06511
[REDACTED] (office)
[REDACTED] (cell)

Voorts een opmerking omtrent de toevoeging "om draagvlak en waar mogelijk consensus te creëren" onder het kopje "klankbordgroep".

Deze opmerking stemt het Meldpunt tot nadenken. Het komt het Meldpunt voor dat de wetenschap niet ophoudt bij de Nederlandse landsgrenzen. Dat betekent dat naar het oordeel van het Meldpunt internationale consensus als uitgangspunt en voorwaarde heeft te dienen.

Bij gebreke van internationale consensus kan met een uitsluitend Nederlands protocol, mede gedomineerd door (want uitgevoerd in hoofdzaak op initiatief van) de industrie, niet

²⁰ vgl. <http://www.cdc.gov/niosh/topics/isocyanates/> en EPA: risico's en maatregelen en de United States Consumer Product Safety Commission: State Report 2012

Meldpunt PURslachtoffers

worden ingestemd. Het doel moet zijn een internationaal wetenschappelijk gedragen protocol met instemming op het hoogste wetenschappelijk niveau.

In dat verband moet lering getrokken worden uit de geschiedenis. Een herhaling van de gevolgen van de algemeen bekende lobby van de industrie, met desastreuze gevolgen voor vele slachtoffers, zoals zich heeft voorgedaan ingeval van het gebruik van asbest, tabaksrook, suiker²¹ et cetera moet naar het oordeel van het Meldpunt te allen tijde worden voorkomen.

7. Ten aanzien van de participanten

Zie hiervoor, eerste kanttekening. Verder geen opmerkingen.

8. Ten aanzien van de doorlooptijd

Geen opmerkingen.

9. Tenslotte

Uw onderzoek wordt gedaan 'in het belang van de patiënten'.

Wat het Meldpunt tot dusver in de onderzoeksopzet mlt, is de houding die samenhangt met het voorzorgsbeginsel: *'bij twijfel niet doen'*.

Bij het focussen op andere mogelijke oorzaken en het gebruiken van voor de gezondheid van de patiënten gevaarlijke testmethoden, komt het op ons over dat het belang van de patiënten juist niet voorop staat, maar het belang van de industrie, die zoveel mogelijk rek wil in de mogelijkheden tot PURisolatie. Datzelfde geldt voor het voorgestelde uitgangspunt van de 50%-norm.

Het Meldpunt heeft door de meldingen en uit een enquête en uit onze eigen ervaringen gezien dat er een duidelijke relatie in de tijd is tussen het aanbrengen van de isolatie en het bijna onmiddellijk daarna ontstaan van de klachten. Essentieel is daarbij dat hele gezinnen dezelfde klachten krijgen, inclusief de huisdieren. Ook de klachten van huisdieren zouden in het onderzoek moeten worden meegenomen, omdat zij steeds ernstiger klachten krijgen na langer verblijf in de vervuilde huizen en uiteindelijk ook sterven. In aanmerking moet dus worden genomen de massaliteit van de klachten, waarbij de slachtoffers pas na het moment van isolatie klachten krijgen. Hieruit zijn in het verleden ook op wetenschappelijke basis causaliteitsverbanden getrokken.

Daarbij wil het Meldpunt ook verwijzen naar wat er gebeurt als een hele wijk klachten krijgt zoals in Heerenveen.

Hoe denkt de GGD terugkijkend op dit onderzoek over de wetenschappelijk gehanteerde methoden? Van de bewoners weten wij dat zij uiterst ontevreden zijn over de onderzoeken en de uitkomsten daarvan en de individuele oplossingen daarbij. Het Meldpunt hoopt dat de commissie van onderzoekers zich realiseert hoe desastreuus een PURsensibilisering is voor

²¹ vgl. laatstelijk: <http://www.npowetenschap.nl/nieuws/artikelen/2015/Maart/Suikerlobby.html>

Meldpunt PURslachtoffers

een gezin. Waar niet alleen de woning en de inboedel niet meer toegankelijk is, maar ook de gezondheid voor altijd schade heeft opgelopen. Met een grote materiële en immateriële schade tot gevolg.


10. Slotopmerkingen

Rest tot slot op te merken dat het Meldpunt natuurlijk met het voorgaande nimmer geacht kan worden in individuele gevallen de slachtoffers te binden aan enige vorm van consensus die invloed kan hebben op hun individuele zaken.

Het voorgaande is dan ook opgesteld met het doel een bijdrage te leveren aan de kwaliteit van de totstandkoming van een wetenschappelijk verantwoord protocol. Het voorgaande kan nimmer gebruikt worden als verweer tegen individuele slachtoffers.

Dat laat onverlet dat het Meldpunt uw verzoek om inbreng te leveren zeer waardeert. Het Meldpunt is dan ook bereid in de toekomst daaraan te blijven bijdragen.

Met vriendelijke groet,


Voorzitter Meldpunt PURslachtoffers
<http://www.meldpuntpurslachtoffers.nl/>

Meldpunt PURslachtoffers

Van: [redacted]@minbzk.nl]
Verzonden: donderdag 26 mei 2016 17:43
Aan: [redacted]
Onderwerp: reactie Pur-protocol

Geachte heren,

Bijgevoegd mijn reactie op het opgestuurde protocol en achtergrond document:

- De inhoud van het medisch protocol kan ik als bouwkundige niet beoordelen en zal ik moeten afleiden uit een breed draagvlak onder medici. Is het voornemen nog steeds om de opgestuurde opmerkingen onder een brede(re) groep medici nogmaals te bespreken tijdens een soort tweede consensus-bijeenkomst?
- Wellicht is het wenselijk om in het achtergrond document iets meer informatie op te nemen, of en zo ja in hoeverre het protocol afwijkt van de aanpak in Duitsland en België. Deze landen worden aangehaald bij de geraadpleegde experts en bij specifieke test worden overeenkomsten cq standpunten benoemd en in het protocol wordt op enkele plekken gezegd dat eea is gebaseerd op vigerende, (inter)nationale richtlijnen. Voor draagvlak en discussie lijkt het me goed om te weten of het protocol/aanpak grotendeels gelijk is of waar grote verschillen zitten met de aanpak in Duitsland en/of België.

Daarnaast nog de vraag of aan de overige partijen is medegedeeld dat publicatie is voorzien voor eind juni ipv eind mei? Anders komen er wellicht vragen..

Zoals 18 april besproken heb ik het document ook aan mijn contactpersonen bij enkele andere overheidsinstanties gestuurd.

In dezen ben ik alleen doorgeefluik en geven die reacties niet de reactie van het ministerie van BZK weer.

11.1

Met vriendelijke groet,

[redacted]

**Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan
isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers**

Achtergronddocument

Amsterdam / Groningen, 11.04.16

T. Rustemeyer, hoogleraar Dermato-Allergologie
en Arbeidsdermatologie VUmc

F. Duijm, milieu-arts GGD Groningen

J.G. Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige AMC

H.R. 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, irritatief (inclusief het Reactive Airway Dysfunction Syndrome) of allergisch, de novo (nieuw) of uitgelokt bestaand astma
 - Extrinsieke allergische alveolitis
 - Contacteczeem, irritatief 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, huidartsen, allergologen, huisartsen, milieuarsten 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: milieuarst, bedrijfsarts, klinisch arbeidsgeneeskundige, arbeidshygiënist, toxicoloog, beroepsziektespecialist en chemicus.
- Conform de Registratie Richtlijnen Werkgerelateerd Astma en Werkgebonden ContactDermatosen van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC en het actuele Zesstappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van hetzelfde instituut.

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. Duim, medisch milieukundige en gezondheidscoördinator van de GGD Groningen, tevens lid van de PUR Expertgroep
- J.G. Bakker, bedrijfsarts en beroepsziektespecialist 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 projectgroep: zie bijlage 3
- Toegevoegde literatuur van experts: zie bijlage 4

4. Consultatieronde

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.

- Ministerie van Binnenlandse Zaken: [redacted] en [redacted]
- Belangenbehartigende organisaties
 - Meldpunt PURslachtoffers
 - Kennisplatform Gespoten PURschuim: [redacted]
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: [redacted] longarts, tevens lid van PUR Expertgroep
 - Longziekten OLVG Amsterdam: longarts met aandachtsgebieden astma, allergie en beroepsgebonden huid- en longaandoeningen.
 - KU Leuven, afdeling Industriële Toxicologie en Arbeidsgeneeskunde, hoofd [redacted]
 - Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) te Bochum [redacted] internist en arbeidsgeneeskundige
 - Beroepsgebonden huidaandoeningen
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie VUmc Amsterdam, [redacted]
[redacted] dermato-allergoloog, voorzitter projectgroep Protocol PUR
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie UMCG Groningen, [redacted]
[redacted], dermato-allergoloog, emeritus hoogleraar
 - Dermato-Allergologie UZ Katholieke Universiteit Leuven, [redacted]
dermato-allergoloog
 - Toxicologie

- [redacted] bedrijfsarts, voormalig beroepsziektespecialist Longen, Dermatologie en Toxicologie
- Department of Health Evidence Radboud Universiteit Nijmegen Medical Center [redacted], toxicoloog, arbeidshygiënist en moleculair epidemioloog, tevens lid van de PUR Expertgroep
- RIVM Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum [redacted] 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 [redacted], arbeidshygiënist
- Neurologie:
 - Medisch Spectrum Twente [redacted], 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)
 - Polikliniek Mens en Arbeid NCvB AMC
 - [redacted] bedrijfsarts/ beroepsziektespecialist en klinisch arbeidsgeneeskundige Longen
 - [redacted], bedrijfsarts, voormalig beroepsziektespecialist Longen, Dermatologie en Toxicologie
 - [redacted] 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) [redacted] chemicus en [redacted], internist
- PUR Expertgroep
 - GGD
 - [redacted] medisch milieukundige, tevens lid PUR Expertgroep en lid van de projectgroep protocol PUR
 - [redacted] medisch milieukundige, toxicoloog en adviseur gevaarlijke stoffen, tevens lid van de PUR Expertgroep
 - [redacted], medisch milieukundige
 - [redacted], medisch milieukundige
 - [redacted], medisch milieukundige
 - [redacted] adviseur milieu en gezondheid
 - RIVM
 - [redacted], bureau Reach
 - [redacted] regio adviseur milieu en gezondheid – regio Zuid
 - [redacted] regio adviseur milieu en gezondheid – regio Zuid
 - [redacted], toxicoloog en anaesthesist
 - NKAL
 - [redacted], longarts
 - [redacted], arbeidshygiënist
 - KU Nijmegen:
 - [redacted], toxicoloog
 - ECEMed [redacted] chemicus (tot en met 2013)

4.4 Toelichtingen

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

- *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 ontstaan door PURisolatie in woningen. 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.

- *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 duizend 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.

- *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.

In de beginperiode van de PUR Expertgroep maakte [REDACTED] deel uit van deze groep. 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 [REDACTED], chemicus en [REDACTED] internist het onderzoeksvoorstel, het standpunt van ECEMed zoals verwoord o.a. 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 [REDACTED]
- Op 26.01.16 gaf ECEMed aan niet aanwezig te zijn op de consensusbijeenkomst vanwege een aantal redenen, o.a. 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.

- *IPA*

Het IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallsversicherung) te Bochum met als hoofd [REDACTED] 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 Tolueen Diisocynaat), 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.

- o *KU Leuven, afdeling Industriële Toxicologie en Arbeidsgeneeskunde, hoofd [REDACTED]*

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

Ten tijde van het onderzoek bestond nog grote onduidelijkheid over 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 initiele 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 werknemers 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.
- ECEMed
Naar verluidt heeft men sedert 2007 ongeveer 100 onderzoeken verricht bij huizenbezoekers en eveneens vele werknemers.
- Meldpunt Purlachtoffers
Naar verluidt zijn de gegevens van 150 "slachtoffers" opgenomen in de database van het meldpunt, bewoners, isoleerders (naar verluidt enkele tientallen), 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. Klachten van werknemers zijn naar verluidt niet bekend bij het Kennisplatform.
- Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.
Bij het NCvB is nog nooit een beroepsziekte gemeld ten gevolge van blootstelling aan PUR of isocyanaten. Bij navraag bij de Arbeid, de Arbodienst van de bouw bleek deze problematiek niet bekend te zijn op de spreekuren en systematische het periodiek medisch onderzoek.

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:
 - o van voorbijgaande aard,
 - o 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:

- o 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
- o 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 ("onderaannemer")
 - o Arbeidsdermato-allergologie: drs. Jan Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
 - o Arbeidspulmonologie: drs. Gerda de Groene, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer"), drs. Frans Duijm, milieuarts, 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): [redacted]
 - Longziekten OLVG Amsterdam [redacted]
 - NVAB
 - ECEMed ziekenhuis Rijnstaete: [redacted]
 - Gezondheidsraad, bij monde van [redacted] (formeel lid tot 01.01.14 maar met grote expertise).
 - o België
 - Longtoxicologie Leuven: [redacted]
 - o Duitsland
 - Arbeits- und Umweltmedizinische Poliklinik im IPA Bochum (hoofd [redacted] 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: [REDACTED]
 - NVAB
 - o België
 - Arbeidsdermatologie Leuven: [REDACTED]
 - o Duitsland
 - Universiteit Osnabrück: [REDACTED]
- Blootstelling:
- o IRAS: [REDACTED], 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 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

Gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR

02.02.16 VUmc Amsterdam
drs. H.R.L. Verhagen
prof. dr. T. Rustemeyer
dr. T. Pal

Inhoudsopgave

Samenvatting	22
Conclusie	
1 Inleiding	24
2 Methode	27
3 Resultaten	28
4.1 Klinische verschijnselen	
4.2 Limietwaarden	33
4.3 Gevoeligheid	
4.4 Immunologie	35
4.5 Diagnostiek	36
5 Bespreking	39
6 Conclusies	41
Bijlage	42
Referenties	57

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. 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 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.

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

TDI is een intermediair in de productie van flexibel PUR schuim en oppervlaktecoatings. 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 isocyaanaat, isocyaanzuur, ethyl isocyaanaat, propyl isocyaanaat, fenyl isocyaanaat.

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

Blaasmiddelen: 1,1,1,2,3,3,3-heptafluorpropaan 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
Benzyl dimethylamine	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 isocyaan 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.

2 Methode

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

ORdiisocyanatotoluene: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.

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?

4.1 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 spoedeisende hulp 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 geïncubeerd 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 vond 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 geïnccludeerd. 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 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 ontwikkelt. Pulmonaire effecten blijken grotendeels te bestaan uit bronchio-álveolaire 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. 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 beantwoordde 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 corticosteroïden (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 vijftientig niet atopische verf-spuitsers 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 systematic review de relatie tussen neurotoxiciteit en blootstelling aan PUR-schuim of aan isocyanaten. Hierin zijn tien case reports en een transversaal onderzoek geïnccludeerd, 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 isocyanaten 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 irritatief 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 isocyanaten 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 systematic 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).

4.2 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).

4.3 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 geïncludeerd.

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 luchtwegontsteking 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 isocyanaat astma. Zij vonden een correlatie tussen een isocyanaat 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 polymorphismen 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 antioxidant invloed 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 antioxidanten invloed 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 diisocyanaat astma (26). Ook worden er verbanden gevonden tussen GST gen, NAT1 gen polymorfismen en HLA klasse 2 genotypes.

4.4 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 isocyanaat astma. Uit de studie van Bello et al. komt naar voren dat blootstelling aan de huid bij mensen kan bijdragen aan de ontwikkeling van isocyanaat-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 isocyanaat 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 Wisniewski 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 µg/cm² op de huid ontstond ter plaatse een eczematuze 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 isocyaanastma. Ze concluderen dat er een verband zou kunnen zijn tussen IgE antilichaam reacties en sensibilisatie voor chemische stoffen. Zij tonen niet aan dat isocyaanastma 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 Immunrespons. 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 diisocyaanastma en hoe blootstelling precies plaatsvindt. Er zijn aanwijzingen dat blootstelling aan de huid een grotere rol speelt bij het veroorzaken van diisocyaanastma 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 diisocyaanastma (31). Het beschikbare onderzoek die enige informatie geeft over het immunologisch mechanisme, is dierexperimenteel (33).

4.5 Diagnostiek

Hur et al. (34) onderzochten in een survey achteenvijftig 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 isocyaanastma. 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 isocyaanastma. IgG antilichamen hebben geen relatie met isocyaanastma, 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 isocyaanastma 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 astmatische klachten.

Jonaïd B.S. et al. (38) onderzoeken in een survey de dosis-respons relatie is tussen eNO gehalten in uitgeademde 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 aërogeen 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 vrijdagmiddagen 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 uitgeademde 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.

5 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 aerosolen die zijn geïnhaald 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 Lijekind 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. 2000 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 elicitering 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 irritatieve 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.

6 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. 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 isocynaat 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

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

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. *Archive 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. Rechallenging 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.

Bijlage 4

Literatuur experts

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/nl/6u/nn6uwnjQw9KKSHx5HXEmIA/Multidisciplinaire-richtlijn-astma-STATUS-GEAUTORISEERD-28012014-def.pdf>
11. <http://www.nvalt.nl/uploads/63/Uh/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, 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.
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
1. Dirven-Meljer PC, De Kock CA, Nonneman MMG, Van Sleeuwen D, De Witt-de Jong AWF, Burgers JS, Opstelten W, De Vries CJH. NHG-Standaard Eczeem. *Huisarts Wet* 2014;57(5):240-52.
2. 4. Richtlijn Contacteczeem (2013) Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)
3. 5. Richtlijn Contacteczeem (2006) Nederlandse Vereniging voor Arbeids- en Bedrijfsgeneeskunde
4. 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. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. p. 113-146
5. 7. A. Goossens, T. Detienne, M. Bruze. Occupational allergic contact dermatitis caused by isocyanates. *Contact Dermatitis* 2002;47:304-308
6. 8. K. Aalto Korte, K. Suuronen, O. Kuuliala et al., Occupational contact allergy to monomeric isocyanates. *Contact Dermatitis* 2012;67:78-88
7. 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
8. 10. Mowe G. Health risks from isocyanates. *Contact Dermatitis* 1980;6(1):44-45
9. 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. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. p. 113-146
10. 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. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. p. 113-146
11. 13. Le Coz C.J. Hoofdstuk 22 Urticaria. In: Rustemeyer T., Elsner P., John S.M, Maibach H.I. Kaverna's Occupational Dermatology. 2nd ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2012. p. 113-146
12. 14. White et al. Allergic contact dermatitis from an organic di-isocyanate. *Contact Dermatitis* 1983;9(4):300-303
13. 15. Israeli et al. Intoxication due to dicyclohexylmethane-4,4 diisocyanate exposure *Int Arch Occup Environ Health* 1981;48(2):179-184
14. 16. Emmett et al. Allergic contact dermatitis in polyurethane plastic moulders. *J Occup Med* 1976;18(12):802-804
15. 17. Estlander T, Keskinen H., Jolanki R et al. Occupational dermatitis from exposure to polyurethane chemicals. *Contact dermatitis* 1992;27(3):161-165
16. 18. Frick et al. Occupational allergic contact dermatitis in a company manufacturing boards coated with isocyanate lacquer. *Contact Dermatitis* 2003;48(5):255-260
17. 19. Donovan et al. Rapid development of allergic contact dermatitis from dicyclohexylmethane-4,4-diisocyanate. *Dermatitis* 2009;20(4):214-217
18. 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
19. 21. Hoofdstuk 4 Contact Dermatitis and Patch-testing. In: Habif T. P., Clinical Dermatology, Sixth ed. Elsevier. 2016 p.126-129
20. 22. Hoofdstuk 6 Urticaria, Angioedema, and Pruritus. In: Habif T. P., Clinical Dermatology, Sixth ed. Elsevier. 2016 p. 126-129
21. 23
24. <http://www.beroepsziekten.nl/registratierichtlijnen/beroepsdermatosen/beroepscontactdermatosen>
24. <http://www.beroepsziekten.nl/het-zes-stappenplan-voor-beroepsziekten>

23. 25. 40. Mathias CGT. Contact Dermatitis and workers compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. J Amer Acad Dermatol 1989; 20: 842-848.

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



0

0

Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers

Basisdocument: flowcharts en toelichting

Amsterdam / Groningen, 08.04.16

T. Rustemeyer, hoogleraar Dermato-Allergologie
en Arbeidsdermatologie VUmc

F. Duijm, milieu-arts GGD Groningen

J.G. Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige AMC

H.R. Verhagen, arts-onderzoeker VUmc

Flowchart, toelichting en literatuur voor diagnostiek van longklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers

Wanneer een bewoner of werknemer luchtwegklachten heeft waarvan wordt vermoed dat dit een verband heeft met blootstelling aan PUR-schuim dient nadere diagnostiek door een longarts plaats te vinden.

Van astma en extrinsieke allergische alveolitis (EAA), hoewel de laatste zeer zeldzaam is, is in de medische literatuur beschreven dat deze kan worden veroorzaakt als gevolg van door blootstelling aan isocyanaten (zie onderstaande literatuur).

De diagnostiek van werk- en (woon)omgevingsgerelateerde longaandoeningen is gebaseerd op de, vigerende (inter)nationale richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van longartsen, huisartsen en bedrijfsartsen, zie onderstaande literatuurlijst. De relatie met werk respectievelijk de (woon)omgevingsfactor wordt bepaald met behulp van het actuele Zes-stappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) AMC (zie www.beroepsziekten.nl) en de bestaande Registratie Richtlijn Werkgerelateerd Astma van het NCvB. Voor EAA zie onderstaand advies.

Anamnese

Aard van de klachten

Subjectieve symptomen:

- Astma : piepen, kortademigheid en hoesten
- EAA : griepachtige klachten, kortademigheid, hoesten en gewichtsverlies.

Uitlokkende factoren: blootstelling via de lucht (aerogeen) of de huid aan isocyanaten

Diagnose

- Diagnostiek astma door blootstelling in beroep of de (woon)omgeving

Bij anamnestic aanwijzingen voor astma:

- Lichamelijk onderzoek waaronder auscultatie longen
- Longfunctieonderzoek: FEV1, FVC, flowvolume curve en reversibiliteit (vóór en na bronchusverwijding) en specifieke bronchiale provocatietest, ter bepaling van bronchiale hyperreactiviteit.
- Bloedonderzoek naar antistoffen: onderzoek totaal IgE en inhalatieallergenen, waaronder isocyanaten
- X-thorax op indicatie

Diagnose astma:

- Bij periodiek optredende dyspneu en expiratoir piepen, al dan niet met (productief) hoesten.
- Bij patiënten met periodiek hoesten zonder dyspneu of expiratoir piepen is reversibiliteit (FEV1-toename na bronchusverwijding met $\geq 12\%$ én ≥ 200 ml) obligaat voor de diagnose.

Astma veroorzaakt door blootstelling aan isocyanaten:

- Kan zowel via het immunologisch (allergologisch) mechanisme geschieden als door een niet-immunologisch (irritatief).
- Kan geheel "nieuw" zijn maar ook astma uitlokken dat reeds aanwezig was voor de blootstelling maar met weinig tot geen klachten.
- Eenmalige, zeer hoge blootstelling kan aanleiding geven tot een Reactive Airway Dysfunction Syndrome (RADS)
- Sensibilisatie kan optreden na blootstelling via de huid, waarna bij blootstelling vervolgens luchtwegklachten kunnen ontstaan.

Immunologisch onderzoek:

Bij verdenking op allergisch beroepsastma dient zich de mogelijkheid aan om met behulp van immunologisch onderzoek sensibilisatie voor een specifiek agens aan te tonen. Dat kan met behulp van intracutane huidtesten (skin prick test) en serologisch onderzoek, beide gericht op het aantonen van de aanwezigheid van specifiek IgE. Zowel de intracutane huidtest als het serologisch onderzoek blijken gevoelige methoden te zijn om specifiek IgE aan te tonen tegen HMG allergenen. Dit is in veel mindere mate het geval voor LMG allergenen zoals di-isocyanaten. Dat maakt de negatief voorspellende waarde van een specifieke IgE bepaling op isocyanaten dan ook laag. Bij diverse LMG allergenen is het immunologisch mechanisme waardoor zij beroepsastma veroorzaken overigens ook nog niet opgehelderd. Een positieve uitslag op een huidtest of bij serologisch onderzoek is niet bewijzend voor de diagnose beroepsastma, maar dient in samenhang met andere gegevens (werkgerelateerde klachten, werkgerelateerde longfunctieveranderingen) te worden bekeken.

- Diagnostiek extrinsieke allergische alveolitis (EAA) door blootstelling in beroep of (woon)omgeving

In verband met ontbreken van een gouden standaard wordt voorgesteld te conformeren aan de Position Paper van de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) "Occupational Hypersensitivity pneumonitis: a guide to diagnosis", gepubliceerd in Allergy in 2016.

Acute EAA door beroepsmatige blootstelling wordt gekenmerkt door:

1. Vermoeden van blootstelling aan verdacht agens (isocynaat)
2. Terugkerende episoden van klachten met een duur van 8-16 uur (zie boven), die telkens optreden 4-8 uur na blootstelling
3. Lichamelijk onderzoek: Tijdens episoden mogelijk inspiratoire crepitaties bij auscultatie
4. Longfunctie: Tijdens episoden wordt meestal een afname in de longvolumes gevonden (restrictief gestoorde longfunctie)
5. Bloedonderzoek: Tijdens episoden kan het aantal serum leucocyten toenemen
6. Beeldvormend onderzoek: HRCT thorax tijdens episoden toont ground glass verdichtingen en air trapping, compatibel met acute EAA
7. Allergologisch onderzoek: Verhoogde titer van specifiek IgG (precipiterende) antilichamen tegen antigeen
Eventueel aanvullende bevindingen:
8. Positieve provocatietest (op de werkplek of) in de woonomgeving
9. Immunologisch onderzoek: Lymfocytose bij broncho-alveolair lavage (BAL)
10. Verbetering na mijden van de blootstelling aan de verdachte blootstelling.

Subacute en chronische EAA door beroepsmatige blootstelling wordt gekenmerkt door:

1. Blootstelling aan verdacht agens (isocynaat)
2. Verhoogde titer van specifiek IgG (precipiterende) antilichamen tegen antigeen;
3. Lymfocytose bij broncho-alveolair lavage (BAL)
4. Verminderde diffusiecapaciteit en/of hypoxemie in rust of bij inspanning
5. HRCT beeld (High Resolution Computed Tomography scan) compatibel met chronische EAA
6. Longbiopsie histologisch consistent met acute/subacute EAA
7. Meestal geen verbetering op korte termijn na mijden blootstelling aan verdachte blootstelling.

NB: Bij verdenking EAA door blootstelling aan isocyanaten is een provocatietest niet zinvol

Aanvullende informatie EAA

- Een EAA in de algemene bevolking wordt gezien als een zeldzame ziekte met een geschatte incidentie van ongeveer 0,9 gevallen per 100.000 persoonsjaren in de periode 1991-2003. Registraties uit de jaren '90 rapporteren dat EAA 1,5% tot 12% uitmaken van alle geregistreerde interstitiële longziekten.
- De beroepsziekte EAA valt binnen deze groep maar specifieke aantallen zijn onbekend.
- Alleen een hele hoge blootstelling aan isocyanaten kan een EAA veroorzaken.
- In de periode 2000-2013 werden bij de Duitse verzekering instanties 196 EAA's aangemeld waarvan 1 (=0,5%) ten gevolge van isocyanaten.

Criteria voor de bepaling van de relatie van astma en EAA met werk- en (woon)omgeving

Voor astma wordt dit beschreven in de Registratie Richtlijn en het Achtergronddocument G001 Werkgebonden Astma. Het heeft de voorkeur gebruik te maken van het Zes-stappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten voor het vaststellen of een ziekte werk- of (woon)omgevingsgerelateerd is.

De volgende vragen kunnen daarbij behulpzaam zijn:

- Zijn er longirriterende werk- of (woon)omgevingsomstandigheden? Dat wil zeggen expositie aan irritatieve factoren (isocyanaten). Mate en frequentie van blootstelling, intensiteit, plaats van expositie zijn belangrijk.
- Zijn er aanwijzingen voor blootstelling aan allergenen, zoals isocyanaten? Evenals bij longirriterende omstandigheden geldt ook hier dat er blootstelling moet zijn aan het allergeen.

Raadpleeg bronnen die een aanwijzing kunnen geven over irritatieve en allergische eigenschappen van stoffen en producten waarmee gewerkt wordt. Material Safety Data Sheets zijn vaak onvolledig.

Astma:

- Bepaling van de piekstroom en bronchiale hyperreactiviteit (BHR) met en zonder blootstelling en longfunctie bij toegenomen klachten en/of lagere piekstroom.
- Relatie aanwezig?
 - Nee:
 - Het protocol eindigt dan.
 - Gebruikelijke astma behandeling.
 - Onderzoek naar ander oorzakelijk agens
 - Ja:
 - Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) een ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten ontstaan twee mogelijkheden:
 - Wanneer een allergie is geconstateerd in de vorm van isocyanaat astma respectievelijk EAA door isocyanaten conform het protocol is onderzoek van de woon- of werkomgeving in principe niet meer nodig.
Diagnose: **isocyanaat astma of EAA**
 - Wanneer geen allergie is geconstateerd is onderzoek van de blootstelling noodzakelijk door middel van woon- of werkplekonderzoek, zonodig met inschakeling van de arbeidshygiënist of toxicoloog.
- Wanneer in de woon- of werkomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is respectievelijk concentraties worden gemeten beneden de limiet waarde van 0.005 ppm mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de klachten niet kunnen verklaren, bij bewezen uitsluiting van een allergie.
 - Het protocol eindigt dan.
 - Gebruikelijke astma behandeling
 - Onderzoek naar ander oorzakelijk agens
- Wanneer in de woonomgeving blootstelling aan isocyanaten via de lucht in het heden of verleden kan worden vastgesteld zijn de volgende scenario's denkbaar:
 - Aannemelijk is of bewezen kan worden dat de astma klachten ontstaan zijn na een of een beperkt aantal hoge blootstellingen aan isocyanaten. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Incidentele blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of boven de limietwaarde van 0.005 ppm. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).

- o Frequentie blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of beneden de limietwaarde van 0.005 PPM, in combinatie met piekstroommetingen die wijzen op een relatie met de woonomgeving. Hieruit mag geconcludeerd worden sprake is van **irritatief astma door isocyanaten**.

Het advies luidt in alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden.

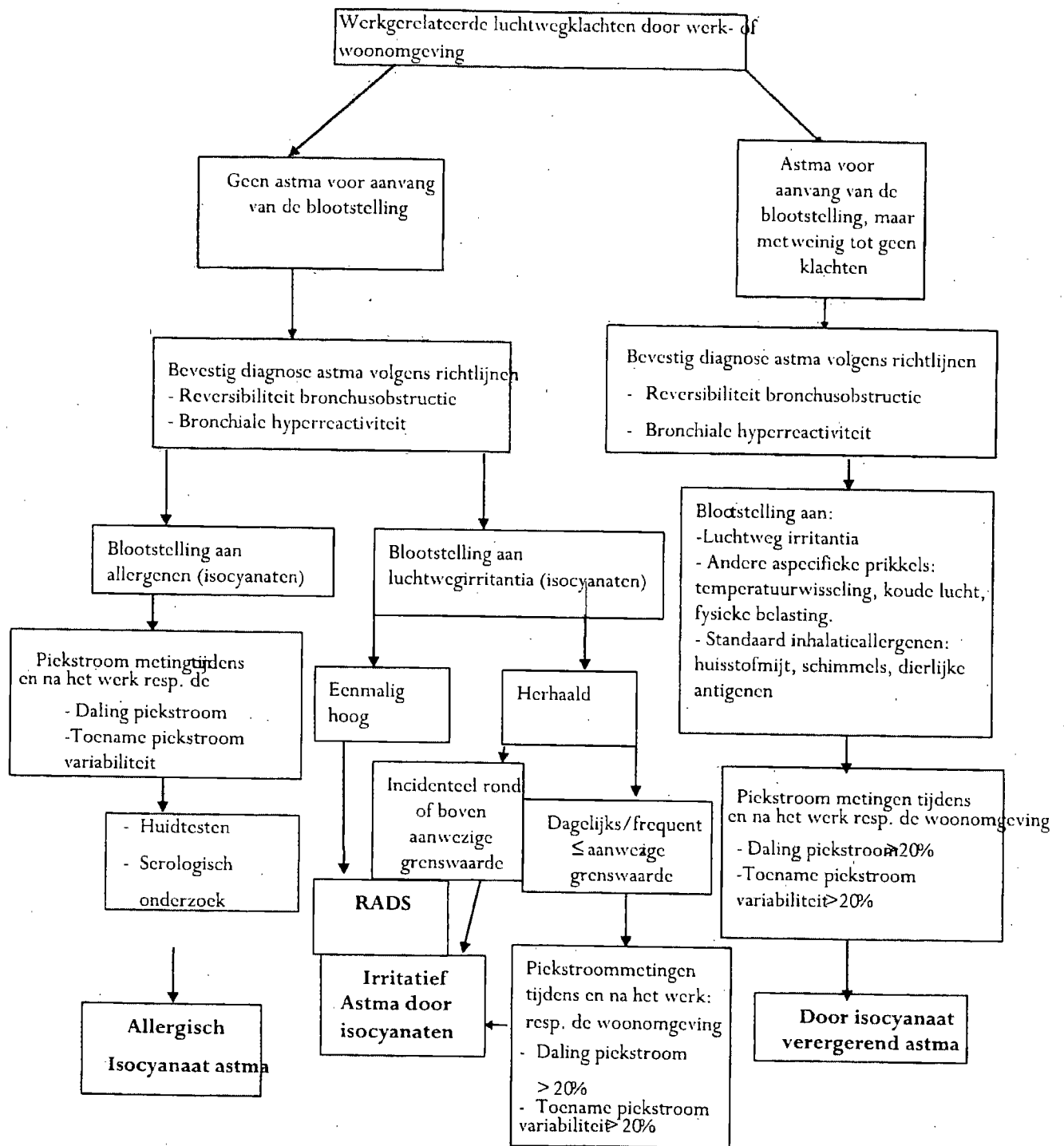
- Wanneer ondanks longonderzoek en onderzoek naar de (woon)omgeving volgens het protocol nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over de medische diagnose respectievelijk de relatie met blootstelling aan PUR en de ernst van de klachten of het afbreukrisico dit rechtvaardigen wordt aanbevolen te verwijzen naar de Academische Expertise centra voor werkgebonden huid- en of longaandoeningen.
- Als uiterste stap in de diagnostiek, wanneer de grootst mogelijke duidelijkheid verkregen dient te worden bij astma klachten toegeschreven aan PUR / isocyanaten, kan overwogen worden specifiek longprovocatie-onderzoek met isocyanaten te laten uitvoeren. Echter ook op de specifieke inhalatieprovocatie zijn vals positieve en vals negatieve reacties mogelijk. Er zijn nog meer beperkingen aan deze diagnostische methode. Zij is tijdrovend, kostbaar en stelt de nodige eisen aan voorzieningen en specifieke deskundigheid om de test op een verantwoorde en veilige manier te kunnen uitvoeren. Dit is in Nederland niet mogelijk, wel echter in Bochum en Leuven, waar de expertise, voorzieningen en ervaringen aanwezig zijn voor dit type onderzoek, noodzakelijk in beide landen om in aanmerking te komen voor een beroepsziekte uitkering.

Extrinsic allergic Alveolitis:

- Alleen een hele hoge blootstelling aan isocyanaten kan een EAA veroorzaken.
- Aan de orde is dan de vraag of dit plausibel is.
- Nee:
 - o Beeindiging van het protocol
 - o Gebruikelijke EAA behandeling
 - o Onderzoek naar ander oorzakelijk agens
- Ja:
 - o Bepaling van de blootstelling.
 - o Voor bepaling van de (kwantitatieve en kwalitatieve) blootstelling op de werkplek respectievelijk de (woon)omgeving is onderzoek ter plaatse noodzakelijk, zonodig met inschakeling van de arbeidshygiënist of toxicoloog.
- Relevante blootstelling bevestigd:
 - o Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **extrinsic allergic alveolitis door isocyanaten**
- Relevante blootstelling niet bevestigd:
 - o Het protocol eindigt dan.
 - o Gebruikelijke EAA behandeling.
 - o Onderzoek naar ander oorzakelijk agens

Literatuur

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://qinasthma.org/](http://www.qinasthma.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/nri/6u/nn6uwnjQw9KKSHx5HXEmIA/Multidisciplinaire-richtlijn-astma-STATUS-GEAUTORISEERD-28012014-def.pdf>
11. <http://www.nvalt.nl/uploads/63/Un/63UnZRbFCx42ZiOatvasyQ/Position-paper-Idiopathische-Pulmonale-Fibroze-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, Tornaues 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.



Flowchart, toelichting en literatuurvoor diagnostiek van Huidklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers

Wanneer een bewoner of werknemer huidklachten heeft waarvan wordt vermoed dat dit een verband heeft met blootstelling aan PUR-schuim dient nadere diagnostiek door een dermatoloog of allergoloog plaats te vinden.

Dit betreft met name huidklachten zoals irritatief contacteczeem (ICD), allergisch contacteczeem (ACD) of contacturticaria (CU). In de medische literatuur is beschreven dat irritatief contacteczeem en allergisch contacteczeem kunnen worden veroorzaakt als gevolg van een belasting door blootstelling aan isocyanaten. Ook een aantal gevallen van contacturticaria (CU) is beschreven, hiervan is nog niet duidelijk of het wel of niet is gebaseerd op een allergie, of beide. (zie literatuur).

De diagnostiek van werk- en (woon)omgevingsgerelateerde huidaandoeningen is gebaseerd op de momentele, gevalideerde richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van huisartsen, dermatologen en bedrijfsartsen. De relatie met werk respectievelijk de (woon)omgevingsfactor wordt bepaald met behulp van het actuele Zes-stappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten (NCvB) AMC en de Registratie Richtlijn en het Achtergronddocument F002-Werkgebonden Contactdermatosen.

Anamnese

Aard van de klachten

Subjectieve symptomen:

- ICD: met name acute pijn, jeuken, branden (meer dan jeuken), steken.
- ACD: in het algemeen overheerst het jeuken meer dan bij ICD.
- CU: in het algemeen jeuk, tintelen, branden, vaak (deels) vluchtig van natuur.

Duur en progressie:

- ICD: roodheid en jeuk na blootstelling aan isocyanaten (in andere producten dan PUR-schuim) zijn beschreven binnen een week tot 6 maanden na blootstelling. Duur van reactie varieert van minuten tot dagen
- ACD: klachten kunnen ontstaan na sensibilisatie, hiervoor moet eerder blootstelling aan het desbetreffende allergeen hebben plaatsgevonden. Sensibilisatie is beschreven binnen een week tot een aantal maanden na blootstelling. De elicitatie reactie bereikt gemiddeld 18-72 uur na blootstelling zijn maximum, dooft daarna uit.
- CU: klachten kunnen bij het eerste contact ontstaan, als het niet op een immunologisch proces berust. Als dat wel het geval is, moet eerder blootstelling aan het desbetreffende allergeen hebben plaatsgevonden zodat men kan worden gesensibiliseerd. Klachten verschijnen binnen een half uur na het contact (meestal na een paar minuten) en verdwijnen binnen enkele minuten tot uren.

Uitlokkende factoren: huidcontact met het uitlokkende agens, dit kan direct of via aerogene blootstelling zijn.

Locatie: de klachten zijn het hevigst op de plek waar de hoogste blootstelling heeft plaatsgevonden, of waar de penetratie het hoogst is. Dit zijn meestal de handen, onderarmen en het gezicht.

Risicofactoren

ICD: In het algemeen (niet specifiek isocyanaten): atopie (in het bijzonder, atopische huidconstitutie) lage relatieve luchtvochtigheid. Gevoeligheid wordt minder naarmate een oudere leeftijd wordt bereikt, terwijl de oudsten juist weer gevoeliger zijn. Enkele studies beschrijven roken als risicofactor.

ACD: In het algemeen geldt dat het hebben van ICD of andere huidaandoeningen waardoor de huidbarrière is verzwakt, "inflamed skin" en vochtige omstandigheden de kans op sensibilisatie verhoogt. Er is minder bekend over de risicofactoren specifiek voor isocyanaten. Wel is er enige onzekerheid over genetische factoren (die gevoelig maken voor isocyanaat astma) en atopie. De resultaten van onderzoek naar genetische factoren zijn nog onvoldoende consistent en spelen nog geen rol in de dagelijkse praktijk.

CU: Allergische urticaria komen meer voor bij personen met voorgaande atopische symptomen. Het frequent hebben van een natte huid verzwakt de huidbarrière en kan de kans op sensibilisatie en elicitatie verhogen.

Lichamelijk onderzoek

Inspectie gehele huid

Eczeem, urticaria of krabeffecten kunnen worden gevonden op de blootgestelde delen van de huid. Bij een heftige reactie kan het betrokken huidgebied groter zijn dan de plek van blootstelling.

Systematische beschrijving

- ICD: droge huid, fissuren, erytheem, lichte schilfering of acute en nattende eczemen chronische irritatief contacteczeem vooral lichenificatie, hyperkeratose, fissuren.
- ACD: in acute fase erytheem, oedeem, vesikels, soms bullae. In de chronische fase lichenificatie, schilfering en fissuren. Doorgaans uitgebreider oppervlak aangedaan dan bij ICD.
- CU: alleen in acute fase zichtbaar, krabeffecten blijven doorgaans langer te zien. In acute fase: circumscribeerde, erythemateuze of witte, non-pitting, oedemateuze plaque die kan veranderen van vorm en grootte zolang de laesie aanwezig is. Soms bleek in plaats van erythemateus, als door het oedeem de capillairen zijn dichtgedrukt.

Aanvullend onderzoek

Epicutane tests (plakproeven)

Dit helpt onderscheid te maken tussen irritatief en allergisch eczeem (negatieve plakproef pleit voor huidklachten op basis van irritatief eczeem). Hiermee kunnen ook andere verdachte en soms primair onverwachte allergenen als oorzaak van de klachten worden aangetoond. Aanbevolen wordt te testen met:

- Europese basale reeks
- Isocyanaten:
 - MDI (diphenylmethane diisocyaat) met isomeren
 - TDI (tolueendiisocyaat) met isomeren
 - IPDI (isophorone diisocyaat)
 - DMDI (dicyclohexylmethane diisocyaat)
 - Diaminodiphenylmethane

Testen met verdunningen van eigen materiaal en aanvullende reeksen verricht een perifere dermatoloog doorgaans niet. Dit is wel mogelijk in Academische ArbeidsDermatologische centra. Het onderzoek dient te gebeuren volgens de geldende nationale en internationale richtlijnen.

Intracutane test (priktest)

In het geval van verdenking op contacturticariële componenten. Bij allergische contacturticaria zijn de testen negatief bij controle groepen, terwijl bij niet allergische contacturticaria in theorie de controle groep ook positief is. Priktesten verricht een dermatoloog doorgaans niet. Dit is wel mogelijk in gespecialiseerde expertise centra. Het onderzoek dient te gebeuren volgens de geldende nationale en internationale richtlijnen.

Histopathologisch onderzoek

Zo nodig ter differentiatie van niet-eczemateuze aandoeningen

Medische diagnose

- Inschatting van de klinische relevantie van de uitkomst van anamnese, lichamelijk onderzoek en aanvullend onderzoek voor de klachten.
- Indien de diagnoses contacteczeem en urticaria verworpen worden:

- Beeindiging van protocol
- Dermatologisch onderzoek naar andere ziekte en oorzakelijk agens.
- Indien door de specialist (dermatoloog of allergoloog) contacteczeem of urticaria kan worden aangetoond evenals een allergie voor isocyanaten, conform het protocol, is onderzoek van de woon- of werkomgeving in principe niet meer nodig.
Diagnose: **Allergisch contacteczeem of contacturticaria door isocyanaten**
- Wanneer geen allergie is geconstateerd is onderzoek van de blootstelling noodzakelijk door middel van woon- of werkplekonderzoek, zonedig met inschakeling van de arbeidshygiënist of toxicoloog.

Criteria voor bepaling van de relatie met werk- en (woon)omgeving

Voor contacteczeem en urticaria wordt dit beschreven in de Registratie Richtlijn en het Achtergronddocument F002 Beroepscontactdermatosen. Het heeft de voorkeur gebruik te maken van het Zesstappenplan van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten voor het vaststellen of een ziekte werk- of (woon)omgevingsgerelateerd is.

De volgende vragen kunnen daarbij behulpzaam zijn:

- Zijn er huidirriterende werk- of (woon)omgevingsomstandigheden? Mate en frequentie van blootstelling, intensiteit, plaats van expositie zijn belangrijk.
- Zijn er aanwijzingen voor blootstelling aan contactallergenen, zoals isocyanaten? Evenals bij huidirriterende omstandigheden geldt ook hier dat er blootstelling moet zijn aan een contactallergeen. Er is praktisch geen dosis-effect relatie bij het ontstaan van ACD.

Raadpleeg bronnen die een aanwijzing kunnen geven over irritatieve en contactallergische eigenschappen van stoffen en producten waarmee gewerkt wordt. Material Safety Data Sheets zijn vaak onvolledig.

Volgens Mathias is het contacteczeem mogelijk werkgerelateerd eczeem (en dus ook woonomgeving gerelateerd) bij drie of meer bevestigende antwoorden op de volgende vragen:

- Is de uitkomst van het allergologisch onderzoek in overeenstemming met de contactfactoren op het werk of in de (woon)omgeving?
- Stemt de expositie overeen met het eczeempatroon?
- Stemt het beloop van het eczeem overeen met het blootstellingspatroon in de tijd?
- Geeft verbreking van de blootstelling verbetering van het eczeem.
- Is niet-beroeps- of (woon)omgevingsgebonden blootstelling overwogen?

Waardevolle, aanvullende informatie is soms te verkrijgen door de extra vragen:

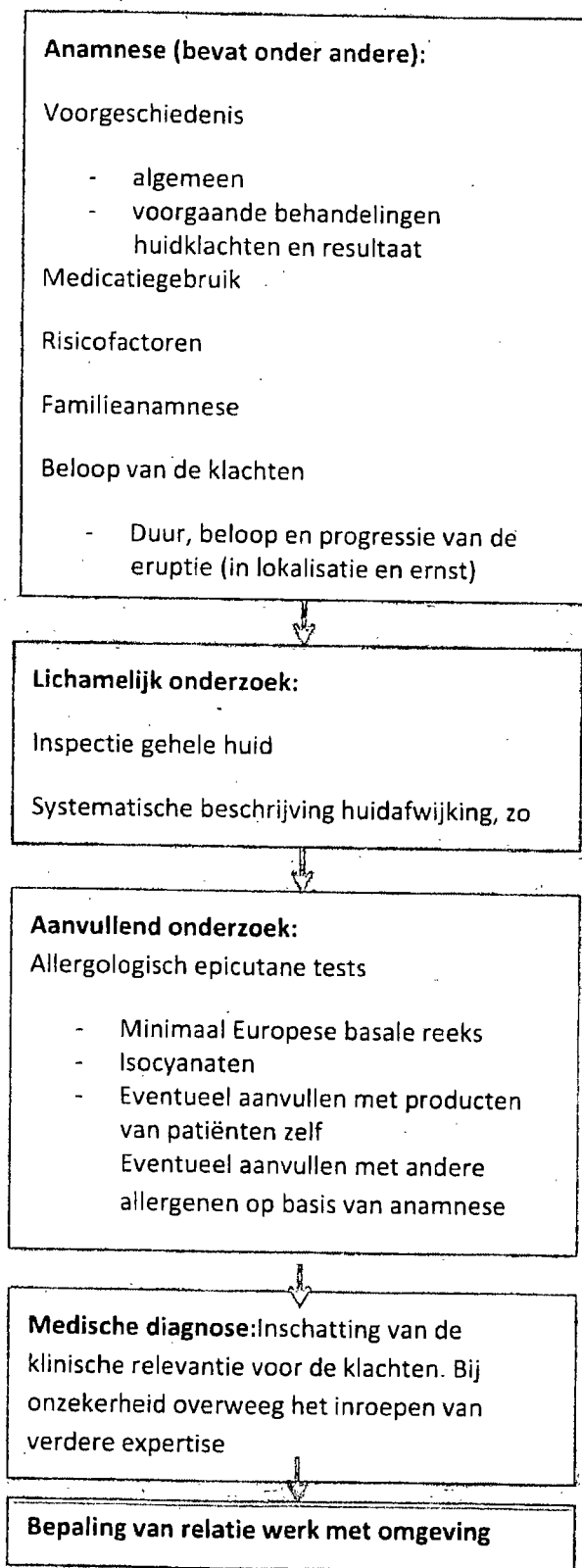
- Vindt er eczeem uitbreiding plaats, onder werk- of (woon)omgevingsomstandigheden, buiten de eigenlijke contactplaatsen? Zeker bij ACD wordt dit regelmatig gezien, minder bij ICD.
- Betreft het verergering van bestaand eczeem zoals bv. constitutioneel eczeem?
- Wanneer op basis van bovenstaande klinische argumenten, bijvoorbeeld de criteria van Mathias een relatie met de werk- of woonomgeving waarschijnlijk is en in de woon- of werkomgeving blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is, mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief contacteczeem of irritatieve contacturticaria** (bij uitsluiting van contact allergie).
- Wanneer in de woon- of werkomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de klachten niet kunnen verklaren, bij bewezen uitsluiting van een allergie.
 - Het protocol eindigt dan.
 - Gebruikelijke eczeem of urticaria behandeling
 - Onderzoek naar ander oorzakelijk agens

Wanneer ondanks dermatologisch onderzoek en onderzoek naar de werk of (woon)omgeving volgens het protocol nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over de medische diagnose respectievelijk de relatie met blootstelling aan PUR en de ernst van de klachten of het afbreukrisico dit rechtvaardigen wordt aanbevolen te verwijzen naar de Academische ArbeidsDermatologische Expertise centra.

Literatuur

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 Sleeuwen 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 40. Mathias CGT. Contact Dermatitis and workers compensation: criteria for establishing occupational causation and aggravation. *J Amer Acad Dermatol* 1989; 20: 842-848.

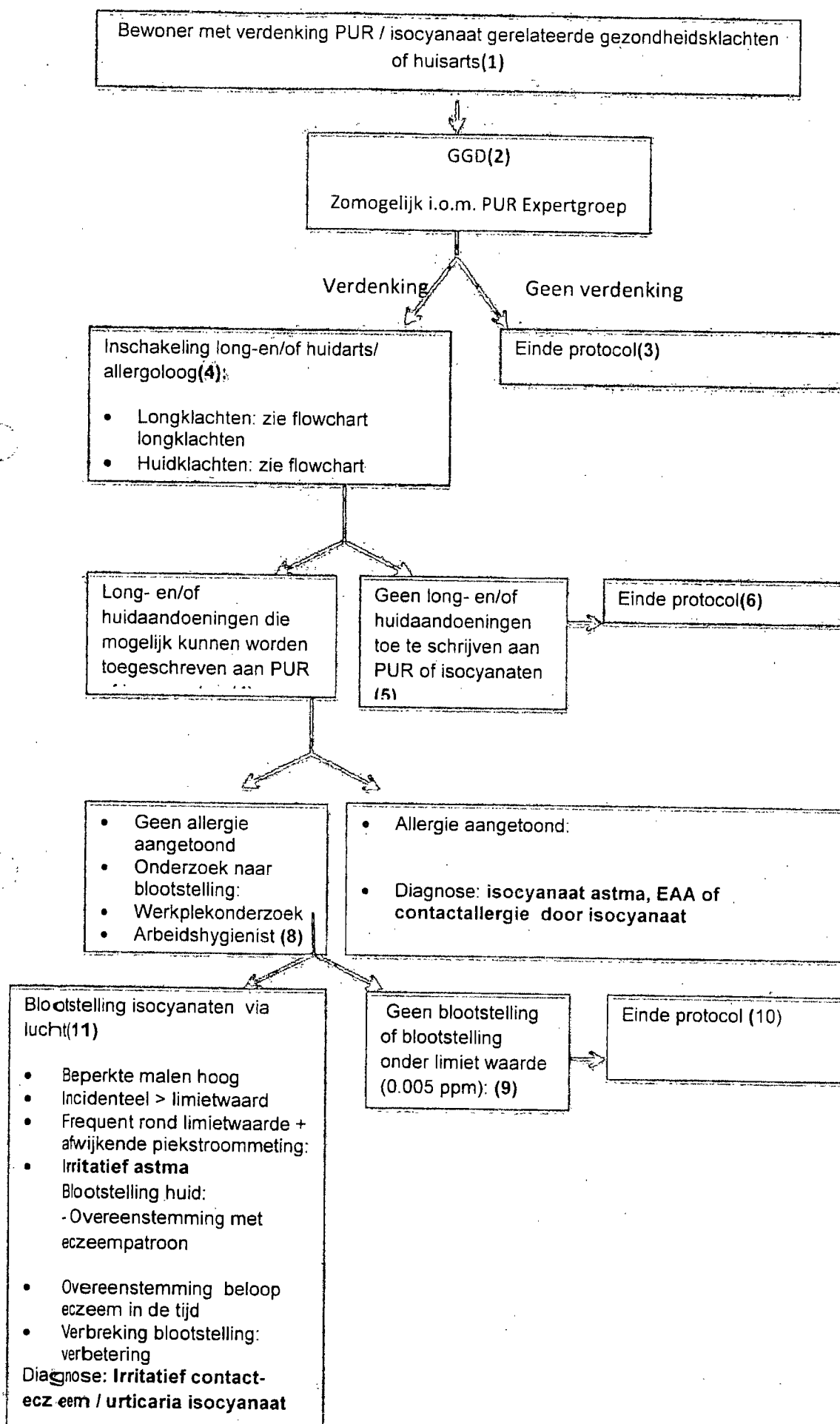
Flow-chart voor diagnostiek van huidklachten mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor woningsisolatie, bij bewoners en werknemers



Flow-chart en toelichting voor diagnostiek van gezondheidsklachten mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners

De diagnostiek van (woon)omgevingsgerelateerde long- en huidaandoeningen is gebaseerd op de, vigerende (inter)nationale richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van longartsen, huidartsen, medisch milieukundigen, huisartsen en bedrijfsartsen

De relatie met de (woon)omgevingsfactor wordt bepaald met behulp van het actuele Zesstappenplan voor de bepaling van beroepsziekten van het NCvB AMC (zie www.beroepsziekten.nl).



Toelichting flowchart

- De bewoner(s) die gezondheidsklachten heeft met het vermoeden dat blootstelling aan PUR-schuim / isocyanaten de oorzaak is, zullen zich wenden tot het isolatiebedrijf, het Meldpunt PUR-slachtoffers, de GGDen / of de huisarts ("General Health"); zie blok 1.
 - Verwacht mag worden dat noch patiënt noch huisarts bekend zijn met het diagnostisch protocol.
 - Het isolatiebedrijf dient van het bestaan van het protocol af te weten en de bewoner hierop te attenderen.
 - Aanbevolen wordt het protocol "vindbaar" te maken op internet, bij voorkeur op websites van de betrokken organisaties zoals het Ministerie van SZW (www.arboportaal.nl), die van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne (www.rivm.nl) en de GGDen.
- De patiënt of huisarts dienen contact te zoeken met de GGD ("Public Health").
 - De GGD registreert de casus als "gemelde casus PUR" en toetst de verdenking met behulp van de vragenlijst (zie bijlage) als instrument om te kunnen onderscheiden tussen 'pluis' of 'niet pluis', zie blok 2.
 - In de periode 2012-2015 stemde de GGD de beoordeling en de verwijzing af met de "PUR-Expertgroep" na toestemming van de patient. Gepleit wordt om deze werkwijze te continueren. Achtergrondinformatie volgt aan het eind van de toelichting.
- Indien geen verdenking bestaat, na toetsing door de medisch milieukundige "eindigt het protocol", zie blok 3.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR zonder verdenking na toetsing GGD".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Indien volgens de medisch milieukundige van de GGD een verdenking bestaat voor een verband met blootstelling aan PUR / isocyanaten, zal het advies luiden aan de huisarts om te verwijzen naar een long- en/of huidspecialist respectievelijk de allergoloog.
- Het onderzoek door long-en of huidarts / allergoloog wordt beschreven in de desbetreffende flowcharts longen en huid, zie blok 4.
 - Van astma en extrinsieke allergische alveolitis (EAA), hoewel de laatste zeer zeldzaam is, is in de medische literatuur beschreven dat deze kan worden veroorzaakt als gevolg van door blootstelling aan PUR / isocyanaten
 - Dit geldt ook voor irritatief contacteczeem en allergisch contacteczeem. Ook een aantal gevallen van contacturticaria zijn beschreven.
 - Onvoldoende bewijs is gevonden voor een causale relatie tussen PUR / isocyanaten en aandoeningen als rhinoconjunctivitis, rhinosinusitis, intestinale obstructie, gastro-intestinale toxiciteit, neurotoxiciteit, COPD.
 - Indien dergelijke klachten geuit worden wordt overleg met deskundigen geadviseerd, zoals in het recente verleden de PUR-Expert groep teneinde richting te geven aan goede medische diagnostiek naar andere ziekten die de klachten kunnen verklaren
 - In de literatuur maar ook door de geraadpleegde specialisten wordt beschreven dat patiënten de klachten die zij toeschrijven aan PUR / isocyanaten plaatsen in een breder verband: multiple chemical sensitivity. Hierop zal worden teruggekomen in het achtergronddocument.
 - Onderzoek naar morbiditeit en mortaliteit bij huisdieren viel buiten de onderzoeksopdracht en de deskundigheid van de projectgroepleden.
- Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) geen ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten "eindigt het protocol", zie blok 5 en 6.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met niet bewezen long-en/of huidaandoening".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever.

- Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) een ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten ontstaan twee mogelijkheden:
 - Wanneer een allergie is geconstateerd in de vorm van **isocyanaat astma respectievelijk EAA door isocyanaten of contactallergie voor isocyanaten** conform het protocol dient het advies te worden gegeven om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden. Onderzoek van de woonomgeving is dan in principe niet meer nodig.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met bewezen diagnose allergisch isocyanaat astma respectievelijk EAA door isocyanaten of contactallergie voor isocyanaten", zie **blok 7**.
 - Wanneer geen allergie is geconstateerd is onderzoek van de blootstelling noodzakelijk door middel van werkplekonderzoek door de GGD, bij voorkeur de arbeidshygiënist, zie **blok 8**.
- Wanneer in de woonomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is respectievelijk concentraties worden gemeten beneden de limiet waarde van 0.005 ppm mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de astma klachten niet kunnen verklaren, bij bewezen uitsluiting van een allergie, zie **blok 9**. Het protocol eindigt dan.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met long-en/of huidaandoening, niet verklaarbaar door PUR / isocyanaat blootstelling", zie **blok 10**.
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever
- Wanneer in de woonomgeving blootstelling aan isocyanaten via de lucht in het heden of verleden kan worden vastgesteld zijn de volgende scenario's denkbaar(zie **blok 11**):
 - Aannemelijk is of bewezen kan worden dat de astma klachten ontstaan zijn na een of een beperkt aantal hoge blootstellingen aan isocyanaten. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Incidentele blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of boven de limietwaarde van 0.005 ppm. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Frequentie blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of beneden de limietwaarde van 0.005 PPM, in combinatie met piekstroommetingen die wijzen op een relatie met de woonomgeving. Hieruit mag geconcludeerd worden sprake is van **irritatief astma door isocyanaten**.
 - Het advies luidt in alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden, conform de "flowchart Longen".
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met bewezen irritatief astma door isocyanaten".
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Wanneer op basis van klinische argumenten, bijvoorbeeld de criteria van Mathias, een relatie van het eczeem of urticaria met de werk-of woonomgeving waarschijnlijk is en in de woon- of werkomgeving blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is, mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief contacteczeem of irritatieve contacturticaria** (bij uitsluiting van contact allergie).
 - Het advies luidt in alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden.
 - Geadviseerd wordt om de casus binnen de GGD vast te leggen als "casus PUR met bewezen irritatief contacteczeem of urticaria door isocyanaten".
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Wanneer in de woon- of werkomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de klachten niet kunnen verklaren, bij uitsluiting van een allergie.
 - Het protocol eindigt dan.
 - Gebruikelijke eczeem of urticaria behandeling
 - Onderzoek naar ander oorzakelijk agens

- Wanneer ondanks long- en huidonderzoek en onderzoek naar de (woon)omgeving volgens het protocol nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over de medische diagnose respectievelijk de relatie met blootstelling aan PUR en de ernst van de klachten of het afbreukrisico dit rechtvaardigen wordt aanbevolen te verwijzen naar de Academische Expertise centra voor werkgebonden huid- en of longaandoeningen.
- Als uiterste stap in de diagnostiek, wanneer de grootst mogelijke duidelijkheid verkregen dient te worden bij longklachten toegeschreven aan PUR / isocyanaten, kan overwogen worden specifiek longprovocatie-onderzoek met isocyanaten te laten uitvoeren. Dit is in Nederland niet mogelijk, wel echter in Bochum en Leuven, waar de expertise, voorzieningen en ervaringen aanwezig zijn voor dit type onderzoek, noodzakelijk in beide landen om in aanmerking te komen voor een beroepsziekte uitkering.

Verdere toelichtingen

PUR-Expertgroep

- Naar aanleiding van uitzendingen van Nieuwsuur van de NOS in mei en juni 2012 ontstond een werkgroep van "PUR deskundigen", bestaande uit artsen Medische Milieukunde van de GGD, de longarts en arbeidshygiënist van het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen in Utrecht, de hoogleraar Toxicologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen, de toxicoloog en de Reach adviseur van het RIVM en in den beginne de klinisch chemicus van ECEMed (Stichting Expertise Centre Environmental Medicine Arnhem).
- Pro deo gaf deze groep advies ten aanzien van het medisch diagnostisch en arbeidshygiënisch beleid aan GGD en bewoners.
- Er wordt voor gepleit om deze inhoudsdeskundigheid in stand te houden met de volgende samenstelling:
 - GGD: medisch milieukundige
 - RIVM: toxicoloog
 - Arbeidshygiënist
 - Academische Expertise centra:
 - Longarts met expertise Arbeid en Milieu
 - Dermatoloog met expertise Arbeid en Milieu
 - Toxicoloog met expertise Arbeid en Milieu
- Voorgestelde taak van deze werkgroep
 - Casuïstiek classificeren: wel/niet een relatie tussen gezondheidsprobleem en blootstelling aan PUR-schuim c.q. isocyanaten
 - Advisering over vervolgtraject

Vragenlijst voor bewoners
Gezondheidsklachten in relatie tot PUR schuim

PREAMBULE: van 3 ziektebeelden is er veel *evidence* dat ze door *isocyanaten* kunnen worden veroorzaakt

Isocyanate-induced asthma (IIA):

- astma-achtige klachten van de luchtwegen al of niet in combinatie met overgevoeligheidsklachten van ogen en/of neus

Hypersensitivity pneumonitis (HP) = extrinsieke allergische alveolitis:

- klachten van de longen in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn

Contact-dermatitis (CD):

- eczeem-achtige klachten van de huid

GGD-medewerker:
Bewoner NAW:

Datum:

De volgende vragen gaan over uw gezondheidsklachten.
 Beantwoord deze vragen alleen voor uzelf, niet voor andere leden van uw huishouden.

2a. Klachten van de huid

Heeft u sinds het aanbrengen van PUR in huis <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende huidklachten? (Meerdere antwoorden mogelijk)	<input type="checkbox"/> Droge huid en/of verdikt met schilfers en/of kloven <input type="checkbox"/> Jeukende, prikkende, brandende of pijnlijke huid <input type="checkbox"/> Rode, warme, verdikte huid <input type="checkbox"/> Andere huidproblemen, namelijk
Indien geen huidproblemen, ga naar 2b.	
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar huidklachten gehad?	<input type="checkbox"/> Zelden <input type="checkbox"/> Soms (maandelijks) <input type="checkbox"/> Vaak (wekelijks) <input type="checkbox"/> Continu <input type="checkbox"/> Anders:
Wanneer zijn de huidklachten begonnen?	<input type="checkbox"/> Voor het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Tijdens het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Na het aanbrengen van PUR <input type="checkbox"/> Onbekend
Wat doet uw huidklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Andere woning <input type="checkbox"/> + / - Werk <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - Lichamelijke inspanning /sporten

	+ / - Zonlicht + / - Warmte + / - Kou + / - Parfum + / - Planten + / - Huisdieren + / - Anders:
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw huidklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw huidklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld?	<input type="radio"/> Eczeem <input type="radio"/> Dermatitis <input type="radio"/> Huidallergie <input type="radio"/> Anders:
Zo ja, wie? Waar? Wanneer?	
Tussenoordeel	
Valt een contact-dermatitis uit te sluiten volgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> eczeem-achtige klachten en/of verschijnselen <ul style="list-style-type: none"> ontstaan of toegenomen na het aanbrengen van PUR in huis ontstaan kort na betreden van de woning waarin PUR is aangebracht verminderend of afwezig bij verblijf elders 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om een ernstig probleem volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

2b. Klachten van de ademhaling	
Heeft u sinds het aanbrengen van PUR <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende problemen? (meerdere antwoorden mogelijk) Indien geen van alle, ga naar 2c.	<input type="radio"/> Veel hoesten: <ul style="list-style-type: none"> Met slijm opgeven (IIA) Zonder slijm opgeven (IIA, HP) <input type="radio"/> Piepende ademhaling (IIA) <input type="radio"/> Kortademig of benauwd: <ul style="list-style-type: none"> Bij inspanning (IIA, HP) in rust (HP)

	<input type="checkbox"/> Aanvallen van kortademigheid of benauwdheid (IIA) <input type="checkbox"/> Wakker worden door gebrek aan adem (IIA) <input type="checkbox"/> Anders:
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar klachten van de ademhaling?	<input type="checkbox"/> Zelden <input type="checkbox"/> Soms (maandelijks) <input type="checkbox"/> Vaak (wekelijks) <input type="checkbox"/> Continu <input type="checkbox"/> Anders:
Welk dagdeel heeft u vooral last van ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="checkbox"/> Ochtend <input type="checkbox"/> Middag <input type="checkbox"/> Avond <input type="checkbox"/> Nacht
Welk seizoen heeft u ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="checkbox"/> Voorjaar <input type="checkbox"/> Zomer <input type="checkbox"/> Herfst <input type="checkbox"/> Winter
Wanneer zijn uw ademhalingsklachten dit begonnen?	<input type="checkbox"/> Voor de renovatie <input type="checkbox"/> Tijdens de renovatie <input type="checkbox"/> Na de renovatie <input type="checkbox"/> Onbekend
Wat doet uw ademhalingsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Weersomstandigheden?	<input type="checkbox"/> + / - Regen <input type="checkbox"/> + / - Mist <input type="checkbox"/> + / - Kou <input type="checkbox"/> + / - Warmte <input type="checkbox"/> + / - Anders,
Overgang naar andere ruimte?	<input type="checkbox"/> + / - Woonkamer ← of → keuken <input type="checkbox"/> + / - Woonkamer ← of → slaapkamer <input type="checkbox"/> + / - Binnen ← of → buiten <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Andere woning <input type="checkbox"/> + / - Werk <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> + / - Tabaksrook <input type="checkbox"/> + / - Stof <input type="checkbox"/> + / - Stuifmeel of pollen <input type="checkbox"/> + / - Huisdieren <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Hoe lang na thuiskomst beginnen de ademhalingsklachten?	<input type="checkbox"/> < 1 uur <input type="checkbox"/> 1-4 uur <input type="checkbox"/> 4-12 uur <input type="checkbox"/> >12 uur
Hoe lang na uw vertrek uit huis verdwijnen de ademhalingsklachten?	<input type="checkbox"/> < 1 uur <input type="checkbox"/> 1-4 uur <input type="checkbox"/> 4-24 uur <input type="checkbox"/> > 24 uur
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw ademhalingsklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw ademhalingsklachten?	<input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nee

Bent u voor uw ademhalingsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld? (meerdere antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Allergie <input type="radio"/> Allergische longontsteking <input type="radio"/> Astma <input type="radio"/> Bronchitis <input type="radio"/> CARA <input type="radio"/> Chronische astmatische bronchitis <input type="radio"/> COPD <input type="radio"/> Emfyseem <input type="radio"/> Hyperventilatie <input type="radio"/> Longontsteking <input type="radio"/> Anders:
Zo ja, door wie? Adres? Wanneer?	
Tussenoordeel	
Valt een irritant-induced asthma uit te sluiten volgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> astma-achtige klachten van de luchtwegen al of niet in combinatie met overgevoeligheidsklachten van ogen en/of neus <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ontstaan of toegenomen na de renovatie <input type="radio"/> ontstaan kort na betreden van de woning <input type="radio"/> verminderd of afwezig bij verblijf elders 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

2c. Algemene gezondheidsklachten	
Heeft u sinds het aanbrengen van PUR <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende gezondheidsklachten? (meerdere antwoorden mogelijk) Indien geen van alle, ga naar 3.	<input type="radio"/> Aanvallen van rillingen of transpiratie (HP) <input type="radio"/> Temperatuursverhoging of koorts zonder griep of infectie (HP) <input type="radio"/> Spierpijn zonder verklaring (HP) <input type="radio"/> Hoofdpijn (HP) <input type="radio"/> Misselijkheid (IPH) <input type="radio"/> Extreme vermoeidheid <input type="radio"/> Concentratieproblemen <input type="radio"/> Problemen met slapen zonder verklaring

	<input type="radio"/> Onbedoeld gewichtsverlies <input type="radio"/> Anders:
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Wanneer zijn uw gezondheidsklachten begonnen?	<input type="radio"/> Voor de renovatie <input type="radio"/> Tijdens de renovatie <input type="radio"/> Na de renovatie <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw gezondheidsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Andere woning <input type="checkbox"/> + / - Werk. <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> + / - Tabaksrook <input type="checkbox"/> + / - Stof <input type="checkbox"/> + / - Stuifmeel of pollen <input type="checkbox"/> + / - Huisdieren <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Hoe lang na thuiskomst beginnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na uw vertrek uit huis verdwijnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw gezondheidsklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw gezondheidsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Tussenoordeel	
V alt een hypersensitivity pneumonitis uit te sluiten v olgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> • klachten van de longen (zie 2b) 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

<ul style="list-style-type: none"> • ontstaan of toegenomen na de renovatie • in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn (zie 2d) • verminderend of afwezig bij verblijf elders 	
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

3. Maatregelen wegens gezondheidsklachten na PUR-isolatie	
Heeft u maatregelen in uw woning genomen vanwege de klachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welke en wat was het effect (klachten minder of niet)?	

4. Medische voorgeschiedenis	
Bent u onder behandeling van een huisarts of specialist voor andere gezondheidsklachten dan genoemd in het interview?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, voor welke aandoeningen? (anders dan al genoemd)	
Zo ja, door wie?	
Adres?	
Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor andere aandoeningen dan genoemd in het interview?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	

5. Beroep	
Wat is uw huidige beroep?	
Hoeveel dagen per week werkt u in dit beroep?	
Bij welk type bedrijf werkt u? (bijv. bakkerij, garage, verfspuiterij)	
Sinds wanneer werkt u in bij dit bedrijf?	
Hebt u in uw huidige werk te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Heeft u de afgelopen twee jaar bij een ander bedrijf gewerkt?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> nee
Zo ja, welk type bedrijf	
Had u in uw werk daar te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

6. PUR-isolatie van de woning	
Waar is in uw huis PUR-schuim gespoten?	<input type="radio"/> Onder de vloer <input type="radio"/> In een muur? <input type="radio"/> Onder het dak?
Op hoeveel dagen is er PUR onder tegen de vloer gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u toen PUR onder de vloer werd gespoten?	<input type="radio"/> Vooral beneden in de woning <input type="radio"/> Vooral boven in de woning <input type="radio"/> Vooral buiten bij het kruipruik <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Op hoeveel dagen is er PUR in de muur gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u toen PUR in de muur werd gespoten?	<input type="radio"/> Vooral in de woning <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Op hoeveel dagen is er PUR tegen het dak gespoten?	<input type="radio"/> 1 dag <input type="radio"/> Meer namelijk: ...
Waar was u toen PUR onder het dak werd gespoten?	<input type="radio"/> Vooral beneden in de woning <input type="radio"/> Vooral boven in de woning <input type="radio"/> Elders, namelijk:
Heeft u PUR aangeraakt na het aanbrengen?	<input type="radio"/> Ja, binnen een kwartier <input type="radio"/> Ja, binnen een uur <input type="radio"/> Ja, binnen een dag <input type="radio"/> Niet, of na meer dan een dag
Hoe lang bent u dichtbij het aanbrengen van PUR geweest?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> > 12 uur
Hoe lang hebben ramen of buitendeuren wijd open gestaan na het aanbrengen van PUR?	<input type="radio"/> < 4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> 12-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Was u de avond en nacht na het aanbrengen van PUR in de woning?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, stond er een raam op een kier in de ruimte waar u verbleef de avond en nacht na het aanbrengen van PUR in dat uw woning?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Heeft u al tijdens het aanbrengen van PUR of dezelfde dag nog de volgende klachten gehad?	
	<input type="radio"/> Ja

Huidklachten	<input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Oog- of neusklachten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Ademhalingsklachten	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Hinder door stank	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Anders, namelijk:	
Zijn de klachten weg geweest enige tijd na het aanbrengen van PUR?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

7. Diagnose

De meest waarschijnlijke diagnose is op basis van:

2a: *contact-dermatitis*

2b: *isocyanate-induced asthma;*

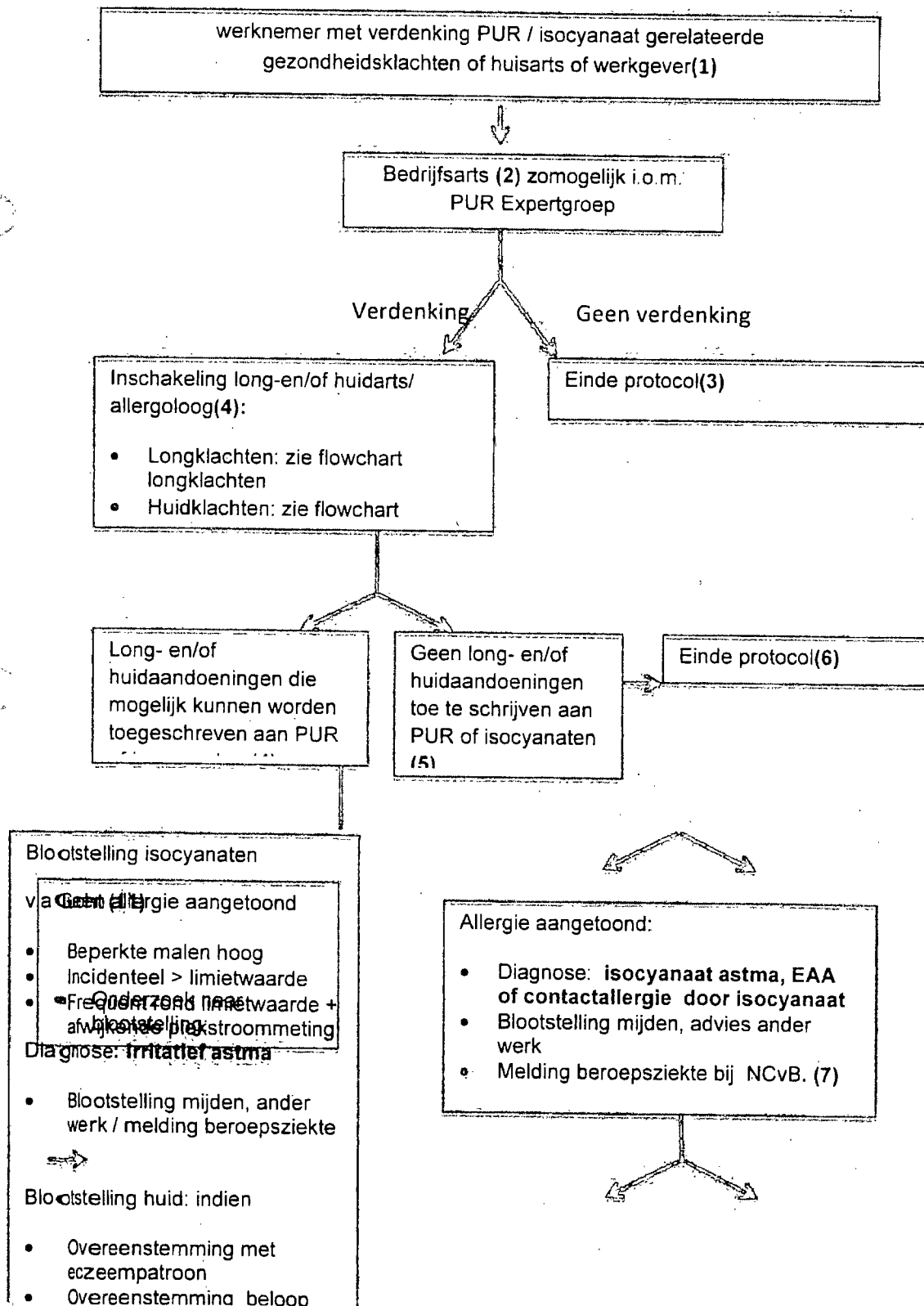
2b en 2c: *hypersensitivity pneumonitis,*

3, 4, 5 en/of 6: een andere diagnose namelijk:

Flow-chart en toelichting voor diagnostiek van gezondheidsklachten mogelijk door blootstelling aan isocyanaten PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij werknemers

De diagnostiek van werkgerelateerde long- en huidaandoeningen is gebaseerd op de, vigerende (inter)nationale richtlijnen op dit terrein van de beroepsgroepen van longartsen, huidartsen, medisch milieukundigen, huisartsen en bedrijfsartsen

De relatie met de (woon)omgevingsfactor wordt bepaald met behulp van het actuele Zesstappenplan voor de bepaling van beroepsziekten van het NCvB AMC (zie www.beroepsziekten.nl).



Geen blootstelling
of blootstelling
onder limiet waarde
(0.005 ppm): (9)

Einde protocol (10)

Toelichting flowchart

- De werknemer die gezondheidsklachten heeft met het vermoeden dat blootstelling aan PUR-schuim / isocyanaten de oorzaak is, zal zich wenden tot zijn werkgever en /of de huisarts, zie blok 1.
 - Het best kan de werknemer zich rechtstreeks wenden tot de bedrijfsarts. Vanwege vele redenen zal dit vaak niet het geval zijn.
 - Mocht de werknemer niet op de hoogte zijn van het protocol dan dient de werkgever de werknemer hierop te attenderen.
 - Verwacht mag worden dat noch bedrijfsarts noch huisarts bekend zijn met het diagnostisch protocol.
 - Aanbevolen wordt het protocol "vindbaar" te maken op internet, bij voorkeur op websites van de betrokken organisaties zoals het Ministerie van SZW (www.arboportaal.nl), die van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne (www.rivm.nl), de GGDen en wellicht het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC (www.beroepsziekten.nl).
- De bedrijfsarts registreert de casus als "gemelde casus PUR" en toetst de verdenking met behulp van de vragenlijst (zie bijlage) als instrument om te kunnen onderscheiden tussen 'pluis' of 'niet pluis', zie blok 2.
 - In de periode 2012-2015 stemde de GGD de beoordeling en de verwijzing af met de "PUR-Expertgroep" na toestemming van de patient. Gezien de waarschijnlijke onbekendheid van de bedrijfsarts met deze materie wordt gepleit om soortgelijke werkwijze te continueren.
 - Achtergrondinformatie volgt aan het eind van de toelichting.
- Indien geen verdenking bestaat, na toetsing door de bedrijfsarts "eindigt het protocol", zie blok 3.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus bij de bedrijfsarts of de Arbodienst vast te leggen als "casus PUR zonder verdenking na toetsing bedrijfsarts".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Indien volgens de bedrijfsarts een verdenking bestaat voor een verband met blootstelling aan PUR / isocyanaten, zal het advies luiden aan de huisarts om te verwijzen naar een long- en/of huidspecialist respectievelijk de allergoloog.
- Het onderzoek door long-en / of huidarts / allergoloog wordt beschreven in de desbetreffende flowcharts longen en huid, zie blok 4.
 - Van astma en extrinsieke allergische alveolitis (EAA), hoewel de laatste zeer zeldzaam is, is in de medische literatuur beschreven dat deze kan worden veroorzaakt als gevolg van door blootstelling aan PUR / isocyanaten.
 - Dit geldt ook voor irritatief contacteczeem en allergisch contacteczeem. Ook een aantal gevallen van contacturticaria zijn beschreven.
 - Onvoldoende bewijs is gevonden voor een causale relatie tussen PUR / isocyanaten en aandoeningen als rhinoconjunctivitis, rhinosinusitis, intestinale obstructie, gastro-intestinale toxiciteit, neurotoxiciteit en COPD.
 - Indien dergelijke klachten geuit worden wordt overleg met deskundigen geadviseerd, zoals in het recente verleden de PUR-Expert groep teneinde richting te geven aan goede medische diagnostiek naar andere ziekten die de klachten kunnen verklaren.
 - In de literatuur maar ook door de geraadpleegde specialisten wordt beschreven dat patiënten de klachten die zij toeschrijven aan PUR / isocyanaten soms plaatsen in een breder verband: multiple chemical sensitivity. Hierop zal worden teruggekomen in het achtergronddocument.
 - Onderzoek naar morbiditeit en mortaliteit bij huisdieren viel buiten de onderzoeksopdracht en de deskundigheid van de projectgroepleden.
- Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) geen ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten "eindigt het protocol", zie blok 5 en 6.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.

- Geadviseerd wordt om de casus bij de bedrijfsarts of de Arbodienst vast te leggen als "casus PUR met niet bewezen long-en/of huidaandoening".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Indien door de specialist (longarts, dermatoloog, allergoloog) een ziekte kan worden aangetoond die kenmerkend is voor PUR / isocyanaten ontstaan twee mogelijkheden:
 - Wanneer een allergie is geconstateerd in de vorm van **isocyanaat astma respectievelijk EAA door isocyanaten of contactallergie voor isocyanaten** conform het protocol dient het advies te worden gegeven om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden. Onderzoek van de werkplek is dan in principe niet meer nodig.
 - Deze ziekten voldoen aan de criteria voor beroepsziekten van het NCvB en zijn als zodanig te duiden.
 - De bedrijfsarts heeft de wettelijk plicht (Arbowet) de beroepsziekte te melden aan het NCvB
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever, zie **blok 7**.
 - Wanneer geen allergie is geconstateerd is onderzoek van de blootstelling noodzakelijk door middel van werkplekonderzoek respectievelijk onderzoek door de arbeidshygiënist, zie **blok 8**.
- Wanneer in de werkomgeving geen blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is respectievelijk concentraties worden gemeten beneden de limiet waarde van 0.005 ppm mag geconcludeerd worden dat PUR / isocyanaten de klachten niet kunnen verklaren, bij bewezen uitsluiting van een allergie, zie **blok 9**. Het protocol eindigt dan.
 - Rapportage aan huisarts en patient.
 - Reguliere medische diagnostiek naar andere ziekten en oorzaken door huisarts.
 - Geadviseerd wordt om de casus bij de bedrijfsarts of de Arbodienst vast te leggen als "casus PUR met long-en/of huidaandoening, niet verklaarbaar door PUR / isocyanaatblootstelling".
 - Soortgelijk wordt geadviseerd aan de werkgever, zie **blok 10**.
- Wanneer in de werkomgeving blootstelling aan isocyanaten via de lucht in het heden of verleden kan worden vastgesteld zijn de volgende scenario's denkbaar(zie **blok 11**):
 - Aannemelijk is of bewezen kan worden dat de astma klachten ontstaan zijn na een of een beperkt aantal hoge blootstellingen aan isocyanaten. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Incidentele blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of boven de limietwaarde van 0.005 ppm. Hieruit mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Frequentie blootstelling aan concentraties isocyanaten kan worden geconstateerd rond of beneden de limietwaarde van 0.005 PPM, in combinatie met piekstroommetingen die wijzen op een relatie met de woonomgeving. Hieruit mag geconcludeerd worden sprake is van **irritatief astma door isocyanaten** (bij uitsluiting van allergie).
 - Het advies luidt In alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden, conform de "flowchart Longen".
 - Deze ziekte voldoet aan de criteria voor beroepsziekten van het NCvB en als zodanig te duiden.
 - De bedrijfsarts heeft de wettelijk plicht (Arbowet) de beroepsziekte te melden aan het NCvB
 - Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Wanneer op basis van klinische argumenten, bijvoorbeeld de criteria van Mathias, een relatie van het eczeem of urticaria met de werkomgeving waarschijnlijk is en in de werkomgeving blootstelling aan isocyanaten in het heden of verleden kan worden vastgesteld of aannemelijk is, mag geconcludeerd worden dat sprake is van **irritatief contacteczeem of irritatieve contacturticaria** (bij uitsluiting van contact allergie).
 - Het advies luidt In alle gevallen om iedere verdere blootstelling aan isocyanaten of PUR te mijden.
 - Deze ziekte voldoet aan de criteria voor beroepsziekten van het NCvB en als zodanig te duiden.
 - De bedrijfsarts heeft de wettelijk plicht (Arbowet) de beroepsziekte te melden aan het NCvB

- Soortgelijke vastlegging wordt geadviseerd aan de werkgever.
- Wanneer ondanks long- en huidonderzoek en onderzoek naar de (woon)omgeving volgens het protocol nog steeds onvoldoende duidelijkheid bestaat over de medische diagnose respectievelijk de relatie met blootstelling aan PUR en de ernst van de klachten of het afbreukrisico dit rechtvaardigen wordt aanbevolen te verwijzen naar de Academische Expertise centra voor werkgebonden huid- en of longaandoeningen.
- Als uiterste stap in de diagnostiek, wanneer de grootst mogelijke duidelijkheid verkregen dient te worden bij longklachten toegeschreven aan PUR / isocyanaten, kan overwogen worden specifiek longprovocatie-onderzoek met isocyanaten te laten uitvoeren. Dit is in Nederland niet mogelijk, wel echter in Bochum en Leuven, waar de expertise, voorzieningen en ervaringen aanwezig zijn voor dit type onderzoek, noodzakelijk in beide landen om in aanmerking te komen voor een beroepsziekte uitkering.

Verdere toelichtingen

PUR-Expertgroep

- Naar aanleiding van uitzendingen van Nieuwsuur van de NOS in mei en juni 2012 ontstond een werkgroep van "PUR deskundigen", bestaande uit artsen Medische Milieukunde van de GGD, de longarts en arbeidshygiënist van het Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen in Utrecht, de hoogleraar Toxicologie van de Katholieke Universiteit Nijmegen, de toxicoloog en de Reach adviseur van het RIVM en in den beginne de klinisch chemicus van ECEMed (Stichting Expertise Centre Environmental Medicine Arnhem).
- Pro deo gaf deze groep advies ten aanzien van het medisch diagnostisch en arbeidshygiënisch beleid aan GGD en bewoners.
- Er wordt voor gepleit om deze inhoudsdeskundigheid in stand te houden met de volgende samenstelling:
 - GGD: medisch milieukundige
 - RIVM: toxicoloog
 - Arbeidshygiënist
 - Academische Expertise centra:
 - Longarts met expertise Arbeid en Milieu
 - Dermatoloog met expertise Arbeid en Milieu
 - Toxicoloog met expertise Arbeid en Milieu
- Voorgestelde taak van deze werkgroep
 - Casuïstiek classificeren: wel/niet een relatie tussen gezondheidsprobleem en blootstelling aan PUR-schuim c.q. isocyanaten
 - Advisering over vervolgtraject

Vragenlijst voor werknemers
Gezondheidsklachten in relatie tot PUR schuim / isocyanaten

Isocyanate-induced asthma (IIA):

- astma-achtige klachten van de luchtwegen al of niet in combinatie met overgevoeligheidsklachten van ogen en/of neus

Hypersensitivity pneumonitis (HP) = extrinsieke allergische alveolitis

- klachten van de longen in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn

Contact-dermatitis (CD):

- eczeem-achtige klachten van de huid

Bedrijfsarts:

Datum:

Werknemer:

Geboortedatum:

Telefoon (GSM):

Email:

Firma

De volgende vragen gaan over uw gezondheidssklachten.
 Beantwoord deze vragen alleen voor uzelf, niet voor andere collega's.

2a. Klachten van de huid

Heeft u bij het aanbrengen van PUR-schuim regelmatig last gehad van de volgende huidklachten?
 (Meerdere antwoorden mogelijk)

Indien geen huidproblemen, ga naar 2b.

- ☐ Droge huid en/of verdikt met schilfers en/of kloven
- ☐ Jeukende, prikkende, brandende of pijnlijke huid
- ☐ Rode, warme, verdikte huid
- ☐ Andere huidproblemen, namelijk

Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar huidklachten gehad?

- ☐ Zelden
- ☐ Soms (maandelijks)
- ☐ Vaak (wekelijks)
- ☐ Continu
- ☐ Anders:

Wanneer zijn de huidklachten begonnen?

- ☐ Voor het aanbrengen van PUR
- ☐ Tijdens het aanbrengen van PUR
- ☐ Na het aanbrengen van PUR
- ☐ Onbekend

Wat doet uw huidklachten toenemen (+) of afnemen (-)?

Verblijf elders?

- + / - Ander werk
- + / - weekend
- + / - Vakantie
- + / - Anders:

Bepaalde activiteiten of stoffen?	+ / - Lichamelijke inspanning /sporten + / - Zonlicht + / - Warmte + / - Kou + / - Parfum + / - Planten + / - Huisdieren + / - Anders:
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw huidklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw huidklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw huidklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Heeft een arts bij u ooit een van de volgende diagnoses gesteld?	<input type="radio"/> Eczeem <input type="radio"/> Dermatitis <input type="radio"/> Huidallergie <input type="radio"/> Anders:
Zo ja, wie? Waar? Wanneer?	
Tussenoordeel	
Valt een contacteczeem uit te sluiten volgens de bedrijfsarts? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> • eczeem-achtige klachten en/of verschijnselen <ul style="list-style-type: none"> ○ ontstaan of toegenomen na werken met PUR of isocyanaten ○ verminderend of afwezig bij verblijf elders 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om een ernstig probleem volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

2b. Klachten van de ademhaling	
Heeft u sinds het aanbrengen van PUR <u>regelmatig</u> last gehad van de volgende problemen? (meerdere antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Veel hoesten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Met slijm opgeven (IIA) ○ Zonder slijm opgeven (IIA, HP) <input type="radio"/> Piepende ademhaling (IIA) <input type="radio"/> Kortademig of benauwd: <ul style="list-style-type: none"> ○ Bij inspanning (IIA, HP) ○ in rust (HP) <input type="radio"/> Aanvallen van kortademigheid of

Indien geen van alle, ga naar 2c.	benauwdheid (IIA) <input type="radio"/> Wakker worden door gebrek aan adem (IIA) <input type="radio"/> Anders:
Hoe vaak heeft u het afgelopen half jaar klachten van de ademhaling?	<input type="radio"/> Zelden <input type="radio"/> Soms (maandelijks) <input type="radio"/> Vaak (wekelijks) <input type="radio"/> Continu <input type="radio"/> Anders:
Welk dagdeel heeft u vooral last van ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Ochtend <input type="radio"/> Middag <input type="radio"/> Avond <input type="radio"/> Nacht
Welk seizoen heeft u ademhalingsklachten? (meer antwoorden mogelijk)	<input type="radio"/> Voorjaar <input type="radio"/> Zomer <input type="radio"/> Herfst <input type="radio"/> Winter
Wanneer zijn uw ademhalingsklachten dit begonnen?	<input type="radio"/> Datum: <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw ademhalingsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Weersomstandigheden?	<input type="checkbox"/> + / - Regen <input type="checkbox"/> + / - Mist <input type="checkbox"/> + / - Kou <input type="checkbox"/> + / - Warmte <input type="checkbox"/> + / - Anders, ...
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Weekend <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - Lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> + / - Tabaksrook <input type="checkbox"/> + / - Stof <input type="checkbox"/> + / - Stuifmeel of pollen <input type="checkbox"/> + / - Huisdieren <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Hoe lang na start van de werkzaamheden beginnen de ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> > 12 uur
Hoe lang na het einde van uw werk verdwijnen de ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw ademhalingsklachten?	
Heeft u <u>veel</u> last van uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw ademhalingsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw ademhalingsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee

	<input type="radio"/> Na het isolatiewerk <input type="radio"/> Onbekend
Wat doet uw gezondheidsklachten toenemen (+) of afnemen (-)?	
Verblijf elders?	<input type="checkbox"/> + / - Weekend <input type="checkbox"/> + / - Vakantie <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Bepaalde activiteiten of stoffen?	<input type="checkbox"/> + / - lichamelijke activiteit / sporten <input type="checkbox"/> + / - Tabaksrook <input type="checkbox"/> + / - Stof <input type="checkbox"/> + / - Stuifmeel of pollen <input type="checkbox"/> + / - Huisdieren <input type="checkbox"/> + / - Anders:
Hoe lang na het einde van het werk beginnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-12 uur <input type="radio"/> >12 uur
Hoe lang na het einde van het werk verdwijnen de gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> < 1 uur <input type="radio"/> 1-4 uur <input type="radio"/> 4-24 uur <input type="radio"/> > 24 uur
Wat ziet u zelf als meest waarschijnlijke oorzaak van uw gezondheidsklachten?	
Heeft u veel last van uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Bent u voor uw gezondheidsklachten onder behandeling van een huisarts of specialist	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor uw gezondheidsklachten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	
Tussenoordeel	
Valt een hypersensitivity pneumonitis uit te sluiten volgens de interviewer? Screeningscriteria: <ul style="list-style-type: none"> klachten van de longen (zie 2c) <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> ontstaan of toegenomen na het werken met PUR of isocyanaten <input type="radio"/> in combinatie met algemene griepachtige klachten zoals aanvallen van rillingen, koorts, vermoeidheid, spierpijn (zie 2d) <input type="radio"/> verminderend of afwezig bij verblijf elders 	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Gaat om ernstige problemen volgens de interviewer?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

3. Medische voorgeschiedenis	
Bent u onder behandeling van een huisarts of specialist voor andere	<input type="radio"/> Ja

gezondheidsklachten dan genoemd?	<input type="radio"/> Nee
Zo ja, voor welke aandoeningen? (anders dan al genoemd)	
Zo ja, door wie? Adres? Sinds wanneer?	
Gebruikt u op dit moment medicijnen voor andere aandoeningen dan genoemd in het interview?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welke? (ook 'zo nodig' medicatie en niet-reguliere medicatie)	

4. Beroep	
Wat is uw huidige beroep?	
Hoeveel dagen per week werkt u in dit beroep?	
Bij welk type bedrijf werkt u? (bijv. Isolatiefirma, verfspuiterij)	
Sinds wanneer werkt u in bij dit bedrijf?	
Hebt u in uw huidige werk te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet
Heeft u de afgelopen twee jaar bij een ander bedrijf gewerkt?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee
Zo ja, welk type bedrijf	
Had u in uw werk te maken met PUR of isocyanaten?	<input type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nee <input type="radio"/> Weet niet

5. Diagnose	
De meest waarschijnlijke diagnose is op basis van:	
2a:	<i>contact-dermatitis;</i>
2b:	<i>isocyanate-induced asthma;</i>
2b en 2c:	<i>hypersensitivity pneumonitis;</i>
3 en/of 4:	een andere diagnose namelijk:

Van: Meldpunt <info@meldpuntpurslachtoffers.nl>
Verzonden: zondag 12 juni 2016 14:17
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]@amc.nl; [REDACTED]@amc.nl;
 [REDACTED]@ggd.groningen.nl; [REDACTED]@planet.nl; [REDACTED]@gmail.com;
 [REDACTED]@environmentalmedicine.nl; [REDACTED]@environmentalmedicine.nl;
 [REDACTED]@rijnstate.nl; [REDACTED]@med.kuleuven.be; [REDACTED]@uzleuven.be;
 [REDACTED]@umcg.nl; [REDACTED]@olvg.nl; [REDACTED]@nkal.nl;
 [REDACTED]@nkal.nl; [REDACTED]@radboutumc.nl; [REDACTED]@epib.umcn.nl;
 [REDACTED]@fleishman.com; [REDACTED]@mst.nl; [REDACTED]@planet.nl;
 [REDACTED]@vggm.nl; [REDACTED]@ggdkennemerland.nl; [REDACTED]
Onderwerp: RE: Commentaar van deskundigen en belangenvertegenwoordigers en tweede
 consensusbijeenkomst
Bijlagen: 20130206 brief European Commission Brussel.pdf; CGC130613.pdf; PU Iso Health
 4-3-13 final mtg slides.pdf; Bijlage 4 presentatie Prof. Jeroen Vanoirbeek
 13-6-2013.pdf; Meldpunt opmerkingen PURprotocol 7 maart 2016 definitief
 (002).docx; achtergronddocument 18 april 2016 opmerkingen
 MeldpuntPURslachtoffers definitief.docx

Geachte [REDACTED]

Het bestuur van de Stichting Meldpunt PURslachtoffers wil aanwezig zijn, mits het in onze agenda past. Onze voorkeur gaat dan ook uit naar een bijeenkomst op 23^e.

Het Meldpunt betreurt het dat het oorspronkelijke tijdsplan is verlaten. Voorts mag uit onze eventuele aanwezigheid geen enkele instemming met het protocol als geheel of onderdelen ervan afgeleid worden. Wij behouden ons uitdrukkelijk het recht voor onze mening over het protocol t.z.t. publiekelijk te maken. Overigens hebben we wel met instemming kennisgenomen van uw mail aan ECEMED en spreken de hoop uit, dat de inbreng van die zijde inderdaad op zijn wetenschappelijke waarde wordt beoordeeld.

Ondanks herhaalde verzoeken onzerzijds hebben wij tot op heden geen inzage gekregen in de wijze van financiering van dit traject.

Eveneens achten wij het van groot belang, dat van alle betrokkenen namen, functies en expertise publiekelijk gemaakt worden in het protocol, dan wel in een achterliggend document.

Tot slot, zijn wij van mening dat er in het concept een aantal verwijzingen ontbreken. Het betreft onderstaande (zie bijlagen en links):

1. Presentatie [REDACTED] - Harvard
2. verwijzing naar de literatuur in de (concept) RIVM rapportage, meer specifiek de publicatie van Huang et al. (2014)
3. presentatie [REDACTED] CGC bijeenkomst juni 2013
4. presentatie/onderzoek CGC bijeenkomst [REDACTED] CGC juni 2013
5. deze link met verwijzingen naar literatuur

<http://www.chemicalinjury.net/HS/isocyanates%20050614.pdf>

6. verwijzingen naar NIOSH, OSHA en US EPA : verwijzingen onder meer te vinden in <http://www.mass.gov/eea/docs/eea/ota/resources/06-spray-foam-and-isocyanates-epa.pdf>
7. EU roadmap van 2013

Tevens maken wij u attent op een ander artikel op ArboVakbase <http://www.arbovakbase.nl/artikel/risico-inventarisatie-en-evaluatie-2325153.html>

Voor de volledigheid sturen wij u nogmaals onze reactie op het 1^e en 2^e concept PUR protocol.

Met vriendelijke groet,

[Redacted]
Voorzitter

<http://www.meldpuntpurslachtoffers.nl/>

Meldpunt PURslachtoffers

U kunt de Stichting Meldpunt PURslachtoffers steunen door een donatie te doen. Triodosbank: NL64 TRIO 0198 0690 06

Van: [Redacted]@vumc.nl]

Verzonden: donderdag 9 juni 2016 21:55

Aan: [Redacted]@minbzk.nl; [Redacted]@amc.nl; [Redacted]@ggd.groningen.nl; [Redacted]@planet.nl;
[Redacted]@gmail.com; [Redacted]@environmentalmedicine.nl; [Redacted]@environmentalmedicine.nl;
[Redacted]@rijnstate.nl; [Redacted]@med.kuleuven.be; [Redacted]@uzleuven.be; [Redacted]@umcg.nl;
[Redacted]@olvg.nl; [Redacted]@nkal.nl; [Redacted]@nkal.nl; [Redacted]@radboutumc.nl;
[Redacted]@epib.umcn.nl; [Redacted]@fleishman.com; [Redacted]@mst.nl; [Redacted]@planet.nl;
[Redacted]@vggm.nl; [Redacted]@ggdkennemerland.nl; info@meldpuntpurslachtoffers.nl
CC: [Redacted]@amc.nl; [Redacted]@vumc.nl>

Onderwerp: RE: Commentaar van deskundigen en belangenvertegenwoordigers en tweede consensusbijeenkomst
Urgentie: Hoog

Beste allen,

willen degenen die tot nu toe nog niet hebben gereageerd laten weten of zij een tweede consensusbijeenkomst op prijs stellen en willen participeren, uiterlijk voor maandag 13 juni as. Het verzoek is met name gericht aan het Meldpunt PUR slachtoffers en aan ECAMED.

Met vriendelijke groeten, namens de projectgroep,

[Redacted]
klinisch arbeidsgeneeskundige

NB: Per abuis is vorige week vrijdag nagelaten u allen het commentaar van ECAMED op de eerste rapportage te doen toekomen. Bij deze alsnog dit document.



Preventiemanagement bij werknemers blootgesteld aan isocyanaten

13 juni 2013

83

Inleiding

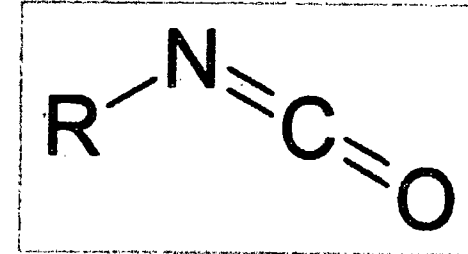
Beroepsastma

Primaire preventie

Secundaire
preventie

Management

Wat weten we al?



1° Wat

- groep verbindingen, gekenmerkt door reactieve NCO-groepen
- Di-isocyanaten (TDI, MDI, HDI)
- grotere oligomeren → minder vluchtig

2° Blootstelling

- Productie van isocyanaat(houdende producten)
o.a. polyurethaan (vernis, lak, schuim, lijm)
- Verwerking van deze producten (verfspuiters)
- Bewerking van PUR (Bouwisolatiemateriaal)

3° Gezondheidsrisico

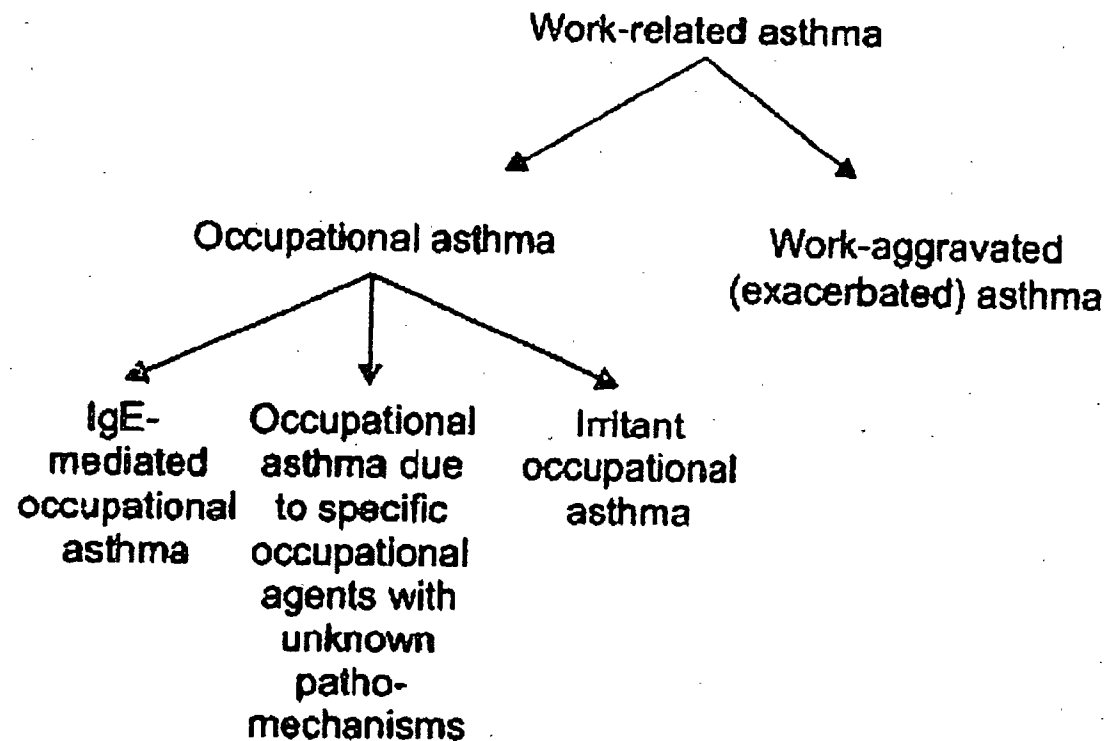
- Irritatie huid, oog, long
- Allergie: eczema, astma



Polyurethaanschuim

Inleiding
Beroepsastma
Primaire preventie
Secundaire preventie
Management

Arbeidsgerelateerd astma



Eur Respir J 2012; 39: 529-545

Inleiding

Beroepsastma

Primaire preventie

Secundaire
preventie

Management

Wat weten we al?

4° Prevalentie

- 15% van astma op volwassenen leeftijd (onderrapportering)

5° Symptomen

- aanvallen van piepende ademhaling en kortademigheid, hoesten, overvloedige slijmproductie, borstbeklemming
- periodes luchtwegobstructie / klachtenvrije periodes
- latente periode = een periode met blootstelling zonder klachten
- na sensibilisatie → symptomen vrijwel direct na blootstelling
- kan overgaan in chronische vorm met aspecifieke hyperreactiviteit

6° Pathogenese

- ?
- sensibilisatie
- ≠ gezondheidseffecten met overlappende symptomen
- immunol markers voor spec allergische sensibilisatie ontbreken
 - spec IgE bij een minderheid van symptomatische individuen
 - spec IgG = indicator van blootstelling

Am J Respir Crit Car Med 2007; 176(11): 1090-1097

Inleiding

Beroepsastma

Primaire preventie

Secundaire
preventie

Management

Wat weten we al?

7° Factoren die uitkomst van beroepsastma beïnvloeden

Beïnvloedende factoren	Prognose astma
↘ Longfunctie waarden, ↗ NSBHR	↘
↗ Symptomatische blootstellingsduur	↘
↗ Leeftijd	↘
Type allergeen: HMW	↘ (duur NSBHR ↗)
Roken op moment diagnose	=
Atopie	=
Geslacht	?
Patroon astmatische reactie na provocatietest	?

Eur Respir Rev 2012; 21: 124, 88-96

Inleiding

Beroepsastma

Primaire preventie

Secundaire preventie

Management

Reductie van de blootstelling

TABLE 1 Hierarchy of control measures for airborne contaminants in the work environment in order of priority (top to bottom) and in order of preference (left to right)

Control measure	Agent	Process/appliance	Working environment	Work practice
Elimination	Total substitution	Different process	Layout change	Automation, robotisation, remote control
Reduction	Partial substitution, change of form	Adjustment, preventive maintenance, specialised appliance	Good housekeeping	Correct work procedures, training, instruction, motivation, supervision
Isolation		Enclosure, segregation	Glove box, safety cabinet, segregation, high-exposure departments	Ensuring enclosure
Ventilation		Local exhaust ventilation, push/pull ventilation	Dilution ventilation, air douches, air curtains	Portable jets, low-volume, high-velocity tools
Exposure avoidance			Booths for operators	Shorter shifts, fewer people, work schedules
Personal protection				Respiratory protection, gloves, clothing



Eur Respir Rev 2012; 21: 124, 112-124

Inleiding
Beroepsastma
Primaire preventie
Secundaire preventie
Management

Ademhalingsbescherming

1° = reductie van blootstelling

- conc Δ voor en achter filter
- training, fit-test, onderhoud!
- cave inconsistent gebruik

Appl Occup Environ Hyg 2001; 16: 397-404

Ann Occup Hyg 2006; 50: 219-229

Chest 2000; 118: 1183-1193

2° Impact of a campaign on correct use of protective personal equipment in car body repair shops ¶

H. De Raeve¹, S. Vandenbroeck^{1,2}, L. Godderis^{1,2} ¶

¹ External Service for Prevention and Protection at Work, IDEWE, 3001 Leuven, Belgium ¶

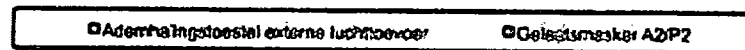
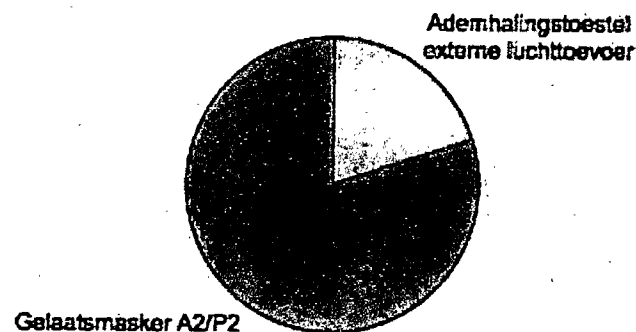
² Department of Occupational, Environmental and Insurance Medicine, K.U. Leuven, Belgium ¶

EPICOH 2013

AH-toestel externe luchttoevoer

De verfspuiter wordt maximaal beschermd door een
Autonoom ademhalingstoestel met externe luchttoevoer.

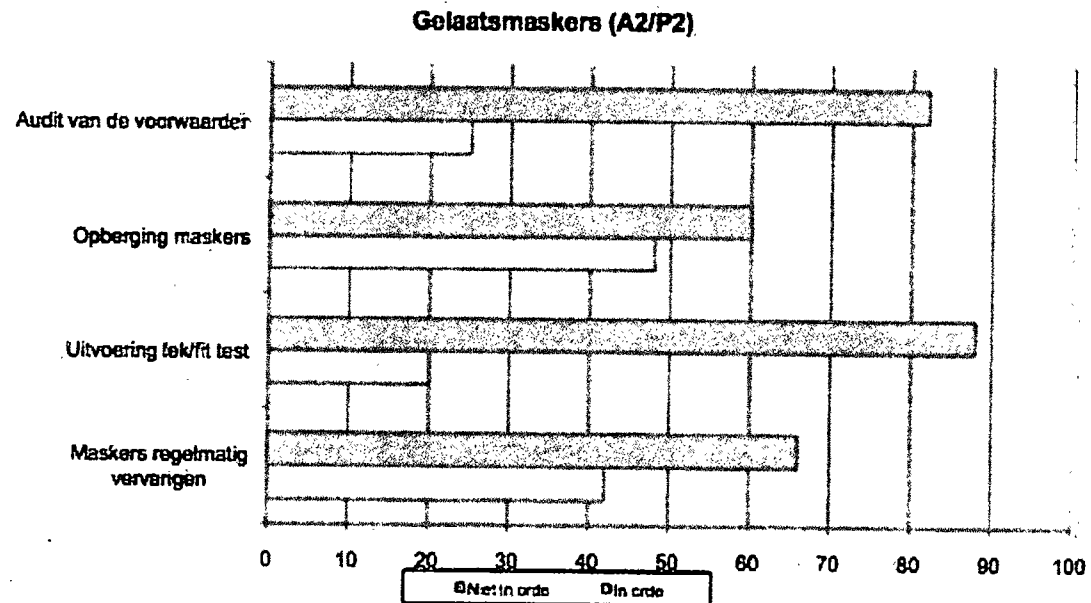
*Uit de analyse blijkt dat slechts 20% een autonoom
ademhalingstoestel (n=27) gebruikt (versus 80% A2/P2, n=108)*



Gelaatsmasker A2/P2

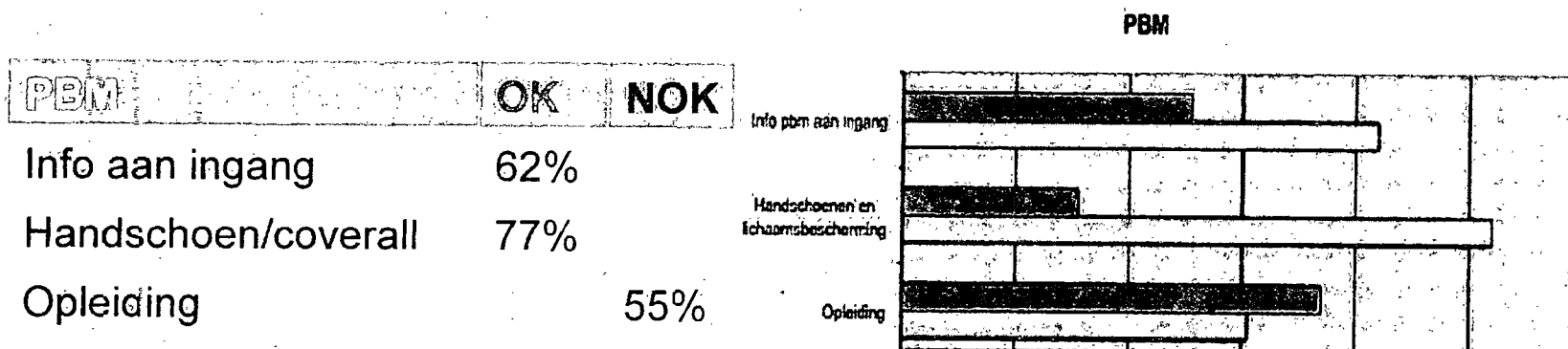
Van de 108 verfspuiters die A2/P2 maskers gebruiken, zijn er slechts 11 in orde met alle randvoorwaarden (10%) !

A2P2 masker	NOK
Audit	77%
Opberging	56%
Fit test	81%
Vervangschema	61%



Ook belangrijk

1. Opleiding over het correct gebruik van AH bescherming
2. Handschoenen en lichaamsbescherming dragen
3. Info PBM aan ingang spuitcabine

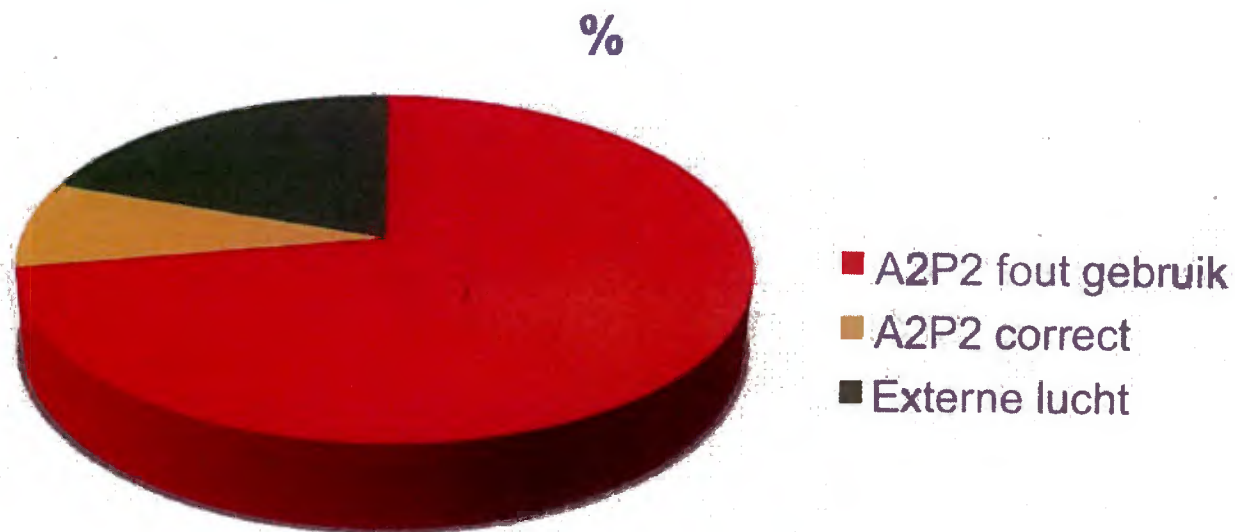


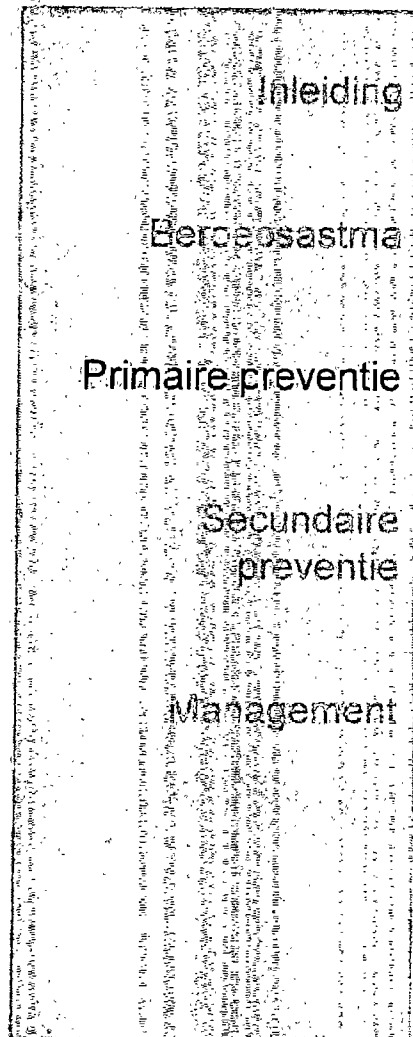
Gebruik AH bescherming

20% AH bescherming externe luchttoevoer (27/135)

8% A2P2 gebruik onder strenge voorwaarden (11/135)

72% A2P2 verkeerd gebruik





Vermijd huidcontact

1° Dierenmodel

- huidblootstelling aan isocyanaten kan type 2 helper-T-cel sensibilisatie induceren met luchtweginflammatie na inhalatie challenge.

Proc Am thorac Soc 2010; 7: 134-137

Toxicology 2006; 218: 39-47

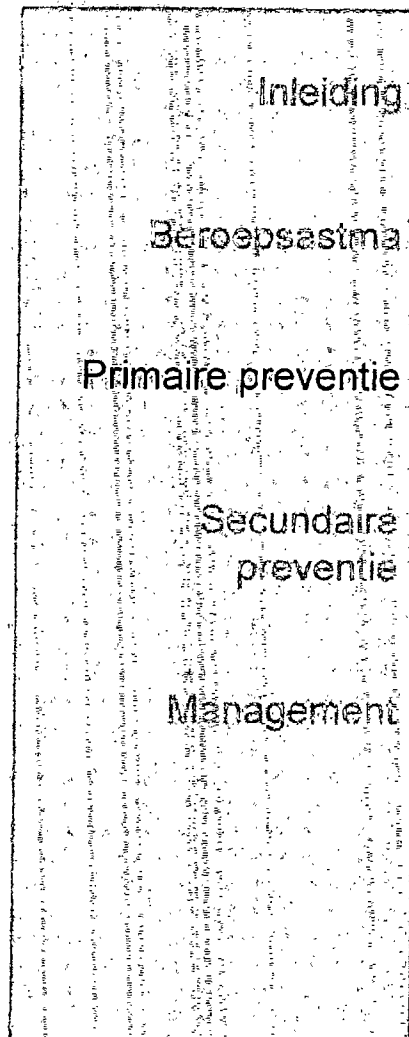
2° Methyleen diphenyl diisocynaat (MDI)

- minder vluchtig, vloeibaar (huidopname > inhalatie)
- teruggevonden onder de handschoenen
- biomonitoring MDA in urine

Chest 2000; 118: 1183-1193

3° RIE van huidblootstelling

- wipetest, tapestripping, ook onder handschoenen
- Cave! Sporadische blootstelling, incidenten, correct pbm



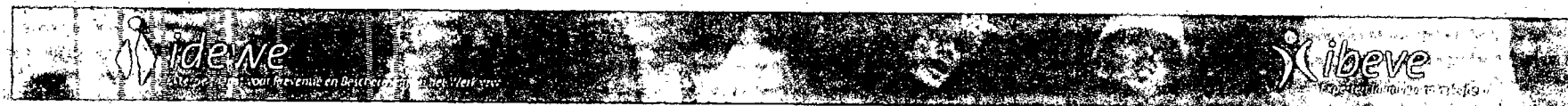
Primaire Preventie

TABLE 7 Recommendations according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group

GRADE recommendations	Strength of recommendation	Level of evidence
Exposure elimination is the strongest preventive approach to reduce the disease burden of occupational asthma and is the preferred primary prevention approach.	Strong	High
If elimination is not possible, reduction is the second-best option for primary prevention for occupational asthma based on exposure-response relationships.	Strong	Moderate
The evidence for the effectiveness of respirators in preventing occupational asthma is limited and other options higher in the hierarchy of controls for occupational exposures, notably eliminating or minimising exposures at the source or in the environment, should be used preferentially.	Strong	Moderate
Do not use powdered allergen-rich natural rubber latex gloves.	Strong	High
Minimise skin exposure to asthma-inducing agents.	Strong	Low

The strength and clinical relevance of the recommendation was classified according to the system of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) working group [96].

Eur Respir Rev 2012; 21: 124, 112-124



Inleiding

Beroepsastma

Primaire preventie

Secundaire
preventie

Management

Medical screening en surveillance

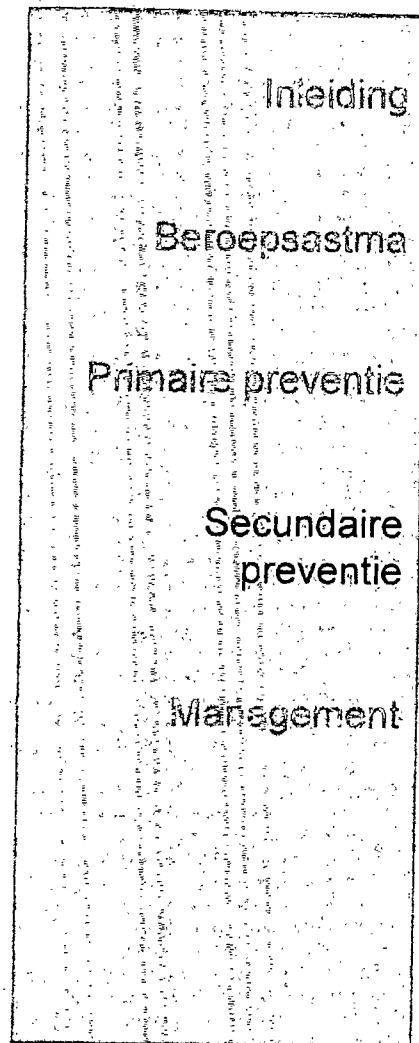
1° Doel van screening

- niet zoeken naar de aanwezigheid van ziekte
- zoeken naar de aanwezigheid van de risicofactoren
- individueel

2° Doel van medical surveillance

- preventiestrategie om veiligheid en gezondheid van werknemers ↗
- opeenvolgend gebruik van verschillende screeningsinstrumenten
- bredere context (individu, groepsactiviteit, werknemerspopulatie)
- interventiestappen om de werkomgeving ↗, om incidentie astma ↘ en gediagnosticeerde cases =

Eur Respir Rev 2012; 21: 124, 105-111



Pre-employment screening

1° Werknemer met gekende isocyanaat allergie

- exclusie voor jobs met dergelijke blootstelling

2° Screening op risicofactoren

- lage voorspellende waarde, niet geschikt voor selectie-doeleinden
- belangrijk informatie moment betreffende:
 - verhoogd risico,
 - belang van preventieve maatregelen
 - basisinfo voor verdere medische opvolging

3° Biomarkers van individuele susceptibiliteit

- Jeroen Vanoirbeek

Eur Respir J 2003; 22: 853-860



Inleiding
Beroepsastma
Primaire preventie
Secundaire preventie
Management

Preventief jaarlijks gezondheidstoezicht

1° Vragenlijst respiratoire klachten

- respiratoire klachten, werkgerelateerd, risicofactoren, blootstelling...

2° Arbeidsanamnese

- klachtenpatroon
- blootstelling inventariseren

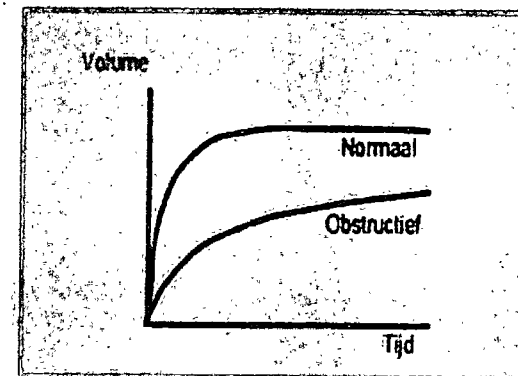
3° Spirometrie

Obstructieve aandoening:

FEV₁ gedaald (< 80% voorspelde waarde)

FVC normaal of verminderd

FEV₁ /FVC verhouding verminderd
(< 70%)



Inleiding

Beroepsastma

Primaire preventie

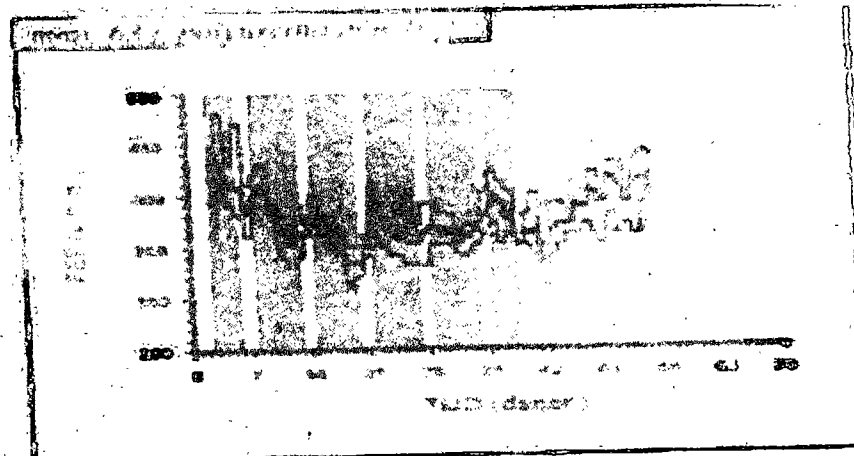
Secundaire
preventie

Management

Preventief jaarlijks gezondheidstoezicht

4° Piekstroommetingen

- verloop van longfunctie tijdens werk
- ≈ gouden standaard specifieke inhalatieprovocatietest
- duidelijk instructies:
 - 4 weken of langer elke dag piekstroom meten min 4x per dag
 - noteer de geblazen waarden, de symptomen, genomen medicatie, de bezigheden (blootstelling) van de dag
 - ideaal vergelijking werkperiode met vakantieperiode
 - interpretatie



Inleiding
Beroepsastma
Primaire preventie
Secundaire preventie
Management

Preventief jaarlijks gezondheidstoezicht

5° BM (diamines → hydrolyse isocyanaat-prot adducten U/bl)

+	-
---	---

maat voor blootstelling

- inhalatie + dermaal
- efficiëntie prev maatregelen, pbm
- veiligheidsgedrag wn

≠ gezondheid

goede correlatie inhalatie isocyanaat monomeren en amines in urine/bloed

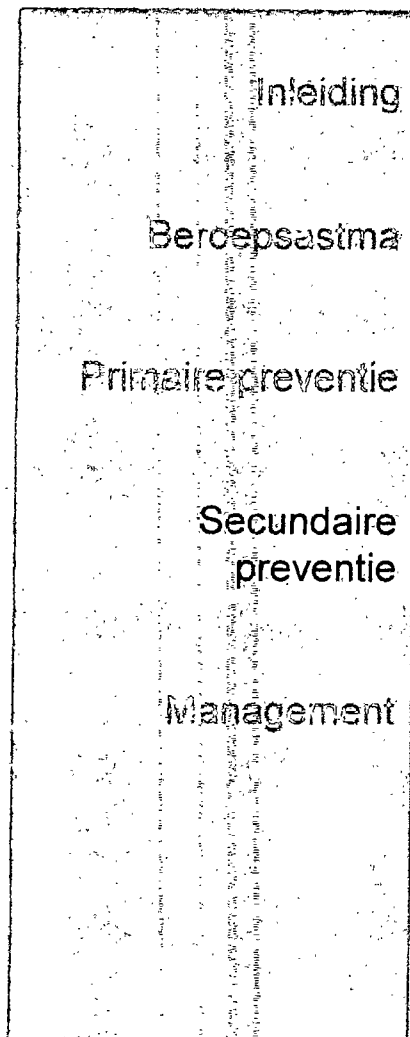
- urine adducten ($t_{1/2}$ 2-5h)
→ ES, ≈ dagblootstelling
- plasma adducten ($t_{1/2}$ 20-25d)
→ ≈ langere blootstellingperiode
≈ na incidentele blootstelling

! mengsels van mono /polymeren

? Correlatie 'total NCO' inhalatie en amines

BMGV 1 μ moldiamine/mol creat (HSE)

Geen BEI



Preventief jaarlijks gezondheidstoezicht

5° BM (diamines → hydrolyse isocyaan-prot adducten U/bl)

- Betekenis van $< 1 \mu\text{mol}$ diamine/mol creat
- adequate controle blootstelling aan resp isocyaan
- info over voorbije shift: ES
- jaarlijks
- route blootstelling?

Ann Occup Hyg 2011, 55,5: 127-131

- Urine post shift minus pre shift
- BEI van 18,12 g/l postshift minus preshift TDA \approx TLV van 5ppb

Occup Environ Med 2012;69:93-98



Inleiding
Beroepsastma
Primaire preventie
Secundaire preventie
Management

Extra medische onderzoeken

1° Specifieke inhalatieprovocatieproef

- best vervangen door piekflow op het werk

2° Histamine provocatietesten

- aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit

3° NO-meting

- respiratoire inflammatie

Eur Respir J 2009; 33: 494-501

4° Immunologische testen

- specifieke IgE, IgG
- negatieve uitslag sluit de diagnose niet uit

Am J Respir Crit Care Med 2007; 176, 1090-1097

5° Terugkoppeling naar bedrijfsarts

- opvolging werknemer met gediagnosticeerde beroepsastma

Inleiding
Beroepsastma
Primaire preventie
Secundaire preventie
Management

Opvolging van wn met beroepsastma

1° Volledige verwijdering uit risico

- bij voortgezette blootstelling astma symptomen, luchtwegobstructie ↗
- beste kans op verbetering van de klachten (niet altijd 100% herstel)

2° Reductie blootstelling aan isocyanaten

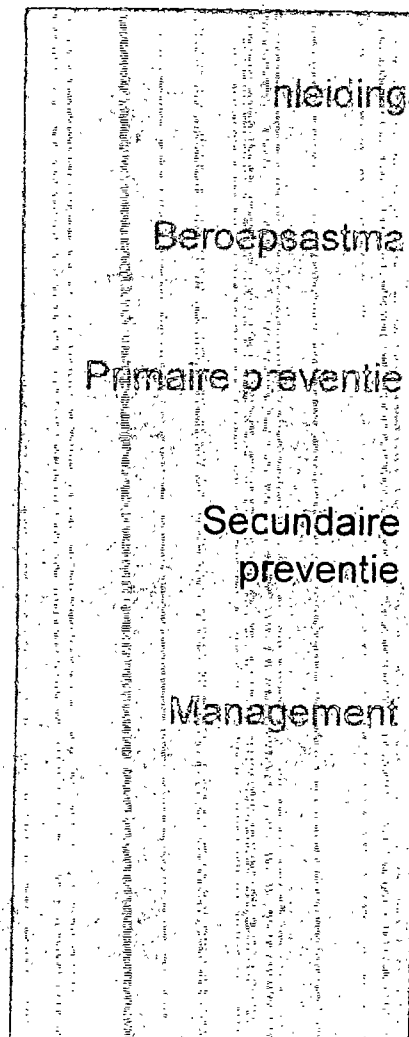
- blootstelling ↘ is tweede keuze (socio-economisch)
- nauwgezette medische monitoring noodzakelijk

3° Gebruik van ademhalingsbescherming

- is geen veilige oplossing, zeker niet op lange termijn

4° Pharmacologische behandeling

- medicatie bij beroepsastma = gewoon astma
- is geen alternatief voor omgevingsinterventies



Opvolging van wn met beroepsastma

TABLE 5 Recommendations

Recommendation	Strength of recommendation	Quality of evidence
Patients, physicians, and employers should be informed that persistence of exposure to the causal agent is likely to result in a deterioration of asthma symptoms and airway obstruction	Strong	Moderate
Patients and their attending physicians should be aware that complete avoidance of exposure is associated with the highest probability of improvement, but may not lead to a complete recovery from asthma	Strong	Moderate
Reducing exposure to the causal agent can be considered an alternative to complete avoidance in order to minimise the adverse socioeconomic consequences, but available evidence is insufficient to recommend this option as a first-choice therapeutic strategy. This approach requires careful medical monitoring in order to ensure an early identification of asthma worsening.	Weak	Low
The use of respiratory protective devices should not be regarded as a safe approach, especially in the long term and in patients with severe asthma	Strong	Low
Anti-asthma medications should not be regarded as a reasonable alternative to environmental interventions	Strong	Very low
The pharmacological treatment of work-related asthma should follow the general recommendations for asthma	Strong	Moderate

The strength of the recommendations and the quality of underlying evidence were graded using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation approach [67].

Eur Respir Rev 2012; 21: 124, 97-104



Inleidng

Beroepsastma

Primaire preventie

Secundaire
preventie

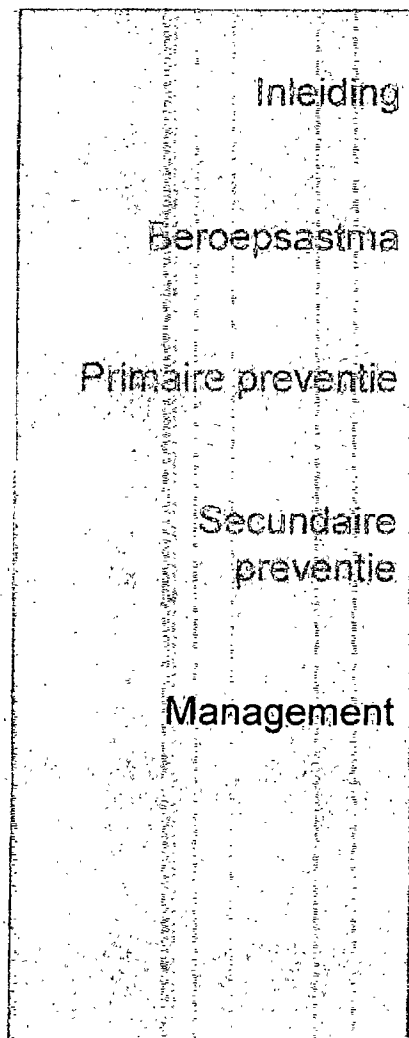
Management

Medische screening en surveillance

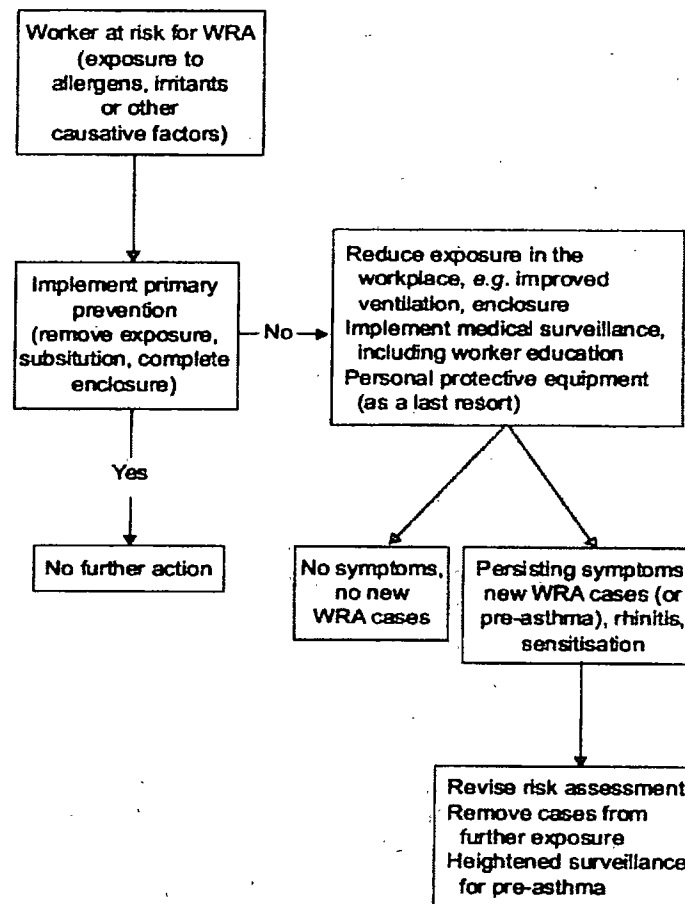
TABLE 1 Recommendations

Recommendations	Strength of recommendation	Level of evidence
Questionnaire-based identification of all workers at risk of developing work-related asthma is recommended as basis for surveillance.	Strong	High
Pre-placement screening for specific cross-reacting, work-associated sensitisation among potentially HMW allergen-exposed subjects is recommended in order to identify those at higher risk for work-related asthma	Strong	Moderate
Detection of sensitisation either by specific IgE or SPT should be included in surveillance (not only pre-placement) for identification of subjects at risk of work-related asthma with foreseeable regular exposure to HMW agents (such as laboratory animals; bakery dust, enzymes or latex)	Strong	Moderate
In atopics and subjects with pre-existing asthma or sensitisation, pre-employment investigation should be performed in order to inform them about their increased work-related asthma risk. Because of the low PPV, exclusion of asymptomatic atopics or sensitised subjects from exposure to potential occupational allergens or irritant agents cannot be recommended. In all workers with confirmed occupational rhinitis and/or NSBHR, medical surveillance programmes should be performed.	Weak	Moderate
They should include periodic administration of a questionnaire, detection of sensitisation by standardised SPT or serum specific IgE antibodies, early referral of symptomatic and/or sensitised subjects for specialised medical assessment and assessment of asthma. Surveillance programmes should already be implemented during vocational training of individuals at risk.	Strong	Moderate
Identification of symptoms or sensitisation during surveillance should result in an investigation to confirm or exclude occupational asthma, work-related asthma, rhinitis and COPD.	Strong	High
Risk stratification by diagnostic models can be used in medical surveillance to select exposed workers for further medical evaluation.	Strong	Moderate
As a secondary prevention measure, a comprehensive medical surveillance programme should, in addition to early detection of sensitisation, allergic symptoms and occupational asthma, comprise exposure assessment and intervention targeted both at workers and exposure.	Strong	Moderate

Eur Respir Rev 2012; 21: 124, 105-111



Management werkgerelateerd astma



Eur Respir Rev 2012; 21: 124, 135-139
Eur Respir J 2012; 39: 529-545

FIGURE 1. Primary and secondary prevention in case of increased risk of work-related asthma (WRA). For further information refer to the Management of Work-related Asthma guidelines [12] and the study by Wäcken et al. [91].

Inleiding

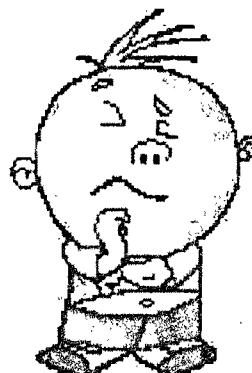
Beroepsastma

Primaire preventie

Secundaire
preventie

Management

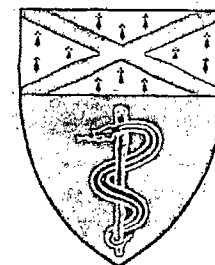
Vragen?



 **idewe**
Externe Dienst voor Preventie
en Bescherming op het Werk vzw

Hilde.deraeve@idewe.be





Case Series of Families with Symptoms Associated with Home Polyurethane Spray Foam Insulation

Isocyanates and Health Conference

April 3, 2013

Carrie A. Redlich MD, MPH

Professor of Medicine

Program Director

Yale Occupational & Environmental Medicine Program

Yale University School of Medicine

carrie.redlich@yale.edu

Home Spray PU Foam

Are there adverse health effects in homeowners?

- Background / Problem
- Study Design
- Results
- Conclusions

Objectives:

- 1) Describe clinical presentation patients with home foam problems
- 2) Present foam-off gassing exposure data
- 3) Identify unanswered questions

Chemical Composition of SPF

Part A – Isocyanates

Methylene diphenyl diisocyanate (MDI) /pMDI

Part B – Polyol blend ? (variable / proprietary)

Polyols (petroleum or soy based)

Amine catalysts

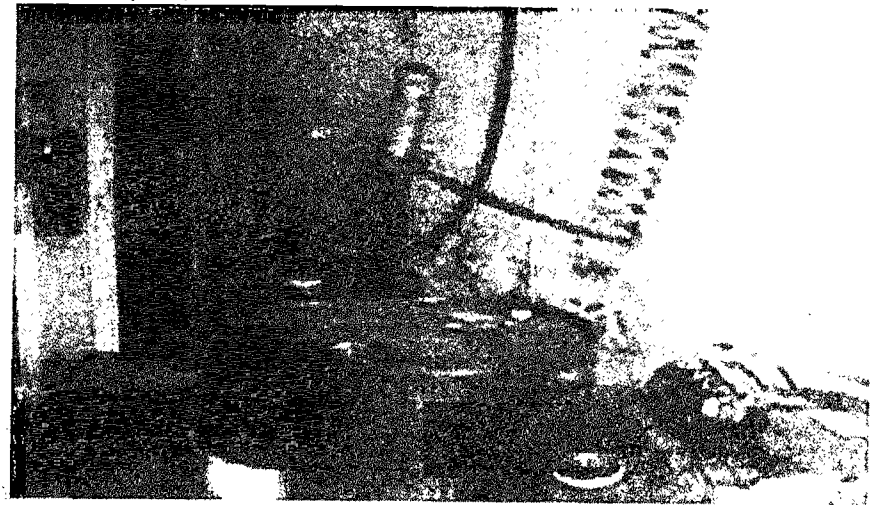
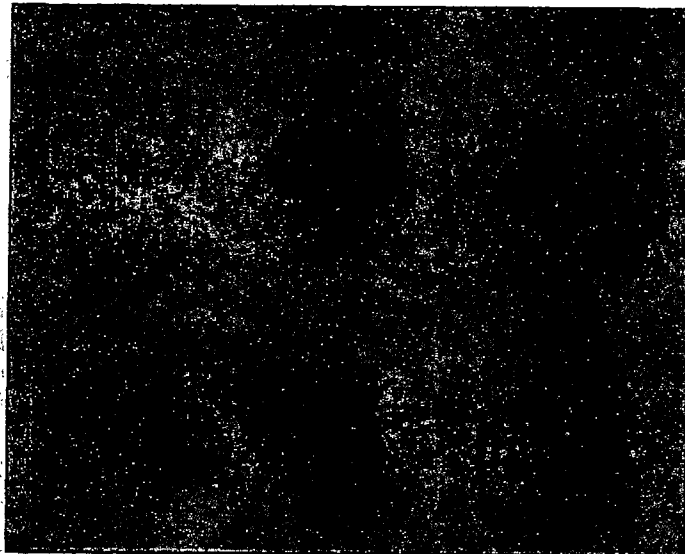
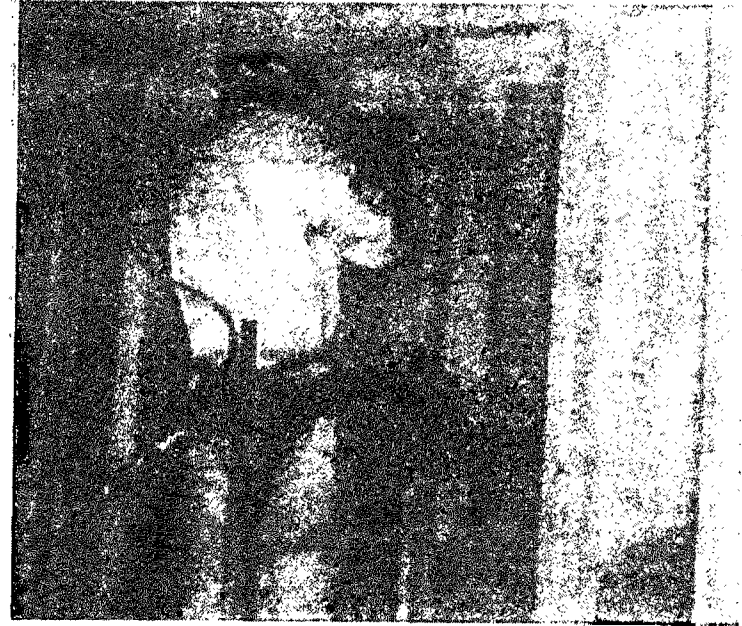
Flame retardants

Blowing agents

Surfactants

Mix A + B = POLYURETHANE FOAM
(exothermic reaction)

Application MDI PU Foam Insulation and Clean-up



Limited data on homes / inhabitants

1) Exposure data - primarily MDI – little if any present

3) Single published case report:

“Asthma induced by Exposure to Spray Foam Insulation in a Residential Home” Tsuang W. JOEM 2012; 54(3):272-3

2 homeowners - SPF applied in attic. Return to home 4 hrs afterwards. Notice odor and develop symptoms – persistent cough and dysnea. Evaluated at Duke Medical Center

Diagnosis – asthma, attributed to MDI

Study Design - Clinical Evaluation

Self-referred patients

Clinical history - symptoms, onset, timing

Exposure history - work / home

PU spray foam – amount, timing, temp, problems during installation, odor, clean-up, home ventilation, other sources exposure ?

Relationship symptoms to home

Do others notice odor ?

Diagnostic testing – spirometry, bronchodilator

Exposure Assessment

1) Qualitative home evaluation – odor, ventilation, location, thickness

2) Quantitative analysis home air samples and/or foam chamber testing – Different commercial labs

A) Home air sampling– tubes VOCs, silica gel tubes – GC/MS

B) Chamber study foam

Off gassed chemicals measured in the head space above sample of foam in a chamber – GC/MS

3) Odor panel testing – panel of professional odor testers compare the scent given off by foam samples to known standard scents

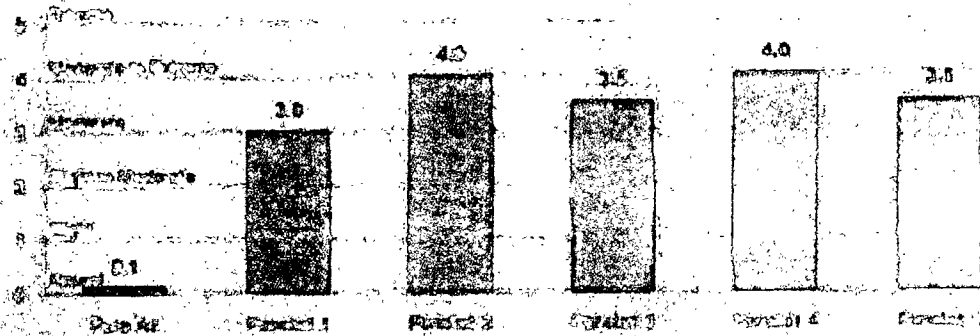
Characteristics of Homes and Spray PU Foam Associated with Inhabitant Symptoms					
		A	B	C	D
Home	Type construction	Renovation	New	New	Renovation
	Foam Type	Open	Open & Closed	Closed	Open
	Month applied (time = 0)	April	Feb	January	December
	Time of sampling	2,3,6 months	20 months	2 months	2 months
	Type sampling	Air (limited) & Chamber	Air (limited) & Chamber	Air & Chamber	Air & Chamber
Total VOCs ug/m ³ (< 500)		14,000	1,690	1,158	5,616
Symptoms		Throat irritation, chest tightness	Rash, eye and throat irritation cough, irritability	Dry, stinging eyes and dry throat	Burning throat & eyes, headache, cough, chest tightness, rash
Diagnosis Asthma		No	No	No	No

CAS NUMBER	COMPOUND IDENTIFIED	EMISSION FACTOR (µg/m ³ -hr)
3033-62-3	Ethanolamine, 2,2'-oxybis[N,N'-dimethyl-1-methyl-1-aziridine]	...
618-47-7	1-Methyl-1-aziridine	55.0
2847-72-5	Octane, 4-methyl	69.4
62100-08-8	Octane, 5-ethyl-2,2,3-trimethyl*	60.2
54186-32-4	Octane, 2,5-dimethyl	33.4
110-98-5	Diethylene glycol	3.4
13151-34-3	Decane, 3-methyl	36.8
62183-79-3	2,2,4,4-Tetramethylbutane*	5.5
103-61-2	1-Propanol, 2,2'-oxybis*	12.4
62016-14-2	Octane, 2,5,6-trimethyl*	12.5
5911-04-6	Nonane, 3-methyl	11.1
108-01-0	Ethanolamine, N,N-dimethyl (2-(Dimethylamino)ethanol)	8.6
13150-81-7	Decane, 2,5-dimethyl	...
17302-23-7	Nonane, 4,5-dimethyl*	...
78-40-0	Phosphate, triethyl (Phosphoric acid, triethyl ester)	6.6
124-19-6	Nonylaldehyde (Nonanal)	6.5
74630-65-2	5-Undecene, 9-methyl, (2)*	5.0
13674-84-5	Tris(1-chloro-2-propyl)phosphate	5.7
62016-18-7	Octane, 6-ethyl-2-methyl*	5.5
941-02-0	Cyclopentasiloxane, decamethyl	5.3
15889-85-9	Nonane, 5-methyl	4.5
111-46-6	Diethylene glycol (2,2'-oxybisethanol)	4.4
54731-08-7	1-(2-Dimethylaminoethyl)-3,3-dimethyl diazodine*	4.2
127-00-4	2-Propanol, 1-chloro*	3.4
124-18-6	Decane	3.8
137909-40-1	Bis(1-chloro-2-propyl)3-chloro-1-propyl phosphate*	2.1
17003-99-5	2-Nonene, 3-methyl, (E)*	2.4
6795-79-5	Nonane, 5-methylene*	2.6
1632-16-2	Heptane, 3-methylene*	2.2
62108-31-0	Heptane, 4-ethyl-2,2,6,5-tetramethyl*	2.3
112-31-2	Decanal	2.2
112-40-3	Dodecane	2.2
78-89-7	1-Propanol, 2-chloro*	2.1

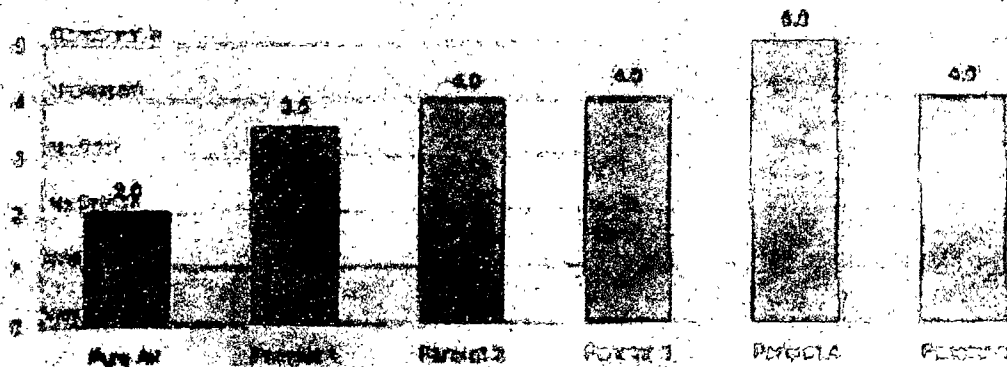
*Indicates NIST/EPA/NIOSH data may not match any based on retention time and mass spectra. For details see
 *Compounds quantified using multiple standard curves. Other VOCs quantified using standard curve
 Quantifiable levels 0.24 µg based on a sample of 1.5 L of collected volume

Odor Testing

Odor Intensity



Odor Quality



Odor Descriptions

- Panel 1: Sweet Chemical
- Panel 2: Used Dry-Clean Solvent
- Panel 3: Fishy
- Panel 4: Animal, Cadaverous like, Dead Animal, Fishy, Orkney, Putrid, Foul, Decayed, Rotten Fish
- Panel 5: Fishy, Sour Acid, Vinegar

Summary of Home Polyurethane Foam Off-gassing Chemicals (ug/m³)

	A	B	C	D	Mean (range)
Time after PU application (months)	6	20	2	2	8.0 (2- 20)
Amine or Carbinat Catalysts N, N-dimethyl-cyclohexylamine (98-94-2) N-Ethyl Ethanamine (69-89-7) Ethanolamine (108-01-0) N-Ethylethanamine (109-89-7) 2-Ethanol Carbamate Ethanamine (3033-62-3) 1-propanamine (10814-5) Formamide (68-12-2)	15.6	19.2	268.8	75	94.7 (15.6 – 268.8)
Blowing agents 1,2-dichloropropane (78-87-5) N-pentane (109-66-0)	3.2	16.9	Not tested	Not tested Present in air	
Fire Retardants Phosphoric acid, triethyl ester (78-40-0) Tris phosphate (13674-84-5)	57.3	3.9	6.9	Not tested Present in air	22.7 (3.9- 57.3)
Surfactants Cyclotetrasiloxane (556-67-2) Hexasiloxane (107-52-8) 1,3-Dioxolane (4359-46-0) Tetrasiloxane (141-62-8) Hexamethyl cyclotrisiloxane (541-05-9) Cyclopentasiloxane (541-02-6) Cyclohexasiloxane (540-97-6)	12.9	30.3	214.2	9.0	66.6 (9.0 – 214.2)

Summary

- 1) “Bad” foam can off-gas VOCs, foam related chemicals for months to years
- 2) Home owners can develop symptoms associated with exposure to PU foam (but isocyanate asthma highly unlikely)
- 3) MDI most likely is NOT the problem
- 4) Remediation of homes can be difficult

Limitations

Questions ?

- How common is this problem ?
(Somewhere between never and always)
- Exposures ?
- Health effects ? (fetus, children)
- How to best remediate ?
- Prevention ?

○

C.

Are there Health Effects from Exposure to Components of PU Foam ? Homeowners (vs Workers)

- **Isocyanates** – Sensitizer, asthma
- **Amine catalysts** - less data
 - Sensitizers, irritants – asthma, rash
 - Blurry vision (halo vision)
- Flame retardants
- Blowing agents
- VOCs
- Polyols
- Thermal combustion products

Home / Family C – Paired Air and Foam Chamber Analysis

Selected Compounds Identified	CAS #	Room air ug/m ³	Foam in Chamber ug/m ³
2,2,4-Trimethyl-1,3-pentanediol monoisobutarate	77-88-9	188	250
2,2-Dimethyl-1-isopropyl-1,3- propanediol monoisobutyrate	18491-15-1	123	213
Acetaldehyde	75-07-0	254	98.3
Benzaldehyde	100-52-7	8.8	17.9
Benzene, 1,4-dichloro	106-46-7	51.2	117
Cyclotetrasiloxane	556-67-2	25.3	85.2
Ethanamine	3033-62-3	93.9	258
Hexanal	66-25-1	928	261
Nonanal	124-19-6	45.1	32.6
Pentanal	110-62-3	337	91.3
Tris (1-chloro-2 propyl) phosphate	13674-84-5	20.5	6.9
Total VOCs		1690	2150

Meldpunt PURslachtoffers

De Stichting Meldpunt PURslachtoffers, voorts het Meldpunt, stelt zich ten doel om de bewustwording van de gevaren van gespoten PURisolatie in de woonomgeving te vergroten, onafhankelijk onderzoek te bevorderen en de slachtoffers in de breedste zin te ondersteunen.

Het Meldpunt pleit oa. voor een betere **voorlichting over de gevaren** van gespoten PURisolatie en **erkenning en compensatie** voor slachtoffers.

Hieronder geeft Het Meldpunt haar opmerkingen bij het *Protocol voor evidence-based diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en PURschuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers Versie 02.02.16 concept voor consensusbijeenkomst dd 05.02.16*

Als inleidende opmerking geldt dat het Kennisplatform PUR, zijnde vertegenwoordigers van de Industrie, zal zijn dat de "voorselectie" maakt van de mensen die gebruik kunnen maken van een onderzoek conform het door de Minister gelaste belangenvrije Protocol. Het Meldpunt acht het niet wenselijk dat die voorselectie wordt gemaakt, en dat die - mede - door betrokkenen van de Industrie wordt gemaakt. Dat past niet bij een belangenvrije medische evaluatie. Het Meldpunt meent dat iedereen die klachten ondervindt na het aanbrengen van PUR daarvoor in aanmerking zou moeten komen.

Voorts merkt het Meldpunt de volgende zaken op.

Het Meldpunt merkt op dat er nog **geen financiering** voor het uitvoeren van het PUR-protocol is gevonden. De patiënten moeten langs een hele rits specialisten, die allemaal onafhankelijk van elkaar gaan bepalen of dat deel van hun ziektebeeld wellicht PUR gerelateerd is. Dit worden hele uitgebreide en dure trajecten voor alle slachtoffers. Het Meldpunt meent dat geregelde financiering hier essentieel is.

Er is geen **casemanager** voor het bewaken van het gehele proces, alle specialisten lijken onafhankelijk van elkaar hun oordeel over de patiënt te gaan geven, terwijl het nu juist gaat om het totaalbeeld van de klachten en de relatie tot de isolatie, en de locatie, evenals het beeld bij het hele gezin en zelfs de huisdieren. Het Meldpunt meent dat een casemanager als procesbewaker hier wenselijk is.

Het eerste concept Protocol **roept vragen op over het doel** van het protocol en de rol van het bedrijfsleven. Voorgesteld wordt dat het Kennis Platform PUR (een zelfbenoemde groep van personen uit de brancheorganisatie en de overheid) gaat bepalen welke personen voor het protocol in aanmerking komen. Door het bedrijfsleven werd tot dusver sterk aangedrongen op het verrichten van diagnostische provocatietesten om de schade vast te stellen. Echter vrijwel alle testen hebben een lage sensitiviteit en specificiteit en het risico op schadelijke bijwerkingen (1 -4). Het testen lijkt eerder ingegeven door juridische dan diagnostische overwegingen.

Er wordt **vooral ingezet op testen**, om volledige zekerheid te verkrijgen, terwijl de betrouwbaarheid van tests niet volledig is, zij een gevaar kunnen vormen voor de patiënt, testen heel duur is en er in Nederland nog geen voorzieningen zijn voor het op een veilige manier testen van deze patiënten, zoals in België bij professor Némery. Dus zowel praktisch als financieel zijn deze tests nu niet uitvoerbaar in Nederland. Onze ervaring en wat we horen van experts is dat wanneer het immuunsysteem is aangetast door isocyanaten, nog meer blootstelling aan allergenen en irriterende stoffen niet verstandig is en kan leiden tot nieuwe allergieën of de bestaande sensibilisering kan verergeren.

Meldpunt PURslachtoffers

Alle deelnemers en instanties die input aan het protocol hebben gegeven staan vermeld. **Behalve die van de industrie.** Het Meldpunt weet, door contacten met de industrie zelf, dat er contact is geweest met de onderzoeksgroep. Opvallend dat er vervolgens werd gerept over het belang van de wetenschappelijk verkregen zekerheid door testen. Ons is duidelijk geworden dat de industrie daar veel belang aan hecht. Dit terwijl wetenschappelijk nu juist duidelijk is dat de tests niet volledig betrouwbaar zijn en een gevaar vormen voor de patiënt. Zoals eerder genoemd lijkt het testen eerder ingegeven door juridische dan diagnostische overwegingen. Het Meldpunt zou graag in het kader van de transparantie expliciet vermeld zien wie er vanuit de industrie heeft meegepraat en wat hun pakket aan eisen was inzake dit protocol.

Het **laatste relevante onderzoek** onder een groep bewoners in de **VS van Huang** is hier **niet vermeld**. Dit is overigens wel gedaan door het **RIVM** en veel aanbevelingen zijn daaruit overgenomen. In het onderzoek van Huang wordt duidelijk dat het testen van mensen niet zoveel waarde had voor de diagnose. Wat is de reden dat dit onderzoek is weggelaten? Heeft dit te maken met de sterke inzet van dit protocol op testen? Daarmee is niet gebruik gemaakt van de laatste state of the art medische literatuur en heeft dit protocol een wetenschappelijke achterstand.

De **Trias van Hunter**: volgens de projectgroep is een anamnese gebaseerd op de Trias van Hunter - testen zijn daarin niet opgenomen - disproportioneel gezien het **afbreukrisico**? Dit wordt **niet nader onderbouwd**. Vele slachtoffers hebben een lang traject van allerlei medische specialisten achter zich waarbij geen enkele specialist een diagnose nog een succesvolle behandeling kon geven. Het enige wat hielp was het advies het huis te verlaten!

Juridische gevolgen

Slachtoffers zien zich bij het verhaal van hun schade - mede - gesteld voor het (juridisch) causaliteitsbewijs. De diagnostische aanpak en *een onafhankelijk medisch deskundigenoordeel* moeten uitsluitel geven. Het vaststellen van de medische causaliteit heeft daarmee een plaats in het juridische krachtenveld.

Juridische en medische causaliteit

Juridische causaliteit en medische causaliteit zijn naar hun aard verschillende begrippen. De eerste is ten dele afhankelijk van de tweede. De maatstaf voor de juridische causaliteit is de toerekening naar redelijkheid. Juridische bewijsvoering kent zijn grenzen. Niet al het onderzoek dat medisch mogelijk is behoeft de patiënt in het kader van zijn bewijsvoering te ondergaan.

Met name kan die bewijsvoering niet ten koste gaan van zijn gezondheid. Het is een uitgangspunt van ons recht dat niemand zich ten detrimente van zijn gezondheid met invasieve methoden behoeft te laten onderzoeken met als doel: juridische bewijsvoering.

Het Protocol voor diagnostiek en het causaliteitsbewijs: een interdisciplinair debat

In het concept Protocol wordt de importantie van het interdisciplinair debat duidelijk. Het ware wenselijk in dit verband een ter zake gespecialiseerde jurist aan het onderzoeksteam toe te voegen. Het onderstaande dient ter toelichting.

De diagnostiek van het letsel richt zich onder meer op sensibilisering. De noodzaak van testen is in dit verband onderwerp van discussie. Van belang is in dat verband de verantwoording van het doel van het onderzoek. Het mogelijke doel van het Protocol is drieledig:

medisch: behandeling en preventie

juridisch: bewijsvoering in het kader van aansprakelijkheid

beroepsziektemelding: het faciliteren van de bedrijfsarts met het oog op registratie van beroepsziekten

Meldpunt PURslachtoffers

Het doel van het Protocol wordt bij de aanvang niet helder omschreven. De onderzoekers stellen dat "zowel de huisarts, het isolatiebedrijf dat aansprakelijk gehouden wordt als de betrokkene zelf in het Protocol terug moeten kunnen vinden hoe bij klachten verder te handelen".

Het belang van de isolatiebranche bij het Protocol wordt met zoveel woorden verwoord: het risico van de reputatieschade, de bedrijfsschade (5) en het afbreukrisico (6) van de isolatiebedrijven als gevolg van de negatieve publiciteit. Later in het concept (7) wordt ook gestipuleerd dat het Protocol *primair* zijn belang vindt in behandeling en preventie. Uit het pleidooi van de onderzoekers het Protocol in te zetten voor retrospectieve toepassing, om te komen tot *erkenning of verwerping* van de causaliteit staat vast dat het doel van het Protocol in ieder geval *mede* is om de causaliteit in het kader van de beoordeling van de aansprakelijkheid van het isolatiebedrijf vast te stellen. Daarmee begeeft het Protocol zich op het juridische terrein, en zal het ter juridische toetsing de in het Protocol gemaakte keuzes inzichtelijk moeten maken. Het Protocol doet dat onvoldoende.

Differentiatie naar de doelen

Het *doel van de diagnostiek*, met name in het licht van de eisen van proportionaliteit, speelt in de afwegingen van de onderzoekers geen (enkele) rol. Het Protocol stelt "*na te streven de hoogst mogelijke, evidence based waarschijnlijkheid van de causale relatie*" te bereiken. In het licht van de (arbeids)veiligheid (preventie) *maar ook* van de aansprakelijkheid. In dat verband moet de vraag worden beantwoord: zijn de bedoelde testen in het licht van het doel verantwoord en noodzakelijk?

De omvang van de juridische causaliteit

Onze Wet kent geen algemene normen voor het aannemen van de causaliteit. De overtuiging van de rechter is maatgevend. In beginsel geldt: wie eist, bewijst (8). Voor werknemers gelden afzonderlijke regels: van hen wordt naar vaste jurisprudentie een lichte vorm van causaliteitsbewijs gevraagd. Het Protocol differentieert echter niet naar de status of bewijslast van werknemer of consument.

De bewijslast van werknemers

Voor werknemers geldt voorts ten aanzien van de causaliteitsbepaling de civiele jurisprudentie op dit punt. Niet valt in te zien dat voor andere slachtoffers (niet werknemers) een ander regime zou moeten gelden. In het kort rust ingeval van beroepsziekten in civiele zaken op de werknemer het bewijs dat: hij is blootgesteld aan voor de gezondheid schadelijke factoren; deze factoren zijn klachten kunnen veroorzaken. **Die 50% is dus juridisch technisch niet van belang.**

Werknemers moeten hun blootstelling bewijzen, en aannemelijk maken dat hun klachten door de blootstelling in het werk *kunnen zijn veroorzaakt*. Daarvoor geldt wel een ondergrens: de relatie tussen beide factoren mag volgens de Hoge Raad "*niet te vaag en onbepaald*" zijn (9). Als een (worst case) scenario van causaliteit *denkbaar* is dan wordt deze door de lagere rechter aangenomen (10). Als komt vast te staan dat de zorgplicht is geschonden, dan is voorts de juridische causaliteit en de aansprakelijkheid *gegeven*, behoudens tegenbewijs door de werkgever.¹

Consumenten/bewoners

Consumenten/bewoners moeten in beginsel aannemelijk maken dat hun klachten door de blootstelling *zijn veroorzaakt*. Echter ook voor hen heeft de jurisprudentie bij schending van verkeers-, veiligheidsnormen of zorgplicht een lijn van lichter causaliteitsbewijs ontwikkeld, bijvoorbeeld in gevallen van moeilijk objectificeerbare klachten. In die gevallen is het voldoende

¹ Op grond van de ratio van de werkgeversaansprakelijkheid ex art. 7:658 BW: de bescherming van de werknemer;

Meldpunt PURslachtoffers

dat slachtoffers aantonen dat deze klachten aanwezig, reëel, niet ingebeeld, niet voorgewend en niet overdreven zijn (11,12)).^{2,3} Het ontbreken van specifieke, medisch aantoonbare verklaring voor de klachten komt dan voor rekening van de veroorzaker.

In de PUR gevallen wordt echter met het Protocol *allereerst* gekoerst op het doen vaststellen van de medische causaliteit, voordat de discussie over de aansprakelijkheid (schending van een verkeers- of veiligheidsnorm of de zorgplicht) wordt gevoerd. Dat is in het (bewijs)nadeel van het slachtoffer: met de voornoemde verlichte bewijslast wordt geen rekening gehouden.

Als **voornaamste symptoom** van sensibilisering wordt **isocyanaatastma** genoemd. Dit is ook waarop de tests gericht gaan worden. Dat wil zeggen dat andere symptomen minder waard lijken. De **OSHA** definieert de gezondheidseffecten **veel breder**: "The health effects of occupational exposure to isocyanates include occupational asthma, irritation of the skin (dermatitis) and mucous membranes (eyes, nose, and throat), hypersensitivity pneumonitis, and chest tightness". Sommige PURslachtoffers hebben helemaal geen astma hebben gekregen. Zie ook bijgevoegde artikel OSHA.

Aan een aantal van de door de medische literatuur en de bij het Meldpunt vermelde symptomen wordt geen aandacht besteed. Zoals klachten aan darmen, ogen, gewrichten en holtes. Wat is de reden hiervoor?

Er wordt **veel aandacht besteed aan 'mogelijke andere oorzaken'** van het ziektebeeld. Zelfs tot aan genetische afwijkingen aan toe. Hoe ver wil het testteam gaan om dit te ontrafelen, moet he DNA van ieder patiënt op de snijtafel? En wie gaat dit betalen? Ook wordt gezegd dat bestaande allergieën en een atopische constitutie van invloed kunnen zijn. Van Ecemed heeft het Meldpunt nu juist begrepen dat dit niet zo is. Kunnen deze wetenschappelijke bronnen naast elkaar worden gelegd? Al met al lijkt het dat er wordt ingezet op het zoveel mogelijk twijfel zaaien rondom he ontstaan van klachten door PUR, terwijl het totaalbeeld en de combinatie met tijd en plaats juist zo belangrijk zijn.

Huisdieren worden om een vreemde reden buiten beschouwing gelaten als niet relevant, terwijl verderop in de aangehaalde literatuur wel medisch bewijs wordt aangevoerd dat is verkregen door het testen op ratten. Dat is niet consequent. De klachten bij huisdieren moeten juist wel in kaart worden gebracht, omdat zij juist het totaalbeeld kunnen bevestigen.

Het **TNO-onderzoek** wordt aangehaald als referentiepunt voor de blootstelling aan limietwaarden. Het rapport van TNO, heeft minister Blok zelf gezegd, beantwoordt niet alle vragen. Ook heeft het Meldpunt

² De Hoge Raad stelt:

"het feit dat het gaat om klachten die niet te herleiden zijn tot medisch vaststelbare afwijkingen, komt - zij het tot op zekere hoogte - voor rekening van de schadeveroorzaker. Wanneer het gaat om stoornissen blijft het niet beperkt tot objectiveerbare stoornissen in de zin van medisch waarneembare beschadigingen, afwijkingen of gebreken, maar ook telt het bestaan van subjectieve klachten mee.

³ Latere rechtspraak bevestigt dat: (20)

" Wanneer kan worden vastgesteld dat het klachtenpatroon plausibel is, hetgeen doorgaans het geval zal zijn bij een consistent, consequent en samenhangend patroon van klachten, kan van het bestaan van dergelijke subjectieve klachten worden uitgegaan. (...) (vgl. Hoge Raad 8 juni 2001, LJN: AB2054, NJ 2001, 433). Indien komt vast te staan dat de benadeelde voor het ongeval de klachten niet had, de klachten op zich door het ongeval veroorzaakt kunnen worden en een alternatieve verklaring voor de klachten ontbreekt, zal het bewijs van het oorzakelijk verband daarmee veelal geleverd zijn;

Meldpunt PURslachtoffers

aangetoond dat de metingen onder 'ideale omstandigheden' zijn gedaan met afzuiging en het dichten van kieren en gaten. Bovendien zijn essentiële meetgegevens van de periodes tijdens de piekbelasting niet vermeld in de grafieken. Dit maakt het onderzoek **niet representatief** voor de manier waarop de klachten zijn ontstaan voor 2013, precies het moment waarop de meeste klachten naar boven kwamen. Dus dit onderzoek moet uit het protocol verwijderd worden als referentiekader. Een andere oplossing is dat het commentaar van ECEMed op de TNO rapportages wordt meegenomen, zodat duidelijk wordt waar het bij de TNO rapportages aan schort.

De **opsomming over de aantallen meldingen** onder consumenten/ bewoners en werknemers onder het kopje 'Huidige databases' komt **suggestief** over. Het wekt nu de indruk dat er relatief weinig meldingen zijn gezien het aantal werknemers en aantal woningen dat in de loop der jaren is geïsoleerd. De termen 'teller' en 'noemer' doen vermoeden dat hiermee een link wordt gelegd naar het 50% criterium. In dat licht wil het Meldpunt opmerken dat het aantal woningen dat geïsoleerd is niet per definitie de 'noemer' is. In veel gevallen worden bewoners niet blootgesteld omdat er geen open verbindingen zijn met de ruimtes waar de PUR wordt aangebracht, of bewoners niet thuis zijn tijdens het aanbrengen, de isolatiefirma werkt volgens de juiste richtlijnen, ect, ect. Bepaling van de 'noemer' is daarom niet triviaal.

De noodzaak van testen

De bedrijfsgeneeskundige literatuur geeft aanknopingspunten voor de mate waarin de testen conclusief zijn, gezien hun sensitiviteit en specificiteit (13-16). De testen zijn niet conclusief, vals positieve en vals negatieve uitslagen (20-30%) zijn te verwachten. De voorspellende waarde van specifieke IgE bepaling bij allergenen met een laagmoleculair gewicht (LMG) is zelfs laag. De richtlijnen onderkennen dat epicutane testen al te vaak tot vergissingen leiden, een bron van onnauwkeurigheden en vergissingen kunnen zijn, met de nodige voorzichtigheid moeten worden uitgevoerd en geïnterpreteerd.

De testen zijn *tijdrovend, duur, riskant, niet conclusief en door de richtlijnen expliciet gesteld: onnodig*. Zij moeten volgens de richtlijnen alleen worden ingezet indien strikt noodzakelijk voor *behandelingsdoeleinden*. Specifieke inhalatieprovocatie vergt voorts een ziekenhuisopname.

De vraag wat te doen met blootstellingstesten bij de bepaling van de juridische causaliteit in aansprakelijkheidskwesties is daarmee impliciet beantwoord. Uitgangspunt van ons recht is dat niemand zich ten detrimente van zijn gezondheid met invasieve methoden behoeft te laten onderzoeken. Risico's voor de patiënt zijn uitsluitend verantwoord als het gaat om behandeling en zijn gezondheid na diens hulpvraag, en op andere wijze het antwoord op die vraag niet kan worden verkregen. In andere situaties is dat niet het geval. De noodzaak van testen moet inzichtelijk en volledig worden gemotiveerd. De alleenstaande, onvoldoende gemotiveerde *mening* van deskundigen ten aanzien van testen wordt door de rechter niet geaccepteerd (17).

Juridische causaliteit: procentuele normen?

Opvallend is de "norm" voor het aannemen van de causaliteit die in het Protocol wordt gehanteerd: de 6 stappensystematiek van het NCvB, die tot doel heeft de bedrijfsarts te faciliteren in bepaling van de *werkgerelateerdheid* van de klachten.

Beroepsziekten zijn zelden monocausaal. De 6-stappensystematiek is dan ook gebaseerd op de definitie van een beroepsziekte zoals geformuleerd door het Coronel Instituut, en (1994) neergelegd (18) in de Arboregeling:

"een ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die in overwegende mate in arbeid of arbeidsomstandigheden heeft plaatsgevonden."

Deze definitie is verouderd. De maatschappelijk inzichten op dat punt zijn gewijzigd.

Meldpunt PURslachtoffers

De Commissie Arbeidsomstandigheden van de SER (19) hanteert (2014) een andere definitie: *"een ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die mede in arbeid of arbeidsomstandigheden heeft plaatsgevonden."*

Deze definitie is in lijn met de jurisprudentie op het gebied van beroepsziekten (20). Een *"overwegende mate"* criterium wordt daarin *niet* teruggevonden.

Opmerkelijk is echter dat de in het voorgenomen Protocol gehanteerde 6-stappensystematiek echter een nog strengere definitie dan de eerstgenoemde hanteert:

"een beroepsziekte is een klinisch waarneembare ziekte of aandoening als gevolg van een belasting die in overwegende mate in arbeid of arbeidsomstandigheden heeft plaatsgevonden".

Deze definitie is zelfs strenger dan de overige definities. Opvallend is dat nog steeds de **50%-norm** wordt toegepast, ondanks de opmerkingen van het Meldpunt hieromtrent in het vorige commentaar.

Nogmaals: deze norm is afgeleid uit de hierboven genoemde **-verouderde - definitie** van "een **beroepsziekte**" door het Coronel Instituut. Het Meldpunt hecht eraan om nogmaals op te merken dat deze definitie anno 2016 geen opgeld meer doet.

In de jurisprudentie is voorts een algemene lijn ontwikkeld in gevallen van multicausaliteit: de proportionele leer. De kans dat het letsel het gevolg is van een bepaalde oorzaak wordt in de jurisprudentie uitgedrukt in een bandbreedte van 10-80%. Behoudens uitzonderingen geldt dat geen toerekening plaatsvindt onder een kans van 10%. Volledige toerekening vindt plaats bij percentages boven de 80%. Daartussen wordt het deelpercentage toegerekend. Predisposities die de schade veroorzaken of verergeren worden geheel aan de aansprakelijke persoon toegerekend. De diagnostiek ingeval van multicausaliteit zal door de rechter langs deze lat worden gelegd.

De bezwaren tegen de NCvB norm zijn derhalve vierledig.

Het voornoemde criterium *"in overwegende mate"* is een criterium dat in de jurisprudentie op het gebied van causaliteit nergens wordt teruggevonden.

De juridische causaliteit kent geen omslagpunt bij 50%. Voor de juridische bewijsvoering op het punt van de causaliteit is dat criterium dan ook onvoldoende transparant, ongeschikt, en sterker: afwijkend van het recht.

Van wie voorts de toevoeging *"klinisch waarneembaar"* afkomstig is, en waar deze haar basis vindt wordt niet duidelijk. De door de onderzoekers gehanteerde definitie ontbeert enige basis in het recht. De laatste toevoeging *"klinisch waarneembaar"* leidt er evenwel in potentie toe dat op grond van het Protocol van een eiser ter fine van juridische bewijsvoering of beroepsziektemelding zal worden gevraagd om testen te ondergaan waarvan wetenschappelijk vast staat dat zij slechts in beperkte mate het gestelde doel dienen, en bovendien tot (potentieel ernstig) nadeel van hun gezondheid strekken. Voor de juridisch bewijsvoering geldt dat als disproportioneel, en onredelijk bezwarend.

Voor het ondergaan van specifieke inhalatieprovocatie wordt van hem zelfs een buitenlandse ziekenhuisopname gevraagd, waaruit reeds de ernst van de potentiële gevolgen blijkt. In Nederland worden deze testen niet uitgevoerd. Dat is onredelijk bezwarend, en niet in overeenstemming met het proportionaliteitsbeginsel.

Deskundigenoordeel

Het onderzoek van een deskundige volgens het voorgenomen Protocol zal in de juridische zin veelal de vorm aannemen van een - onafhankelijk - deskundigenoordeel. Daaraan worden strenge motiveringseisen gesteld (21). Inzichtelijk zal moeten worden gemaakt dat en hoe het uitvoeren van de bedoelde testen proportioneel is in het licht van het doel van het onderzoek, dat en hoe kan worden uitgesloten dat de voorgenomen testen tot (verergering van) gezondheidsschade kunnen leiden, en dat

Meldpunt PURslachtoffers

zij voor het gebruikte doel conclusief en strikt noodzakelijk zijn. Het oordeel omtrent de (on)redelijke bezwarendheid van de testen is vervolgens op basis van die informatie aan de rechter.

De bedrijfsarts

Ook voor de bedrijfsarts is de vraag naar de diagnostiek van belang. Is er sprake van een beroepsziekte dan is hij wettelijk verplicht deze te melden bij het NCvB. Op grond van de recente plannen van Minister Asscher op het punt van beroepsziektemeldingen (22) wordt het verzuim om een beroepsziekte te melden voor de bedrijfsarts strafbaar als overtreding met een maximale boete van € 450,00. Daarmee wordt voorts voor hem bij verplichte testen op grond van het Protocol een eigen belang geïntroduceerd. De bedrijfsarts wordt in de toekomst daarmee voor een dilemma gesteld: hij moet kiezen voor proportionaliteit in het licht van zijn eed⁴ of strafrechtelijke vervolging. Bij terechte weigering door de patiënt zullen op grond van het voorgenomen Protocol voorts beroepsziektemeldingen, zoals dat heden al geschiedt, worden geweigerd. De registratie van beroepsziekten wordt daarmee in deze zaken illusoir. Er wordt uitgegaan van een **correcte melding van beroepsziekten**, terwijl al op het ministerie bekend is dat dit **niet het geval** is, er is sprake van een grove onderrapportage onder druk van de bedrijven. Bovendien weten we bij het Meldpunt dat medewerkers met klachten zijn geïntimideerd door hun werkgevers.

Samenvattend

Het voorgenomen Protocol houdt geen rekening met de doelen waarvoor het zal worden gebruikt, en houdt daarmee geen rekening met het proportionaliteitsbeginsel.

Een eiser zal bij het ondergaan van een (deskundigen)onderzoek testen kunnen weigeren, als deze disproportioneel bezwarend zijn, vast staat deze onvoldoende conclusief en voor zijn gezondheid schadelijk kunnen zijn.

Voor de bedrijfsarts komt potentieel een eigen belang in het geding. Op hem wordt een onmogelijke keuze gelegd. De registratie van beroepsziekten wordt met het Protocol in deze zaken illusoir.

Het Protocol legt een (50%) norm aan die verouderd is, in het licht van de jurisprudentie geen stand houdt en geen basis vindt in het recht, onvoldoende transparant is voor rechterlijke toetsing en derhalve ongeschikt.

Van een deskundige wordt, ter toetsing door de rechter, een transparante, ruime wetenschappelijke motivatie op dat punt gevergd. Hij zal de vraag moeten beantwoorden: kunt u uitsluiten dat het onderzoek voor de betrokkene schadelijk kan zijn?

4 maart 2016

⁴ "Ik stel het belang van de patiënt voorop (...). Ik zal aan de patiënt geen schade doen."

Meldpunt PURslachtoffers

Referenties

1. Maestrelli P, Boschetto P, Fabbri LM et al. Mechanisms of occupational asthma. J Allergy Clin Immunol 2009; 123;531-42.
2. Goossens A, Detienne T, Bruze M. Occupational allergic contact dermatitis caused by isocyanates. Contact Dermatitis 2002;47: 304-308
3. Dietemann-Molard A, Kopferschmitt-Kubler MC, Meyer PD et al. Allergic asthma due to domestic use of insulating polyurethane foam. Lancet 1991; 338: 953.
4. Tervainen K, Jolanski R, Estlander T et al. Immunologic contact urticaria due to airborne methyl hexahydrophthalic acid and methyltetrahydrophthalic anhydride. Contact Dermatitis 1995; 32:204-208
5. blz. 7 concept Protocol, versie 2 februari 2016
6. blz. 8 concept Protocol, versie 2 februari 2016
7. blz. 10 concept Protocol, versie 2 februari 2016
8. art. 150 ev. Rv.
9. HR 7 juni 2013, ECLI:NL:HR:2013:BZ1721 (Ritsma/Lansink) en HR 7 juni 2013, ECLI:NL:HR:2013:BZ1717 (SVB/Van de Wege)
10. Hof Den Haag 7 mei 2013, ECLI:NL:GHDHA:2013:1294 in vervolg op LJN AA8369 (Dikmans/Unilever), Rechtbank Gelderland ECLI:NL:RBGEL:2015:7350 inzake Schuurman/Wienerberger.
11. HR 15 Mei 1998 NJ 1998/624
12. Hof Arnhem-Leeuwarden 5 februari 2013, LJN:BZ0801; Zie ook Hof Leeuwarden 9 oktober 2012, LJN: BX9658 en Hof Den Bosch 12 februari 2013, LJN: BZ2030;
13. Registratierichtlijn F002 beroepscontactdermatosen, NCVB (1999);
14. Registratierichtlijn F002 werkgebonden contactdermatosen, NCVB (2010), met het daarbij behorende achtergronddocument;
15. Multidisciplinaire richtlijn contacteczeem van de Nederlandse Vereniging voor dermatovenereologie (2013);
16. Registratierichtlijn G001 werkgerelateerd astma, NCVB (2014)
17. HR 7 juni 2013, ECLI:NL:HR:2013:BZ1717 (SVB/Van de Wege)
18. artikel 1.11 lid 1 Arboregeling
19. Arbo/1028, 3 januari 2014
20. HR 7 juni 2013, ECLI:NL:HR:2013:BZ1717 (SVB/Van de Wege), HR 7 juni 2013 ECLI:NL:HR:2013:BZ1721 (Ritsma/Lansink), Hof Den Haag 7 mei 2013, ECLI:NL:GHDHA:2013:1294 in vervolg op LJN AA8369 (Dikmans/Unilever), Rechtbank Gelderland ECLI:NL:RBGEL:2015:7350 inzake Schuurman/Wienerberger
21. ECLI:NL:GHARN:1998:AK3903 LJN AK3903, Gerechtshof Arnhem, VR 1998, 123, en recent Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg 30 januari 2014 nr. 2014/ 18 (m.nt. prof. mr. J.C.J. Dute), de leidraad deskundigen, in civiele zaken, de Richtlijn medisch specialistische expertise, KNMG Richtlijnen
22. de Kamerbrief van 12 januari 2016, 25883 Arbeidsomstandigheden, nr. 267

Inleidende opmerkingen bij het tweede concept Protocol PUR:

Het Meldpunt PUR slachtoffers heeft kennisgenomen van het 2e concept voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers. Het Meldpunt laat hieronder zijn opmerkingen volgen.

1. Voorselectie

Het zal, zo begrijpt het Meldpunt, het Kennisplatform PUR zijn, zijnde vertegenwoordigers van de industrie, dat de "voorselectie" maakt van de mensen die gebruik kunnen maken van een onderzoek conform het door de Minister gelaste belangenvrije Protocol. Het Meldpunt acht het niet wenselijk dat die voorselectie wordt gemaakt, en dat die - geheel of mede - door betrokkenen van de industrie wordt gemaakt. Dat past niet bij een belangenvrije medische evaluatie. Het Meldpunt meent dat iedereen die klachten ondervindt na het aanbrengen van PUR voor onderzoek in aanmerking moet kunnen komen.

2. Differentiatie naar doel

In het eerste concept werd het doel van het Protocol niet helder omschreven. Drie mogelijke doelen liepen onvoldoende gedefinieerd door het concept heen te weten:

1. medische doeleinden: behandeling en preventie
2. juridische doelen: evaluatie ten behoeve van de bepaling van de aansprakelijkheid
3. registratiedoelen: melding beroepsziekten door de bedrijfsarts

De eisen die aan het Protocol kunnen worden gesteld in termen van het uitvoeren van (risicovolle) testen zijn voor deze doelen zeer verschillend. In het eerste concept lag de nadruk vooral op het tweede doel: het belang van de industrie werd op diverse plekken benadrukt. Het Meldpunt heeft op het voorgaande gewezen, en op het belang van het interdisciplinair debat op dit punt.

In het tweede concept heeft het doel een "shift" gemaakt. Het Protocol richt zich nu beweerdelijk op "medische doelen". Dat is blijkens het eerste concept onjuist, en niet in lijn met het eerder nogal nadrukkelijk gestipuleerde belang van de industrie. Het wringt ook met het feit dat het onderzoek wordt gefinancierd door de industrie. Een en ander ademt niet de sfeer van een belangenvrij Protocol. Het belang van de slachtoffers, te weten het belang om niet te worden onderworpen aan testen die niet in overeenstemming zijn met het gestelde doel, komt onvoldoende aan bod.

Het Meldpunt merkt op dat indien er sprake is van een zuiver medische hulpvraag dat natuurlijk het uitgangspunt moet zijn. Indien het echter gaat om de vraag naar de aansprakelijkheid, of de mogelijke veroorzaking van de klachten door de PUR in het licht van een causaliteitsdiscussie tussen de betrokken partijen waar in de meeste gevallen sprake van zal zijn, kan deze vraag niet worden "vermomd" als een medische hulpvraag. In aanmerking moet daarom worden genomen dat slachtoffers zich voor juridische doelen niet - potentieel

ten detrimente van hun gezondheid - aan risicovolle testen die bovendien aantoonbaar niet conclusief zijn behoeven te onderwerpen.

Het Protocol dient ten behoeve van de slachtoffers nadrukkelijk de gestelde doelen te onderscheiden, en melding te maken van de risico's van de voorgestelde testen. Dat brengt het Meldpunt op het volgende onderwerp:

3. Informed consent.

In het protocol wordt niet beschreven hoe de patiënt wordt voorgelicht op het punt van de informed consent. Het ware wenselijk aan het Protocol een formulier informed consent te hechten waarop wordt aangegeven op welke stoffen wordt voorgesteld te testen, wat daarvan de in de wetenschap beschreven risico's zijn (acuut en in de zin van verergering van het onderliggende ziektebeeld), of en zo in hoeverre deze testen wetenschappelijk aantoonbaar conclusief zijn, hoe wordt voorgesteld deze testen uit te voeren, waar dat kan, en of daarvoor een ziekenhuisopname noodzakelijk zal zijn. Tevens is het noodzakelijk om aan te geven of de bedoelde stoffen onderdeel uitmaken van de categorieën zoals bedoeld in de Roadmap of Substances of Very High Concern (2013), en zo ja welke. Dit zal de betrokkene in staat stellen om een weloverwogen keuze ter zake van de risico's en het ondergaan van deze testen te maken, en een rechter in staat stellen te toetsen en af te wegen of van de betrokkene in het kader van - niet een medische hulpvraag maar een verzoek tot bepaling van - de juridische causaliteit geleverd kan worden deze testen te ondergaan.

4. 6 stappen systematiek

Het Protocol houdt vast aan de 6-stappen methodiek van het NCvB, maar besteedt geen aandacht aan de daar achter liggende vooronderstelling, te weten dat deze methodiek uitgaat van een 50%+ causaliteitsnorm. Het Meldpunt roept in herinnering hetgeen het bij zijn commentaar op het eerste concept op dat punt heeft gesteld: deze norm is noch naar de wet, noch naar de stand van de jurisprudentie zowel in algemene zin als in beroepsziektezaken te rechtvaardigen. Ons recht kent een dergelijke omslagpunt voor de causaliteit niet. In het licht van de bestendige jurisprudentie op het punt van de causaliteit is een dergelijke omslagpunt verouderd, en ontbeert een gerechtvaardigde basis in het recht. Het Meldpunt meent dan ook dat niet kan worden volstaan met een "droge" verwijzing naar de 6-stappen systematiek, maar dat het nadrukkelijk noodzakelijk is om afstand te nemen van de achterliggende 50%-norm. Indien daarvan geen afstand wordt genomen is het noodzakelijk dat te benoemen, zodat ook voor rechterlijke toetsing een transparante situatie ontstaat.

5. Wetenschappelijke verantwoording

Het valt het Meldpunt op dat niet wordt verwezen naar Amerikaanse literatuur en de richtlijnen van de EPA. Verwezen zij naar het RIVM concept rapport ter zake. De voornoemde literatuur wordt daar wel vermeld. Het Meldpunt meent dat niet kan worden verzuimd de relevante Amerikaanse literatuur en onderzoeksresultaten (Redlich et al, Huang et al, EPA) in de verantwoording van het Protocol en de afwegingen te betrekken. Tevens wordt een verwijzing naar de EU Roadmap of Substances of Very High Concern (2013) gemist.

6. Financiering

In het Protocol en het achtergronddocument ontbreekt de belangenverantwoording:
nergens wordt vermeld dat het onderzoek door de industrie wordt bekostigd.

7. **Algemene slot opmerking:**
onderstaand worden suggesties gewekt, die onvoldoende worden toegelicht. Zie hierna in
de opmerkingen in rood.

**Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten, mogelijk door blootstelling aan
isocyanaten en PUR schuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en werknemers**

Achtergronddocument

Amsterdam / Groningen, 11.04.16

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, irritatief (inclusief het Reactive Airway Dysfunction Syndrome) of allergisch, de novo (nieuw) of uitgelokt bestaand astma
 - Extrinsieke allergische alveolitis
 - Contacteczeem, irritatief 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, huidartsen, 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 actuele Zesstappenplan voor de bepaling van Beroepsziekten van hetzelfde instituut.

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. Eisen aan de diagnostiek afhankelijk van het doel. Doel beschrijven en (bewijs)eisen aan slachtoffers in het licht van de jurisprudentie. Belang van het interdisciplinair debat benoemen. Dat ontbreekt in het Protocol volledig.

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. Duim, medisch milieukundige en gezondheidscoördinator van de GGD Groningen, tevens lid van de PUR Expertgroep
- J.G. Bakker, bedrijfsarts en beroepsziektespecialist 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 projectgroep: zie bijlage 3
- Toegevoegde literatuur van experts: zie bijlage 4

4. Consultatieronde

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.

- Ministerie van Binnenlandse Zaken: [redacted] en [redacted]
- Belangenbehartigende organisaties
 - Meldpunt PURslachtoffers
 - Kennisplatform Gespoten PURschuim: [redacted] 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; [redacted] longarts, tevens lid van PUR Expertgroep
 - Longziekten OLVG Amsterdam: longarts met aandachtsgebieden astma, allergie en beroepsgebonden huid- en longaandoeningen.
 - KU Leuven, afdeling Industriële Toxicologie en Arbeidsgeneeskunde, [redacted]
 - Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA) te Bochum [redacted] internist en arbeidsgeneeskundige
 - Beroepsgebonden huidaandoeningen
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie VUmc Amsterdam, [redacted]
[redacted] dermatoloog, voorzitter projectgroep Protocol PUR
 - Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie UMCG Groningen, [redacted]
[redacted] dermatoloog, emeritus hoogleraar

- Dermato-Allergologie UZ Katholieke Universiteit Leuven, [REDACTED]
dermato-allergoloog
- Toxicologie
 - [REDACTED] bedrijfsarts, voormalig beroepsziekt specialist Longen, Dermatologie en Toxicologie
 - Department of Health Evidence Radboud Universiteit Nijmegen Medical Center [REDACTED] toxicoloog, arbeidshygiënist en moleculair epidemioloog, tevens lid van de PUR Expertgroep
 - RIVM Nationaal Vergiftigingen Informatie Centrum [REDACTED] 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 [REDACTED] arbeidshygiënist
- Neurologie:
 - Medisch Spectrum Twente [REDACTED] 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)
 - Polikliniek Mens en Arbeid NCvB AMC
 - [REDACTED] bedrijfsarts/ beroepsziekt specialist en klinisch arbeidsgeneeskundige Longen
 - [REDACTED] bedrijfsarts, voormalig beroepsziekt specialist Longen, Dermatologie en Toxicologie
 - [REDACTED] bedrijfsarts, beroepsziekt specialist 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) [REDACTED] chemicus en [REDACTED] internist
- PUR Expertgroep
 - GGD
 - [REDACTED] medisch milieukundige, tevens lid PUR Expertgroep en lid van de projectgroep protocol PUR
 - [REDACTED] medisch milieukundige, toxicoloog en adviseur gevaarlijke stoffen, tevens lid van de PUR Expertgroep
 - [REDACTED] medisch milieukundige
 - [REDACTED] medisch milieukundige
 - [REDACTED] adviseur milieu en gezondheid
 - RIVM
 - [REDACTED] bureau Reach
 - [REDACTED] regio adviseur milieu en gezondheid – regio Zuid
 - [REDACTED] regio adviseur milieu en gezondheid – regio Zuid
 - [REDACTED] toxicoloog en anaesthesist
 - NKAL
 - [REDACTED] longarts
 - [REDACTED] arbeidshygiënist
 - KU Nijmegen: [REDACTED] toxicoloog
 - ECEMed [REDACTED] chemicus (tot en met 2013?)

4.4 Toelichtingen

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

- *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 ontstaan door PURisolatie in woningen. 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. Het Meldpunt heeft aangegeven op basis van zelfrapportage van de betrokkenen ca. 200? meldingen van PUR gerelateerde klachten te hebben ontvangen.
- 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.

- *Kennisplatform Gespoten PUR schuim verantwoording financiering van het onderzoek door het Kennisplatform ontbreekt in het Protocol.*

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 duizend 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.

- **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 Amhem. 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. In de beginperiode van de PUR Expertgroep maakte [REDACTED] deel uit van deze groep.

- 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 [REDACTED], chemicus en [REDACTED] internist het onderzoeksvoorstel, het standpunt van ECEMed zoals verwoord o.a. 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 [REDACTED]
- Op 26.01.16 gaf ECEMed aan niet aanwezig te zijn op de consensusbijeenkomst vanwege een aantal redenen, o.a. 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. Wat gebeurt hier? De suggestie wordt hier gewekt dat er onmin leeft tussen de onderzoekers en ECEMed. Als dat zo is, is dit achtergronddocument naar het oordeel van het Meldpunt niet de plaats om dat te memoreren of op te lossen.
- 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.

- **IPA**

Het IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallsversicherung) te Bochum met als hoofd [REDACTED] 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 Tolueen Diisocyanaat), niet of nauwelijks huizenbezitters met deze klachten. Wordt in Dld geïsoleerd met PUR? Op dezelfde schaal en met de zelfde middelen en werkwijze en toepassing als in Nederland? Graag toelichten. Naar verluidt worden in met ziekenhuisopname? Hoe lang? Duitsland jaarlijks bij ongeveer 50-75 werknemers longprovocatietesten met isocyanaten uitgevoerd, waarvan gemiddeld 5 in Bochum. Hoe? ziekenhuisopname? Hoe lang? Doel: behandeling, preventie of juridische causaliteit? In deze instituten wordt dit onderzoek voor deze doelgroep als niet-gevaarlijk beschouwd, uitgevoerd alleen echter als dit strikt noodzakelijk is. Waarom? wat zijn de risico's? beschrijven. 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.

- o *KU Leuven, afdeling Industriële Toxicologie en Arbeidsgeneeskunde, hoofd* [REDACTED]

Mutatis mutandis geldt het gestelde bij IPA ook voor het onderzoek dat hier verricht wordt. Specificeer: Ziekenhuisopname? Hoe lang? Indien strict noodzakelijk (voor welk doel? behandeling, preventie of juridische causaliteit? door wie te bepalen in het licht van het doel) 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 autospuisers (MDI), weinig bij isoleerders en nooit bij "huishouders". (wordt in België op dezelfde schaal en met dezelfde middelen en werkwijze en toepassing getoetst met PUR?) 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. Doel? verkrijgen van soc. zekerheidsuitkering? 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. Leg uit: wat is die indicatie? Behandeling, preventie of uitsluitend oordeel over juridische causaliteit? Duur opname?

5. Epidemiologie

Ten tijde van het onderzoek bestond nog grote onduidelijkheid over 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 initiële 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 werknemers 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.
- ECEMed
Naar verluidt heeft men sedert 2007 ongeveer 100 onderzoeken verricht bij huizenbezoekers en eveneens vele werknemers.
- Meldpunt Purlachtoffers
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 isocyaan 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. Hier wordt de suggestie gewekt dat in de laatste 35 jaar op hetzelfde niveau en frequentie met gespoten PUR werd gewerkt. Dat is niet juist. Wat ontbreekt is dat de gespoten PUR isolatie pas in de laatste jaren een zeer grote vlucht genomen heeft. 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. Klachten van werknemers zijn naar verluidt niet bekend bij het Kennisplatform. Dat is niet juist: het Meldpunt heeft kennis van concrete zaken die wel degelijk bij de betrokken isoleerders bekend zijn, waar medewerkers met hulp van hun rechtsbijstandsverzekeraar een vordering hebben ingediend.
- Nederlands Centrum voor Beroepsziekten.
Bij het NCvB is nog nooit een beroepsziekte gemeld ten gevolge van blootstelling aan PUR of isocyanaten. Bij navraag bij de Arbeid, de Arbeidsdienst van de bouw bleek deze problematiek niet bekend te zijn op de spreekuren en systematische het periodiek medisch onderzoek. Hier wordt de suggestie gewekt dat daaruit iets kan worden geconcludeerd ten aanzien van de omvang van de problematiek. Dat is onjuist. Dat er geen beroepsziektemeldingen zijn verbaast niet gelet op de ernstige onderrapportage van beroepsziekten die breed door alle betrokkenen NCvB - NVAB - de Minister van SZW wordt onderkend. De beroepsziektemelding staat zoals algemeen bekend ernstig onder druk. De NCvB beroepsziektenregistratie is van geen enkel nut voor de beoordeling van de vraag hoeveel gevallen van beroepsziekten zich voordoen. De Minister heeft recentelijk (eind 2015/2016) maatregelen aangekondigd.¹

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

¹ Commissie arbeidsomstandigheden SER Arbo/1028, 3 januari 2014; het verdeelde SER advies van september 2015, het PWC rapport van 2015, de Kamerbrief van 12 januari 2016

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. Om die reden meer aandacht voor transparantie bij het bereiken van informed consent, zie de inleidende opmerkingen hiervoor.
- Het diagnostische protocol is primair gericht op medisch gebruik. *Hier wordt een duidelijke shift gemaakt ten opzichte van het eerste concept.* Bij het formuleren is er aandacht voor de verwoording van de mate van causaliteit. *Maak het onderscheid. Maatgevend is de het onderscheid tussen de medische hulpvraag dan wel de juridische van belang zijnde onderzoeksvraag. Het Protocol kent een ondoorzichtige mix van doelen en belangen. Door de shift die wordt gemaakt naar de medische doelen wordt ogenschijnlijk het belang van de patient gediend. Het effect in de praktijk is echter dat de industrie daarmee een verweer in handen wordt gegeven om de causaliteit te bestrijden. Derhalve moet in termen van informed consent op transparante wijze de risico's van testen, en de afwegingen ter zake van de noodzaak daarvan in het licht van het bepalen van de juridische causaliteit zichtbaar worden gemaakt. Interdisciplinaire aanpak is om die reden gewenst, om te komen tot transparantie ter zake van de afweging, ter toetsing door de rechter.*
- 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:
 - o van voorbijgaande aard,
 - o 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 *te differentiëren naar het doel:*
 - o 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
 - o 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 ("onderaannemer")
 - Arbeidsdermato-allergologie: drs. Jan Bakker, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektеспециалист
 - Arbeidspulmonologie: drs. Gerda de Groene, klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektеспециалист
- GGD Groningen, afdeling Medische Milieukunde ("onderaannemer"), drs. Frans Duijm, milieuart, 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 / beroepsziektеспециалист, 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
 - Beroepscontactdermatosen
 - 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

Waarom ontbreken de EPA richtlijnen?

Sub-Bijlage I B Relevante specialisten en instituten voor consensus

Te raadplegen

- Longen en arbeid:
 - o Nederland
 - Nederlands Kenniscentrum Arbeid en Longaandoeningen (NKAL): [redacted]
 - Longziekten OLVG Amsterdam [redacted]
 - NVAB
 - ECEMed ziekenhuis Rijnstaete: [redacted]
 - Gezondheidsraad, bij monde van [redacted] (formeel lid tot 01.01.14 maar met grote expertise).
 - o België
 - Longtoxicologie Leuven: [redacted]
 - o Duitsland
 - Arbeits- und Umweltmedizinische Poliklinik im IPA Bochum (hoofd [redacted]). 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: [redacted]
 - NVAB
 - o België
 - Arbeidsdermatologie Leuven: [redacted]
 - o Duitsland
 - Universiteit Osnabruck: [redacted]
- Blootstelling:
 - o IRAS: [redacted], 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 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.

Afhankelijk van de hulpvraag/de onderzoeksvraag moet een afweging worden gemaakt van de noodzaak en wenselijkheid van deze testen in het licht van het doel van het onderzoek. De risico's moeten worden geëvalueerd en inzichtelijk worden gemaakt ter toetsing door de rechter

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). *Het is noodzakelijk afstand te nemen van de aan de basis van de 6-stappensystematiek van het NCvB liggende 50% norm voor het aannemen van de causaliteit. Dan wel inzichtelijk te maken dat en hoe deze wordt gehanteerd.*

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

Gezondheidseffecten door isocyanaten en PUR

02.02.16 VUmc Amsterdam
drs. H.R.L. Verhagen
prof. dr. T. Rustemeyer
dr. T. Pal

Samenvatting	22
Conclusie	
1 Inleiding	24
2 Methode	27
3 Resultaten	28
4.1 Klinische verschijnselen	
4.2 Limietwaarden	33
4.3 Gevoeligheid	
4.4 Immunologie	35
4.5 Diagnostiek	36
5 Bespreking	39
6 Conclusies	41
Bijlage	42
Referenties	57

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 nucleotide 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. 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 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. *Dat is inconsistent: want in tegenspraak met het concept, blz. 3, waar wordt gesteld dat de gouden standaard voor deze zaken ontbreekt:*

In verband met ontbreken van een gouden standaard wordt voorgesteld te conformeren aan de Position Paper van de EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) "Occupational Hypersensitivity pneumonitis: a guide to diagnosis", gepubliceerd in Allergy in 2016.

Met betrekking tot de diagnostische benadering met betrekking tot isocyanaat astma kunnen een aantal aanbevelingen worden gedaan. *Differentiëren naar het doel en de hulp/onderzoeksvraag.* 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 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.

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

TDI is een intermediair in de productie van flexibel PUR schuim en oppervlaktecoatings. 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 isocyaanaat, isocyaanzuur, ethyl isocyaanaat, propyl isocyaanaat, fenyl isocyaanaat.

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 gezondheidskundige 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
Benzyl dimethylamine	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 (welke limietwaarden? Was die er of is deze door TNO zelf afgeleid voor de algemene bevolking? Hoe is deze limietwaarde berekend? Is er kritiek op de op deze wijze bepaalde limietwaarde? Hoe luidt die kritiek?). 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 (EPA, relevante Amerikaanse literatuur niet meegenomen: aanvullen) 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 suggestie wordt hier gewekt dat er in de patiëntengroep sprake is van SOLK. Zonder nadere motivering is die suggestie niet houdbaar, en dient deze te worden weggelaten. Zij dient geen doel in het licht van de onderzoeksvraag. De onderzoeksvraag ziet nadrukkelijk op het diagnosticeren van fysieke klachten, niet op psychosomatische klachten.* 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. *Niet eens: uitgewerkt moet worden: wat is de rol van geur, wat kan uit het optreden van geur worden afgeleid ter zake van de mate van blootstelling?*

2 Methode

TNO heeft in opdracht van.....ontbreekt..... dit onderzoek is niet onafhankelijk, want in opdracht van belanghebbenden opgesteld. 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.

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?

4.1 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 dyspnoeklachten. 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 toluen diisocyanate (TDI) en het voorkomen van oogklachten en luchtwegklachten. 136 werknemers worden geïncubeerd 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 vond 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 arbeidsgelateerde HDI blootstelling. Hiervoor zijn 581 werknemers uit de spuit-verf industrie geïnccludeerd. 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 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 ontwikkelt. 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. 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 beantwoordde 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 corticosteroïden (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 vijftientig 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 geïnccludeerd, 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 isocyanaten 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 irritatief effect of een effect bij een gesensibiliseerd persoon.

Huang et al, zie ook RIVM concept rapport?

Redlich et al

EPA richtlijnen?

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 astmklachten te geven of vroeger verval van de longfunctie (12,13).

Met betrekking tot de duur van klachten bij isocyaanaat 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).

4.2 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 isocyaanaat 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 isocyaanaat groep ($\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$) de beste eenheid zijn om isocyaanaat 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).

4.3 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 geïncludeerd.

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 polymorphismen waren significant gecorreleerd aan TDI-geïnduceerde astma. Een genetisch polymorfische 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 antioxidanten invloed 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 antioxidanten invloed 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 diisocyanaat astma (26). Ook worden er verbanden gevonden tussen GST gen, NAT1 gen polymorfismen en HLA klasse 2 genotypes.

4.4 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 isocyanaat astma. Uit de studie van Bello et al. komt naar voren dat blootstelling aan de huid bij mensen kan bijdragen aan de ontwikkeling van isocyanaat-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 isocyanaat astma te voorkomen alleen aëroge 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 µg/cm² op de huid ontstond ter plaatse een eczematuze 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 isocyanaat astma. Ze concluderen dat er een verband zou kunnen zijn tussen IgE antilichaam reacties en sensibilisatie voor chemische stoffen. Zij tonen niet aan dat isocyanaat 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 diisocyanaat 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).

4.5 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 astmatische klachten.

Jonaid B.S. et al. (38) onderzoeken in een survey de dosis-respons relatie is tussen eNO gehalten in uitgeademde 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 aërogeen 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 vrijdagmiddagen 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 uitgeademde 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.

5 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 geïnhaald 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. 2000 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 uitsluitend 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 irritatieve 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. *Is deze test conclusief? Voldoende specifiek en sensitief? Beschrijven.*

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.

6 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. 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 *(door wie, en door wie betaald? verantwoording?)* 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 (*doelomschrijving en afweging!*) 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

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

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. *Archive 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. *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.

Bijlage 4

Literatuur experts

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, Tomaeus 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 Sleeuwen 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*. 2nd 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*. 2nd 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*. 2nd 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*. 2nd 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: Habib T. P., *Clinical Dermatology*, Sixth ed. Elsevier. 2016 p.126-129
22. Hoofdstuk 6 Urticaria, Angiooedema, and Pruritus. In: Habib 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.

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

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: zaterdag 18 juni 2016 20:29
Aan: [redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@environmentalmedicine.nl;
 [redacted]@umcg.nl; [redacted]@OLVG.nl; [redacted]@nkal.nl;
 [redacted]@nkal.nl; [redacted]@radboudumc.nl; [redacted]@amc.nl;
 [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.nl; [redacted]@amc.nl;
 [redacted]@gmail.com; [redacted]@planet.nl; [redacted]@amc.nl;
 [redacted]@mst.nl; [redacted]@planet.nl; [redacted]@vggm.nl;
 [redacted]@ggdkennemerland.nl; info@meldpuntpurslachtoffers.nl
Onderwerp: Uitnodiging tweede consensusbijeenkomst dd 23 juni 2016

15.06.16

Ontwikkeling van een evidence-based protocol voor de diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en
 PUR, gebruikt voor isolatie, bij bewoners en isoleerders

Geachte expert en belanghebbende,

het doet ons een genoegen u te mogen uitnodigen voor de afrondende, tweede consensusbijeenkomst over bovenstaand protocol op donderdag 23 juni as om 17.00 uur op het VUmc in Amsterdam. In antwoord op onze uitnodiging van 3 juni jl kwam bovenstaande datum kwam naar voren als meest geschikte naar voren.

Aanwezig zullen zijn als toehoorders het Ministerie van Binnenlandse Zaken, het Kennisplatform Gespoten PURschuim en het Meldpunt PUR slachtoffers. Voorgesteld wordt om het aantal participanten van de toeoordende deelnemers te beperken tot twee per organisatie. Alle experts hebben inhoudelijk geantwoord op de genoemde uitnodiging en het toegezonden commentaar van de overige deskundigen. Niet iedereen bleek echter in staat of bereid te participeren. Te noemen zijn in dit verband de deskundigen uit België en Duitsland, enkele GGD experts, de arbeidshygiënist uit de PUR expertgroep en ECEMED. Het laatste inhoudelijke commentaar van experts en belangenvertegenwoordigers en de reactie van de projectgroep zullen separaat worden gepresenteerd in een "commentaar document".

Programma (concept):

- Datum en tijd: donderdag 23 juni as van 17.00-18.45 uur
- Plaats : VUmc Amsterdam, polikliniek dermatologie, koffiekamer
- Geserveerd zullen worden koffie, thee, melk/frisdranken en broodjes
- Inhoudelijk:
 - Presentatie door de voorzitter van een samenvatting van de volgende documenten:
 - Genoemd "commentaar document"
 - Nieuw basisdocument voor bewoners
 - Nieuw basisdocument voor isoleerders
 - Achtergronddocument
 - Voorstellen voor communicatie van het protocol naar extern
 - Berichtgeving aan opdrachtgevers
 - Websites (welke ?)
 - Media:
 - Medisch Contact (naar aanleiding van verzoek journaliste)
 - Wetenschappelijke literatuur (welke?)
 - Overig mediakanalen (welke?)
 - Discussie experts en projectgroep

Afhankelijk van het resultaat van de tweede consensusbijeenkomst zal publicatie van de verzending van de definitieve documenten en de afronding van het project plaats vinden op 29 juni of 15 juli as.

Mocht u reeds aangegeven hebben niet te kunnen participeren voelt u zich dan aub niet aangesproken om wederom te reageren ! Wij zenden u te uitnodiging zodat u de voortgang van het project kunt volgen. Indien u wel in staat bent om te participeren, kunt u ons hierover kort informeren en wij verheugen ons u te mogen ontvangen.

Mocht u telefonisch overleg willen plegen met een van de leden van de projectgroep over het bovenstaande dan bent u bij deze uitgenodigd. Contactpersoon namens de projectgroep is [REDACTED]

Met vriendelijke groeten en bij voorbaat dank, namens de projectgroep,

[REDACTED] dermato-allergoloog, ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam, voorzitter
[REDACTED] klinisch arbeidsgeneeskundige AMC Amsterdam
[REDACTED] milieuarzt GGD Groningen

Van:
Verzonden:
Aan:

Meldpunt <info@meldpuntpurslachtoffers.nl>
woensdag 22 juni 2016 09:25

[redacted]; [redacted]@environmentalmedicine.nl;
[redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@umcg.nl;
[redacted]@OLVG.nl; [redacted]@nkal.nl; [redacted]@nkal.nl;
[redacted]@radboudumc.nl; [redacted]; [redacted]
[redacted]@amc.nl; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.nl;
[redacted]@amc.nl; [redacted]@gmail.com; [redacted]@planet.nl;
mensenarbeid@amc.nl; [redacted]@mst.nl; [redacted]@planet.nl;
[redacted]@vggm.nl; [redacted]@ggdkennemerland.nl
RE: Uitnodiging tweede consensusbijeenkomst dd 23 juni 2016

Onderwerp:

Geachte heer [redacted]

Zowel ik, als mijn collega [redacted], zullen aanwezig zijn.

Met vriendelijke groet,

[redacted]
Voorzitter

<http://www.meldpuntpurslachtoffers.nl/>

Meldpunt PURslachtoffers

U kunt de Stichting Meldpunt PURslachtoffers steunen door een donatie te doen. Triodosbank: NL64 TRIO 0198 0690 06

Van: [redacted]@amc.uva.nl>
Verzonden: woensdag 22 juni 2016 12:53
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: Uitnodiging tweede consensusbijeenkomst dd 23 juni 2016

Geachte [redacted]

dank. Ik heb uw commentaar meteen verwerkt in het "Commentaardocument" dat u vanmiddag zal worden toegezonden.

Met nams [redacted]

Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
 consultant Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
 GSM: [redacted]

Van: [redacted]@minbzk.nl]
Verzonden: woensdag 22 juni 2016 12:40
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: Uitnodiging tweede consensusbijeenkomst dd 23 juni 2016

Geachte [redacted]

Zoals gezegd zou ik nog reageren op de vraag hoe het ministerie naar het project kijkt:

- In de Kamerbrief van 11 september 2013 zegt de minister voor W&R de PUR-sector te zullen vragen om zorg te dragen voor een uniforme afhandeling van gezondheidsklachten op een wijze waarin de GGD, de ziekenhuizen, de sector en ook de werknemers elkaar vinden;
- Dit heeft geleid tot een overleg tussen GGD, BZK, Kennisplatform PUR, ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc Amsterdam (ADC) en de Polikliniek Mens en Arbeid van het Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC (PMA).
- ADC en PMA (VUmc) hebben een plan van aanpak opgesteld voor de uitwerking van een evidence-based diagnostiek van gezondheidseffecten.
- Bovengenoemde partijen, waaronder BZK acht(t)en het wenselijk dat een dergelijk protocol er komt en konden zich vinden in het voorgestelde plan van aanpak;
- BZK is daarom bereid om voor 50% van de ontwikkelkosten subsidie te verlenen en is daarmee medefinancier, maar geen opdrachtgever;
- Tot op heden was er geen uniforme manier van klachtenafhandeling en met het protocol wordt daarmee een stap gezet;
- De inhoud wordt overgelaten aan de medisch deskundigen, BZK heeft daarvoor niet de expertise en daarmee kan/zal BZK zich niet in mengen in de medische inhoud van het protocol;
- BZK heeft geen problemen met de gedeelde financiering van dit protocol door het kennisplatform PUR en zal dit desgevraagd ook aangeven. U geeft aan de onafhankelijkheid van de projectgroep zelf te kunnen onderbouwen. Draagvlak bij verschillende medici, GGD en het gebruik van de klankbordgroep zouden daaraan moeten bijdragen. Bij voldoende onderbouwing van de onafhankelijkheid van de projectgroep zou de wijze van financiering geen punt van discussie meer moeten zijn.

Mocht u hierover nog vragen hebben dan kunt u mij vanmiddag telefonisch bereiken en anders spreken wij elkaar morgen!

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Van: [REDACTED]

Verzonden: maandag 20 juni 2016 18:40

Aan: [REDACTED]

CC: [REDACTED]

Onderwerp: RE: Uitnodiging tweede consensusbijeenkomst dd 23 juni 2016

Geachte heer [REDACTED]

Dank voor de uitnodiging. Namens BZK zullen mijn leidinggevende [REDACTED] en ik aanwezig zijn.

Op de mail van [REDACTED] van vorige week zal ik komende woensdagochtend nog even reageren (ik ben morgen afwezig).

Hopende u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd,

Met vriendelijke groet,
[REDACTED]

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: zaterdag 25 juni 2016 16:55
Aan: Meldpunt [redacted]@environmentalmedicine.nl;
 [redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@nkal.nl;
 [redacted]@radboutumc.nl; [redacted]@mst.nl; [redacted]@planet.nl;
 [redacted]@vggm.nl; [redacted]@ggdkennemerland.nl;
 [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@fleishman.com;
 [redacted]@uzleuven.be; [redacted]@olvg.nl;
 [redacted]@nkal.nl; [redacted]@amc.nl; [redacted]@umcg.nl;
 [redacted]@planet.nl; [redacted]@huntsman.com;
 [redacted]@epib.umcn.nl
Onderwerp: RE: Tweede consensusbijeenkomst dd 23.06.16 om 17.00 uur - VUmc Amsterdam

Geachte [redacted]

dank voor uw vraag. Tijdens de Tweede consensusbijeenkomst op het VUmc donderdag jl hebt u kunnen vernemen welke activiteiten ontwikkeld zijn in de aanloop van en tijdens het project en de huidige stand van zaken op dat moment.

Een exacte einddatum van het project is na donderdag nog niet officieel besproken door het projectteam met de subsidieverleners, maar de volgende activiteiten van het projectteam dienen nog plaats te vinden:

- Verwerking van de notulen van de Tweede consensusbijeenkomst in het Commentaardocument
 - Verzending aan allen
- Splitsing van het huidige Basisdocument (van 08.04.16) in twee documenten:
 - Basisdocument bewoners
 - Basisdocument isoleerders
- Overleg van de projectgroep met de twee longartsen die met vacantiwaren ten tijde van de Tweede Consensusbijeenkomst
- Verwerking van de opmerkingen zoals genoemd in het Commentaardocument, het besprokene in de Tweede Consensusbijeenkomst en het overleg met de longartsen in genoemde documenten en het gezamenlijke Achtergronddocument (en de daarin verwerkte Literatuurstudie)

Bovenstaande impliceert dat de datum van 29.06.16 niet haalbaar zal zijn. Rekening houdend met een week vakantie van leden van de projectgroep zal de projectgroep haar uiterste best zal doen om de definitieve Basisdocumenten en het definitieve Achtergronddocument aan u allen te verzenden op zondagavond 17.07.16

Zoals eerder betoogd, dit is nog niet besproken met de subsidieverleners (en dus ook nog niet officieel en definitief) maar ik hoop dat u uit het bovenstaande kunt begrijpen op welke wijze de opleverdatum tot stand is gekomen.

Met vriendelijke groeten,

[redacted]
lid projectgroep

mail [redacted]@vumc.nl

Van: Meldpunt [info@meldpuntpurslachtoffers.nl]
Verzonden: zaterdag 25 juni 2016 15:55
Aan: [redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@nkal.nl;
 [redacted]@radboutumc.nl; [redacted]@mst.nl; [redacted]@planet.nl; [redacted]@vggm.nl;
 [redacted]@ggdkennemerland.nl
Onderwerp: RE: Tweede consensusbijeenkomst dd 23.06.16 om 17.00 uur - VUmc Amsterdam

Geachte [REDACTED]

Kunt u ons informeren over wat nu de nieuwe tijdsplanning wordt? Het is mede van groot belang gelet op een aantal procedures die momenteel lopen, dan wel gestart worden.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Voorzitter

<http://www.meldpuntpurslachtoffers.nl/>

Meldpunt PURslachtoffers

U kunt de Stichting Meldpunt PURslachtoffers steunen door een donatie te doen. Triodosbank: NL64 TRIO 0198 0690 06

Van: [REDACTED]@vumc.nl

Verzonden: donderdag 23 juni 2016 13:55

Aan: [REDACTED]@environmentalmedicine.nl; [REDACTED]@environmentalmedicine.nl; [REDACTED]@nkal.nl;
[REDACTED]@radboutumc.nl; [REDACTED]@mst.nl; [REDACTED]@planet.nl; [REDACTED]@vggm.nl;
[REDACTED]@ggdkennemerland.nl; info@meldpuntpurslachtoffers.nl

CC: [REDACTED]@vumc.nl

Onderwerp: FW: Tweede consensusbijeenkomst dd 23.06.16 om 17.00 uur - VUmc Amsterdam

Urgentie: Hoog

Beste allen,

bijgevoegd een nieuw commentaar-document: alle commentaren zijn in dit document gebundeld en voorzien van opmerkingen van de projectgroep (in groen), noodzakelijk gebleken vanwege het grote aantal experts dat verhinderd bleek lijfelijk aanwezig te zijn. Wel hebben allen de projectgroep voorzien van zeer bruikbare suggesties. Gezien met name de zeer uiteenlopende meningen van het Meldpunt PUR slachtoffers en het Kennisplatform Gespoten PUR is getracht zorgvuldig te formuleren. Ondanks de zeer laattijdige toezending van dit document hopen wij dat het document toch snel leesbaar is door de Inhoudsopgave op pagina 2 (waarop u snel kunt herkennen wie welk commentaar heeft geleverd op welk document) en de opmerkingen in groen die verduidelijken waarom de projectgroep kwam tot de keuzes in het conceptdocument van 02.02.16 en het Basis- en Achtergronddocument van 08.04.16.

In aansluiting aan de Tweede consensusbijeenkomst zal het commentaar van de Experts toegevoegd worden aan het Commentaardocument, leidend tot 3 nieuwe, definitieve documenten:

- Basisdocument Bewoners
- Basisdocument Isoleerders
- Achtergronddocument

In het huidige document zult u ook suggesties vinden voor de verdere communicatie en verspreiding van het document (pag 50 en 51), hopelijk voldoende stof voor discussie.

Namens de projectgroep, met vriendelijke groeten,

[REDACTED]
klinisch arbeidsgeneeskundige
consulent ArbeidsDermatologisch centrum VUmc
Polikliniek Mens en Arbeid AMC
Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
mail: [REDACTED]@vumc.nl

Van:
Verzonden:
Aan:

Meldpunt <info@meldpuntpurslachtoffers.nl>
 vrijdag 15 juli 2016 09:39

[redacted]@environmentalmedicine.nl;
 [redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@umcg.nl;
 [redacted]@olvg.nl; [redacted]@nkal.nl; [redacted]@nkal.nl;
 [redacted]@radboutumc.nl; [redacted]@fleishman.com;
 [redacted]@amc.nl; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]
 [redacted]@gmail.com; [redacted]@planet.nl; [redacted]@mst.nl;
 [redacted]@planet.nl; [redacted]@vggm.nl; [redacted]@ggdkennemerland.nl;
 [redacted]@uzleuven.be; [redacted]@med.kuleuven.be; info@minbzk.nl;
 [redacted]@minibzk.nl

CC:
Onderwerp:

[redacted]@gmail.com; [redacted]
 RE: Commentaardocument PUR-definitieve versie inclusief notulen

Geachte [redacted]

Het Meldpunt heeft uw schrijven van 13 juli jl. in goede orde ontvangen, waarvoor onze dank. Zoals u schrijft wordt het definitieve protocol o.a. voor bewoners aanstaand weekend rondgestuurd. In afwachting op het definitieve protocol vernemen wij graag van u het volgende:

- De opdrachtgever c.q. eigenaar van het PURprotocol.
- De datum waarop de overeenkomst is gesloten met de eisen en voorwaarden daarin.
- Het financieel overzicht alsmede inzage hiervan.

Voorts maken wij u erop attent dat er naast wetenschappelijk onderzoek ook de klinische ervaring wenselijk is. Tijdens de consensusbijeenkomst waar het Meldpunt als toehoorder aanwezig was heeft u de vraag waarom zo weinig deskundigen betrokken waren bij het opstellen van het protocol beantwoord met "Wij hebben ze wel gevraagd, maar anderen wilden hun handen er niet aan branden" of woorden van gelijke strekking. Wij zijn echter van mening dat het conceptprotocol door minimaal 25 beroepsgenoten becommentarieerd dient te worden. Voorts heeft het Meldpunt nog wel het een en ander op te merken bij de door u geleverde commentaren, maar u zult begrijpen dat wij daar niet op zo'n korte termijn op kunnen reageren. Wij zullen daar in een later stadium op terugkomen, hetgeen onverlet laat dat wij onze kritieken handhaven.

Met vriendelijke groet,

[redacted]
 Voorzitter

<http://www.meldpuntpurslachtoffers.nl/>

Meldpunt PURslachtoffers

U kunt de Stichting Meldpunt PURslachtoffers steunen door een donatie te doen. Triodosbank: NL64 TRIO 0198 069006

Van: [redacted]@vumc.nl]
Verzonden: woensdag 13 juli 2016 17:28
Aan: [redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@environmentalmedicine.nl; [redacted]@umcg.nl;
 [redacted]@olvg.nl; [redacted]@nkal.nl; [redacted]@nkal.nl; [redacted]@radboutumc.nl;

[redacted]@fleishman.com; [redacted]@minbzk.nl; [redacted]@amc.nl; [redacted]@ggd.groningen.nl;
: [redacted]@amc.nl> [redacted]@vumc.nl> [redacted]@gmail.com;
[redacted]@planet.nl; : <mensenarbeid@amc.nl> [redacted]@mst.nl; [redacted]@planet.nl; [redacted]@vggm.nl;
RhKeuken@ggdkennemerland.nl; info@meldpuntpurslachtoffers.nl; [redacted]@uzleuven.be;
[redacted]@med.kuleuven.be

CC: : <mensenarbeid@amc.nl>

Onderwerp: Commentaardocument PUR-definitieve versie inclusief notulen

Urgentie: Hoog

Beste allen,

bijgevoegd bovengenoemd document. De op- en aanmerkingen van dit document worden momenteel verwerkt in de volgende definitieve documenten die u komend weekend mag verwachten:

- Basisdocument bewoners (incl flowchart)
- Basisdocument isoleerders (incl flowchart)
- Achtergronddocument (incl literatuurstudie)

Namens de projectgroep,

[redacted]
klinisch arbeidsgeneeskundige
consulent ArbeidsDermatologisch centrum VUmc
Polikliniek Mens en Arbeid AMC
Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
mail: [redacted]@vumc.nl
[redacted]

93

Van: [redacted]@amc.uva.nl>
Verzonden: maandag 18 juli 2016 01:05
Aan: [redacted]
CC: info@meldpuntslachtoffers.nl
Onderwerp: Documenten Diagnostiek van gezondheidsklachten in relatie met potentiële blootstelling isocyanaten en PUR, gebruikt bij isolatie, bij bewoners en isoleerders
Bijlagen: Basisdocument bewoners 180716-JB.doc; Basisdocument isoleerders 180716 JB.doc; achtergronddocument - 180716.doc; Commentaardocument experts en belangenvertegenwoordigers 180716.doc

Urgentie: Hoog

Beste allen,

namens de projectgroep doe ik u toekomen:

- Basisdocument bewoners
- Basisdocument isoleerders
- Achtergronddocument
- Commentaardocument

Met vriendelijke groeten,

[redacted]
klinisch arbeidsgeneeskundige / bedrijfsarts
Nederlands Centrum voor Beroepsziekten AMC
consulent Arbeidsdermatologisch Centrum VUmc
GSM: [redacted]

AMC Disclaimer : <https://www.amc.nl/disclaimer>

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: vrijdag 22 juli 2016 15:27
Aan: [redacted]@medischcontact.nl
CC: [redacted]
Onderwerp: Documenten project "Protocol voor diagnostiek van Gezondheidsklachten die toegeschreven worden aan chemische stoffen uit PUR schuim gebruikt voor de isolatie van huizen" - afronding project - voorzitter projectgroep
Bijlagen: Basisdocument bewoners 180716-JB.doc; Basisdocument isoleerders 180716 JB.doc; achtergronddocument - 180716.doc; Commentaardocument experts en belangenvertegenwoordigers 180716.doc
Urgentie: Hoog

Geachte [redacted]

Zoals telefonisch besproken doe ik u namens de projectgroep emailadres en telefoonnummer [redacted] toekomen van de voorzitter van de bovengenoemde projectgroep [redacted] hoogleraar Dermato-Allergologie en ArbeidsDermatologie van het VUmc in Amsterdam. Als attachments treft u aan:

- Basisdocument Bewoners
- Basisdocument Isoleerders
- Achtergronddocument inclusief de literatuurstudie
- Commentaardocumenten

Deze documenten zijn op maandag 22 juli verstuurd aan het Ministerie van Binnenlandse Zaken, de geraadpleegde experts (genoemd in het Achtergronddocument) en de belangenvertegenwoordigende organisaties (Kennisplatform gespoten PUR schuim en Meldpunt PUR slachtoffers). Verder zijn de documenten publiekelijk nog niet aangekondigd en nog niet verspreid. Mocht Medisch Contact hierover willen publiceren, als vervolg op het artikel uit 2013, wil dan contact opnemen met de voorzitter van de projectgroep. Volgens afspraak is hij de enige die hierover "extern" communiceert.

Met vriendelijke groeten,

[redacted]
 klinisch arbeidsgeneeskundige / beroepsziektespecialist
 Nederlands Centrum voor Beroepsziekten Coronel Instituut AMC
 Polikliniek Mens en Arbeid AMC
 Consultant ArbeidsDermatologisch Centrum VUmc

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: donderdag 4 augustus 2016 15:05
Aan: [redacted]
CC: [redacted]@nsestaan.nl'; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.nl'; [redacted]
Onderwerp: PUR-intervieww [redacted] in week van 29 augustus door Medisch Contact (vervolg op artikel in 2013 van ECEMed)- aantal geïsoleerde huizen in Nederland en België.

Urgentie: Hoog

Geachte [redacted] en nu ook [redacted], in zijn functie van voorzitter van de NVPU,

Volgens afspraak van de projectgroep PUR met de journaliste [redacted] van Medisch Contact zal de voorzitter van de projectgroep, [redacted], eind augustus geïnterviewd worden, het materiaal voor een artikel in Medisch Contact in september (verwachten we).

Onbekend is nog het format dat deze journaliste zal kiezen. Wellicht verweeft zij in een artikel ook de ervaringen en mening van [redacted] auteur van het artikel uit 2013, teneinde te vernemen over de ervaringen in de laatste 3 jaar, na het gewraakte artikel.

In dat artikel heette PUR het nieuwe asbest. Van alle isoleerders zou 30% (citaat) gezondheidsklachten ondervinden of krijgen door isocyanaten uit PUR. De project groep laat in haar Commentaar- en Achtergronddocument blijken dat deze voorspelling geenszins is uitgekomen, maar te verwachten valt dat in het interview aan de orde komt hoe dit nu komt:

- Fantastisch actieplan van de sector en het Kennisplatform dat in alle isolatiefirma's ter harte wordt genomen waardoor noch isoleerders noch bewoners gezondheidsklachten krijgen
- Of: sindsdien wordt in Nederland en België geen enkel huis meer geïsoleerd met PUR. Logisch dus dat er geen gezondheidsklachten meer worden geuit. Dit moet naar mijn mening geen open vraag zijn maar een vraag die beantwoord kan worden met feiten.

U proeft wellicht al dat mijn vragen, namens [redacted], aan de sector en het Kennisplatform de volgende zijn:

- wat is het aantal woningen (nogmaals) dat in 2013, 2014, 2015 en 2016 geïsoleerd is met PUR schuim
- in Nederland en België
- ter aanvulling aan het gestelde op de pagina's 9 en 10 van het Achtergronddocument.

Bij voorbaat dank,

[redacted]

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: maandag 29 augustus 2016 16:45
Aan: [redacted]
CC: [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.nl; [redacted]
Onderwerp: RE: PUR-interview [redacted] in week van 29 augustus door Medisch Contact (vervolg op artikel in 2013 van ECeMed)- aantal geïsoleerde huizen in Nederland en België.
Urgentie: Hoog

Geachte [redacted]

Dank voor deze cijfers die niet zonder betekenis zijn:

- Deze impliceren immers dat het ontbreken van gezondheidsklachten door PUR isolatie in het laatste jaar van onderzoek, zowel bij isoleerders als bewoners, niet verklaard kan worden door het staken van deze bedrijfsactiviteit in Nederland en België. In tegendeel.
- Zoals ook genoemd in het Achtergronddocument zijn de omineuze voorspellingen van ECeMed in Medisch Contact van 2013 (oa : 30% van de isoleerders zou gezondheidsklachten hebben door chemische stoffen uit PUR) niet bewaarheid geworden. En dan druk ik mij mild uit.

Ik besprak bovenstaande ook met [redacted] ter voorbereiding op het interview met [redacted], journaliste Medisch Contact, deze week.

Grote dank dus. Met vriendelijke groeten,

Van: [redacted]

Verzonden: maandag 29 augustus 2016 15:45

Aan: [redacted]

CC: [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.nl; [redacted]@minbzk.nl; [redacted]

Onderwerp: RE: PUR-Interview [redacted] in week van 29 augustus door Medisch Contact (vervolg op artikel in 2013 van ECeMed)- aantal geïsoleerde huizen in Nederland en België.

Geachte [redacted]

Zoals ik u al liet weten, had de beantwoording van uw vraag nogal wat voeten in aarde, mede door de vakantieperiode. Inmiddels zijn we echter zover dat we onderstaand overzicht (met bijbehorende toelichting) aan u kunnen voorleggen. Bij de voor Nederland relevante aantallen is het goed te bedenken dat deze niet zonder meer getotaliseerd mogen worden, omdat het denkbaar is dat in één huis zowel de beganegrondvloeren als de spouwmuur van PURschuim zijn voorzien.

Mocht u vragen hebben naar aanleiding van onderstaande, dan zijn we u graag van dienst.

Vriendelijke groeten,

namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

[redacted]

Isolatie met gespoten PURschuim

- De manier waarop huizen worden gebouwd verschilt per land. Ook in Nederland en België worden verschillende methoden toegepast. Dat betekent dat ook gespoten PURschuim niet op dezelfde manier wordt toegepast.
- In de praktijk houdt dit in dat in België (bijna) alleen nieuwbouw wordt geïsoleerd met gespoten PURschuim. Er wordt daarbij een laag op de ondervloer aangebracht, waar vervolgens nog een dekvloer overheen komt. Dit vindt plaats op het moment dat de woning nog niet bewoond is.
- In Nederland vindt veel na-isolatie plaats. Dat betekent dat er gespoten PURschuim tegen de ondervloer wordt aangebracht (in de kruipruimte), en soms ook dat spouwmuren worden voorzien van PUR-gietschuim. Dit vindt plaats op het moment dat de woning reeds bewoond is (waarbij als voorzorgsmaatregel bewoners wordt geadviseerd om gedurende en twee uur na het aanbrengen de woning te verlaten).
- De aantallen geïsoleerde woningen worden door de sector als volgt geschat:

Isolatie aantal woningen	2013	2014	2015	2016 (schatting gehele jaar)
België: met PURschuim geïsoleerde nieuwbouwwoningen	45.000	45.000	45.000	45.000
Nederland: beganegrondvloeren geïsoleerd met gespoten PURschuim	8.000	8.000	9.000	10.000
Nederland: spouwmuren geïsoleerd met PUR-gietschuim	2.000	2.000	1.800	2.100

Van: [redacted]@vumc.nl

Verzonden: donderdag 4 augustus 2016 15:05

Aan: [redacted]; [redacted]@nsesta.nl; [redacted]@nsesta.nl

CC: [redacted]@vumc.nl; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.nl

<[redacted]@amc.nl> [redacted]@minbzk.nl

Onderwerp: PUR-interview [redacted] In week van 29 augustus door Medisch Contact (vervolg op artikel in 2013 van ECeMed)- aantal geïsoleerde huizen in Nederland en België.

Urgentie: Hoog

Geachte [redacted], en nu ook [redacted] in zijn functie van voorzitter van de NVPU,

Volgens afspraak van de projectgroep PUR met de journaliste [redacted] van Medisch Contact zal de voorzitter van de projectgroep [redacted] eind augustus geïnterviewd worden, het materiaal voor een artikel in Medisch Contact in september (verwachten we).

Onbekend is nog het format dat deze journaliste zal kiezen. Wellicht verweeft zij in een artikel ook de ervaringen en mening van [redacted], auteur van het artikel uit 2013, teneinde te vernemen over de ervaringen in de laatste 3 jaar, na het gewraakte artikel.

In dat artikel heette PUR het nieuwe asbest. Van alle isoleerders zou 30% (citaat) gezondheidsklachten ondervinden of krijgen door isocyanaten uit PUR. De project groep laat in haar Commentaar- en Achtergronddocument blijken dat deze voorspelling geenszins is uitgekomen, maar te verwachten valt dat in het interview aan de orde komt hoe dit nu komt:

- Fantastisch actieplan van de sector en het Kennisplatform dat in alle isolatiefirma's ter harte wordt genomen waardoor noch isoleerders noch bewoners gezondheidsklachten krijgen

- Of: sindsdien wordt in Nederland en België geen enkel huis meer geïsoleerd met PUR. Logisch dus dat er geen gezondheidsklachten meer worden geuit. Dit moet naar mijn mening geen open vraag zijn maar een vraag die beantwoord kan worden met feiten.

U proeft wellicht al dat mijn vragen, namens [REDACTED] aan de sector en het Kennisplatform de volgende zijn:

- wat is het aantal woningen (nogmaals) dat in 2013, 2014, 2015 en 2016 geïsoleerd is met PUR schuim
- in Nederland en België
- ter aanvulling aan het gestelde op de pagina's 9 en 10 van het Achtergronddocument.

Bij voorbaat dank,

[REDACTED]

This email is intended only for the named addressee. It may contain information that is confidential/private, legally privileged, or copyright-protected, and you should handle it accordingly. If you are not the intended recipient, you do not have legal rights to retain, copy, or distribute this email or its contents, and should promptly delete the email and all electronic copies in your system; do not retain copies in any media. If you have received this email in error, please notify the sender promptly. Thank you

101

(99.c)

Van: [redacted]
Verzonden: woensdag 31 augustus 2016 10:40
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: diagnose protocol pur

Hoi [redacted]

11.1

Met vriendelijke groet,

Van: [redacted]
Verzonden: dinsdag 30 augustus 2016 17:45
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: diagnose protocol pur

Beste [redacted]

He las heb ik op onderstaande mail nog geen reactie van je ontvangen.
O.a. de GGD Groningen was onderdeel van de projectgroep en GGD'en zijn ook één van de doelgroepen waarvoor het protocol vindbaar zou moeten zijn. Daarom nogmaals mijn vraag welke rol VWS kan spelen om het protocol vindbaar te maken voor artsen/medici.

Mvg [redacted]

Van: [redacted]
Verzonden: maandag 25 juli 2016 16:54
Aan: [redacted]
Onderwerp: diagnose protocol pur

Beste [redacted]

In navolging van mijn mail in mei, bijgevoegd de definitieve documenten mbt het medisch diagnose protocol voor pur/isocyanaten zoals door de projectgroep ontwikkeld. T.o.v. van het concept protocol zijn hierin opmerkingen van diverse partijen verwerkt. Zoals eerder gezegd is BZK geen onderdeel van de projectgroep en hebben we ons niet met de medische inhoud bemoeit, maar hebben we wel subsidie verstrekt om de ontwikkeling mogelijk te maken.

11.1

Met vriendelijke groet,

[redacted]
Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M. [redacted]
[redacted]@minbzk.nl

even weken vrijdagmiddag afwezig
oneven weken vrijdag hele dag afwezig

Van: [redacted]
Verzonden: woensdag 11 mei 2016 11:24
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: gespoten purschuim

Hi [redacted]
Bijgevoegd het protocol en het achtergrond document. Ik wijs erop dat de documenten vertrouwelijk zijn totdat partijen hebben gereageerd en commentaar is verwerkt en dat de documenten dus niet voortijdig verspreid dienen te worden. De projectgroep zal op basis van het commentaar een consensusbijeenkomst onder artsen organiseren om te bepalen welke punten worden verwerkt. Pas daarna zal definitieve, openbare publicatie door het VUMC plaatsvinden. Het vervolgtraject m.b.t. communicatie onder artsen, verzekeringen etc. is (nog) geen onderdeel van dit project, maar mocht je hiervoor tips of ideeën hebben dan hoor ik het graag. Ik zal die dan doorgeven aan de projectgroep.

Mocht je feitelijke onjuistheden tegenkomen, dan kun je die tot uiterlijk 24 mei aan mij toesturen. Ik zal deze dan samen met eventuele door ons geconstateerde onjuistheden opsturen aan de projectgroep.
Ik heb I&M en SZW ook geïnformeerd over de ontwikkeling van dit protocol.

Groet,
[redacted]

Van: [redacted]
Verzonden: woensdag 11 mei 2016 10:44
Aan: [redacted]
Onderwerp: RE: gespoten purschuim

Hoi [redacted]
Ik denk dat ik daar inderdaad voor aan de lat sta. Ik zie het protocol graag komen.

Van: [redacted]
Verzonden: dinsdag 10 mei 2016 17:52
Aan: [redacted]
Onderwerp: gespoten purschuim

Beste [redacted]

Zoals je wellicht weet ben ik de opvolger van [redacted] bij BZK.
Een van de dossiers die [redacted] aan mij heeft overgedragen is het PUR-dossier (gezondheidsklachten door gespoten PU R-schuim).
BZK verleent medewerking aan het opstellen van een diagnoseprotocol voor mensen die (menen) gezondheidsklachten te ervaren door gespoten purschuim.
Op dit moment hebben alle betrokken partijen (waaronder BZK) onder embargo het concept protocol ontvangen en krijgen zij de kans om feitelijke onjuistheden te duiden in dit protocol.

Graag wil ik VWS hierover informeren en jullie ook ter informatie het conceptprotocol sturen.

Ben jij de juiste contactpersoon bij VWS voor gezondheidseffecten van isolatiematerialen? Zo nee, kun je aangeven wie wel?

Alvast dank voor je reactie!

Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M

@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig

Van: [REDACTED]
 Verzonden: woensdag 31 augustus 2016 10:41
 Aan: [REDACTED]
 Onderwerp: FW: FW: diagnose protocol pur

Van: [REDACTED]@rivm.nl]
 Verzonden: vrijdag 5 augustus 2016 11:20
 Aan: [REDACTED]
 CC: [REDACTED]@rivm.nl; [REDACTED]; [REDACTED]; [REDACTED]
 Onderwerp: Re: FW: diagnose protocol pur

Hoi [REDACTED]

Bedankt voor het doorzenden van het diagnose protocol.

Wij hebben in april/mei ook al de vraag van [REDACTED] gekregen of het RIVM dit protocol op de website kon zetten. Daarop is het volgende geantwoord
 "Wij kunnen dit stuk niet zomaar op de website zetten. Wel kunnen we dit protocol via viadesk delen met de GGD'en. Op deze manier heeft de doelgroep (GGD medewerkers) toegang tot dit protocol. Als dit protocol ergens anders al op internet is, is een link wel mogelijk. Dan is suggestie van [REDACTED] prima, om het als link te zetten vanuit de onderwerppagina binnenmilieu/pur. Als dit document niet ergens openbaar is, weet ik niet of we het op de RIVM site moeten zetten. We zijn immers niet de eigenaar van dit protocol en kunnen daar dus geen verantwoordelijkheid voor nemen"

Dus

-We kunnen het protocol delen met de GGD'en via ons platform
 -Als het elders op het web staat, kan er naar gelinkt worden.

Met een groet,
 [REDACTED]

From: [REDACTED]@minvws.nl
 To: [REDACTED]@rivm.nl; [REDACTED]@rivm.nl; [REDACTED]@rivm.nl; [REDACTED]@rivm.nl; [REDACTED]@rivm.nl
 CC: [REDACTED]@minvws.nl
 Date: 05-08-2016 10:54
 Subject: FW: diagnose protocol pur

Hoi beste collega's,

In de mail hieronder wordt gevraagd hoe het medisch diagnose protocol voor PUR & isocyanaten het beste vindbaar gemaakt kan worden voor artsen...
 MMK artsen zijn een doelgroep.

En dan denk ik direct aan jullie.

Hebben jullie suggesties hoe je dit vindbaar kan maken voor specifiek MMK'er maar ook voor de medische beroepsgroep in het algemeen.

Kunnen jullie hierin een rol spelen? (het is geen RIVM product dus ik weet niet wat jullie mogelijkheden en beperkingen zijn in dat geval)

Groet [REDACTED]

[REDACTED]
Afdeling OJGZ
Directie Publieke Gezondheid
Ministerie van VWS
[REDACTED]

werkdagen ma, di, do en vrij

Van: [REDACTED]

Verzonden: donderdag 28 juli 2016 11:08

Aan: [REDACTED]

Onderwerp: FW: diagnose protocol pur

Hoi [REDACTED]

Volgens mij moet ik hiervoor bij jou zijn. BZK heeft een diagnoseprotocol voor pur en isocyanaten gemaakt dat gebruikt kan worden door artsen om te bepalen of patiënten mogelijk last hebben van deze stoffen na isolatiewerkzaamheden. Een langlopend dossier waarbij een tijd lang onduidelijk is geweest wie hier voor verantwoordelijk is. BZK heeft het uiteindelijk opgepakt omdat het isoleren met bouwwerkzaamheden te maken heeft. Zoals je hieronder ziet zoeken zij nu een route om dit protocol vindbaar te maken. Voor mijn gevoel kan dat mogelijk via de medische milieukunde. Maar ik heb geen idee of jij dat een goed idee vindt.

Ik hoor graag je mening voordat ik naar [REDACTED] reageer.

Met vriendelijke groet,
[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: maandag 5 september 2016 11:27
Aan: [REDACTED]
CC: [REDACTED]
Onderwerp: FW: diagnose protocol pur
Categorieën: Categorie Geel

Dag [REDACTED]

Zie reactie van de LHV. Ik heb geen idee hoe de communicatie tussen huisartsen en GGD'en lopen, maar ik denk dat jij dichter tegen de GGD'en aanzit dan ik en anders is Lisette een goede ingang. Zou jij of jouw collega van SZW willen reageren naar de LHV?

Groet, [REDACTED]

Van: [REDACTED]@lhv.nl]
Verzonden: maandag 5 september 2016 10:34
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: diagnose protocol pur

Beste [REDACTED]

Als gevolg van mijn vakantie een vertraagde reactie.
Meestal verloopt dit soort informatie via de GGD naar de huisartsen.
Zal ik dit met GGD Nederland kort sluiten?

Met vriendelijke groet,

Van: [REDACTED]@minvws.nl]
Verzonden: woensdag 31 augustus 2016 12:19
Aan: [REDACTED]@lhv.nl>
CC: [REDACTED]@minvws.nl>
Onderwerp: FW: diagnose protocol pur

Goedemiddag [REDACTED]

Vanuit Binnenlandse zaken (BZK) is de vraag gekomen hoe zij bekendheid kunnen geven aan de meegestuurde concept protocol (Protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten in relatie tot potentiële blootstelling aan isocyanaten en PUR, gebruikt voor isolatie, bij isoleerders). Ik heb zelf geen contactpersonen bij de NHG, maar zie jij mogelijkheid om mijn collega van BZK in contact te brengen met de NHG, om te bezien of en hoe zij hierin een rol voor zichzelf zien?

Gr., [REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 8 september 2016 10:43
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: artikel Medisch Contact
Bijlagen: Medisch contact artikel 08-09-2016.pdf
Categorieën: Categorie Geel

Beste [REDACTED]

Wellicht heb je het artikel in Medisch Contact zelf al gezien; maar voor de zekerheid stuur ik het hierbij mee. Het is naar de mening van het Kennisplatform een uitgebalanceerd stuk. Ben benieuwd wat jij ervan vindt.

Voor jouw informatie: het artikel sluit af met Het 'protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten in relatie tot potentiële blootstelling aan isocyanaten en purschuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners', de versie voor isoleerders, en het achtergronddocument zijn te vinden op beroepsziekten.nl. Ik heb het protocol evenwel nog niet kunnen vinden op de site beroepsziekten.nl en heb daarom [REDACTED] gevraagd om aan te geven wanneer dat het geval zal zijn. Wij willen namelijk graag een link aanbrengen op de site van het Kennisplatform.

Vriendelijke groeten,
namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

[REDACTED]

[REDACTED]

This email is intended only for the named addressee. It may contain information that is confidential/private, legally privileged, or copyright-protected, and you should handle it accordingly. If you are not the intended recipient, you do not have legal rights to retain, copy, or distribute this email or its contents, and should promptly delete the email and all electronic copies in your system; do not retain copies in any media. If you have received this email in error, please notify the sender promptly. Thank you.

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 8 september 2016 12:52
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: vaststelling subsidie pur
Bijlagen: Inhoudelijke toets subsidievaststelling.docx; Besluitvormingsmemo Vaststelling subsidie PUR.docx; Documenten Diagnostiek van gezondheidsklachten in relatie met potentiële blootstelling isocyanaten en PUR, gebruikt bij isolatie, bij bewoners en isoleerders

Hi [REDACTED]
Bijgevoegd de stukken voor de vaststelling van de subsidie PUR.
Behorende bij de subsidiebeschikking in de digidocmap: Subsidie PUR
Als er nog vragen zijn dan hoor ik het wel!
Groet, [REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 1 september 2016 13:42
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: FW:

De subsidie zal vastgesteld moeten worden aan de hand van een vaststellingsbrief. Wil jij de volgende documenten naar onze postbus sturen;

1. Inhoudelijke toets op vaststellingsaanvraag (zie bijlage)

Op basis van de aangeleverde vaststellingsaanvraag en verantwoordingsdocumentatie controleer je of de verantwoording voldoet aan de in de subsidiebeschikking gestelde eisen. Vul hiertoe het formulier "Inhoudelijke toets op verzoek subsidievaststelling" in (zie bijlage 2).

2. Memo onderbouwing van de vaststelling (zie voorbeeld)

Op basis van de uitkomsten van de inhoudelijke toets schrijf je je bevindingen in een memo aan de budgethouder, Ferdi. In dit memo onderbouw je de beslissing om de subsidie volledig of lager vast te stellen. In de bijlage vind je een voorbeeld van een besluitvormingsmemo, dit is een voorbeeld om je een idee te geven wat je in de memo moet zetten, dus voel je vrij om het je eigen twist te geven.

3. Eindverantwoording zoals beschreven in de beschikking (dit kan een eindverslag zijn, acc. verklaring, etc)
Zie de oorspronkelijke beschikking.

Aan de hand van deze documenten zullen wij een vaststellingsbrief opmaken.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Ministerie van Binnenlandse Zaken en
Koninkrijksrelaties

Directoraat-Generaal Bestuur en Wonen
de directeur Programmadirectie Bouwen en Energie
[redacted]

DGBW
Directie Bouwen en Energie

Contactpersoon
[redacted]

T [redacted]

Datum
8 september 2016

memo

Besluitvormingsmemo Vaststelling subsidie Ontwikkeling
diagnoseprotocol gezondheidseffecten isocyanaten en
(gespoten) PUR gebruikt voor isolatie

Hierbij het verzoek om akkoord te gaan met de vaststelling van de subsidie ten behoeve van het project *"Ontwikkeling van een evidence-based diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en (gespoten) PUR gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten"*, verplichtingennummer H18-8774 "a €37.500 aan Stichting VU Medisch Centrum.

Zoals blijkt uit bijgaande Inhoudelijke toets op verzoek tot subsidievaststelling is er geen aanleiding tot commentaar bij de financiële gang van zaken.

Indien u akkoord bent graag bijgaande vaststellingsbrief accorderen/ondertekenen.

Omschrijving van de subsidie, cq verwijzing naar het plan van eisen

Naar aanleiding van de kamerbrief van minister Blok d.d. 29 augustus 2013 als reactie op TNO-onderzoek gespoten PUR-schuim bij vloerisolatie heeft het Kennisplatform gespoten PUR-schuim een Actieplan voor een veilige toepassing van in kruipruimtes gespoten PUR-schuim opgesteld. Onderdeel hiervan was het laten opstellen van de medisch diagnose protocol voor bewoners en werknemers in de pur-industrie. VUMC heeft dit medisch diagnoseprotocol opgesteld en aan (o.a.) BZK toegestuurd. Met afronding van het protocol is voldaan aan de subsidieverplichtingen.

INHOUDELIJKE TOETS OP VERZOEK TOT SUBSIDIEVASTSTELLING

Het invullen van de checklist is een verplicht onderdeel (ook ter voorkoming van Misbruik en Oneigenlijk Gebruik) en zal te allen tijde in de werkmap in digidoc terug te vinden moeten zijn. Voor hulp en advies kun je contact opnemen met [redacted] ([redacted] of [redacted]@minbzk.nl).

Vraag	j/n	Toelichting
Aanvraag tot vaststelling		
Indien de aanvrager eerder een verzoek tot subsidievaststelling heeft ingediend, hebben zich toen problemen voorgedaan? Zo ja, welke?	nee	
Indien er een verzoek om aanvullende informatie moest worden gevraagd, kon deze informatie gemakkelijk en snel worden aangeleverd?	nvt	Geen verzoek tot aanvullende informatie gedaan
Activiteiten		
Zijn de activiteiten waarvoor subsidie is verstrekt, uitgevoerd conform het ingediende activiteitenplan en eventuele aanvullende voorwaarden in de beschikking?	ja	Het opgestelde protocol is aan BZK toegestuurd.
Is er extra informatie gevraagd en voldeed deze informatie?	nee	Geen aanvullende informatie gevraagd
Financiële aspecten		
Zijn de activiteiten uitgevoerd conform de bij het activiteitenplan ingediende begroting?	ja	
In geval van arrangement 3: is de controleverklaring voldoende?	nvt	Er geldt een prestatie-verplichting: het pur-Protocol is gereed en tijdig toegestuurd aan BZK (zie bijlage e-mail)
Misbruik & Oneigenlijk gebruik (M&O)		
Bestaat er een vermoeden van M&O (inclusief niet tijdige melding van veranderende omstandigheden die van invloed zijn op de subsidie) en zo ja, waar is dit op gebaseerd?	nee	
Is er reden om te korten op het uiteindelijk toe te kennen subsidiebedrag?	nee	
Is er reden om de subsidieontvanger op te nemen in het M&O-register en zo ja, waar is dit op gebaseerd?	nee	
Totaal oordeel		
		Akkoord met vaststelling van de subsidie

Naam: [redacted]

Datum: 8-9-2016

Van: [redacted]@vumc.nl>
Verzonden: vrijdag 9 september 2016 11:53
Aan: [redacted]
CC: [redacted]@amc.nl
Onderwerp: RE: artikel Medisch Contact - vertaling protocollen in Engels

Urgentie: Hoog

Geachte [redacted]

Vanuit de ervaring gedurende het ontwikkelingstraject het volgende:

- Commentaar van de Branche op de protocollen van 080416 kostte tijd omdat de branche deze protocollen liet vertalen in het Engels teneinde commentaar te kunnen vragen van branche genoten in Europa
- Mocht de Branche overwegen de eind-protocollen te vertalen in het Engels dan zijn VU en AMC bereid om deze protocollen ook te plaatsen op de Engelstalige versie van Beroepsziekten.nl (<http://www.occupationaldiseases.nl/>) en de collega's van (franstalig) België op de Universiteit van Leuven (participerend in het ontwikkelingstraject: prof Nemery en ook prof. Goossens) en prof. Merget (Bochum) hierop te attenderen. Via onze webmaster zouden we ook bepaalde figuren in de protocollen optisch kunnen perfectioneren, aantrekkelijker voor de buitenwereld.

Gaarne uw visie. Mocht inmiddels een andere gesprekspartner de voorkeur verdienen over bovenstaande materie dan hoor ik dit graag.

Met vr. gr.

Van: [redacted]
Verzonden: donderdag 8 september 2016 13:39
Aan: [redacted]
CC: [redacted]; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@minbzk.nl
Onderwerp: RE: artikel Medisch Contact

Hartelijk dank!

Vriendelijke groeten,

Van: [redacted]@amc.uva.nl
Verzonden: donderdag 8 september 2016 12:49
Aan: [redacted]
CC: [redacted]@vumc.nl; [redacted]@ggd.groningen.nl; [redacted]@amc.uva.nl; [redacted]@vumc.nl; [redacted]@minbzk.nl; [redacted]@minbzk.nl
Onderwerp: RE: artikel Medisch Contact
Urgentie: Hoog

Geachte [redacted]

Ik deel uw mening en mijn complimenten gaan dan ook naar [redacted] en Medisch Contact. Op www.beroepsziekten.nl staan protocollen PUR en de artikelen van Medisch Contact 2016 en 2013 nu online. Met vr. gr.

[REDACTED]
Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 8 september 2016 10:40
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: artikel Medisch Contact
Urgentie: Hoog

Geachte [REDACTED]

Ik vermoed dat u het artikel in Medisch Contact zelf al heeft gezien; maar voor de zekerheid stuur ik het hierbij mee. Het is naar de mening van het Kennisplatform een uitgebalanceerd stuk. Goed om te zien dat de informatie die wij u begin vorige week hebben aangeleverd, is gebruikt in het interview.

Een vraag: het artikel sluit af met Het 'protocol voor diagnostiek van gezondheidsklachten in relatie tot potentiële blootstelling aan isocyanaten en purschuim, gebruikt voor isolatie, bij bewoners', de versie voor isoleerders, en het achtergronddocument zijn te vinden op beroepsziekten.nl. Ik heb het protocol evenwel nog niet kunnen vinden op de site beroepsziekten.nl. Kunt u mij aangeven wanneer dat het geval zal zijn? Wij willen namelijk graag een link aanbrengen op de site van het Kennisplatform.

Vriendelijke groeten,
namens het Kennisplatform Gespoten PURschuim,

[REDACTED]

This email is intended only for the named addressee. It may contain information that is confidential/private, legally privileged, or copyright-protected, and you should handle it accordingly. If you are not the intended recipient, you do not have legal rights to retain, copy, or distribute this email or its contents, and should promptly delete the email and all electronic copies in your system; do not retain copies in any media. If you have received this email in error, please notify the sender promptly. Thank you.

AMC Disclaimer : <https://www.amc.nl/disclaimer>

117

(11.2)

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 27 september 2016 11:58
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: PUR toezeggingen

Helder!

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 27 september 2016 11:49
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: PUR toezeggingen

11.1

Groet, [REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: dinsdag 27 september 2016 10:22
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: PUR toezeggingen

11.1

Van: [REDACTED]
Verzonden: donderdag 22 september 2016 18:12
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: PUR toezeggingen

Zoals aangegeven zijn er in Delphi geen formele toezeggingen te vinden over dit dossier, maar onderstaand een paar citaten van Blok naar de TK:

- Op dit moment is het voor de aanpak van belang te zorgen voor een uniforme afhandeling van klachten op een wijze waarin de GGD, de ziekenhuizen, de sector en ook de werknemers elkaar vinden en waarin stapsgewijs kan worden vastgesteld welke gezondheidsklachten aan de orde zijn, en of die redelijkerwijs aan de gespoten PUR-schuim zijn te relateren. Ik zal de sector vragen dit onderwerp op te nemen in het Actieplan waar ik de sector al om heb gevraagd.
- Volgens de huidige stand van de kennis kunnen de risico's adequaat worden beheerst en is er geen reden voor drastische maatregelen, zoals een verbod op deze toepassing. Het is wel belangrijk om gezondheidsklachten goed te monitoren. De sector heeft de primaire verantwoordelijkheid om die risico's te minimaliseren, en de overheid zal waar nodig hierin samenwerken.
- 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.

Groet,

Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [@minbzk.nl](mailto: @minbzk.nl)

vrijdagmiddag afwezig in de even weken
vrijdag hele dag afwezig in de oneven weken

118

Van: [REDACTED] - DGMI
Verzonden: dinsdag 27 september 2016 13:15
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: PUR-protocol gepubliceerd

Ha [REDACTED]

Ben sinds gisteren terug van vakantie...
Mooi, ziet er goed uit! Fijn dat BZK dit mogelijk heeft gemaakt.

Groeten

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
Verzonden: vrijdag 9 september 2016 12:28
Aan: [REDACTED] - DGMI
Onderwerp: PUR-protocol gepubliceerd

Hi [REDACTED]

Tkn, het pur-protocol is deze week gepubliceerd op www.beroepsziekten.nl.
Zoals eerder gezegd is BZK geen onderdeel van de projectgroep van artsen en hebben we ons niet met de inhoud bemoeid en betreft onze betrokkenheid het verlenen van subsidie.
Groet,

[REDACTED]
Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

.....
Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

.....
M [REDACTED]
[REDACTED]@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig in de even weken
vrijdag hele dag afwezig in de oneven weken

119



Ministerie van Binnenlandse Zaken en
Koninkrijksrelaties

> Retouradres Postbus 20011 2500 EA DEN HAAG

Stichting VU Medisch Centrum
De heer [REDACTED]
Postbus 7057
1007 MB AMSTERDAM

Directoraat-Generaal
Bestuur en Wonen
Programmadirectie Bouwen en
Energie

Turfmarkt 147
2511 DP DEN HAAG
Postbus 20011
2500 EA DEN HAAG

Contactpersoon
[REDACTED]
T [REDACTED]
[REDACTED]@minbzk.nl

Datum 12 oktober 2016
Betreft H18-8774 Stichting VU Medisch Centrum "vaststelling subsidie
PUR"

Kenmerk
2016-0000625289
Uw kenmerk

Geachte heer [REDACTED]

Ik heb de verantwoording (het protocol) voor de door u ontvangen subsidie voor het project " *Ontwikkeling van een evidence-based diagnostiek van gezondheidseffecten door isocyanaten en (gespoten) PUR gebruikt voor isolatie, bij bewoners, isoleerders en producenten*" met Verplichtingenummer H18-8774 in goede orde ontvangen.
Dank daarvoor.

Met het resultaat kan ik instemmen.

Conform uw ingediende verantwoording (het protocol) van 18 juli 2016 via de mail stel ik de subsidie vast op € 37.500,00.
Aan u is reeds een bedrag van € 37.500,00 als voorschot uitbetaald.

Hoogachtend,
de minister voor Wonen en Rijksdienst
namens deze [REDACTED]

[REDACTED]
Directeur Programmadirectie Bouwen en Energie

120

Van: [redacted]@rivm.nl>
Verzonden: vrijdag 9 december 2016 10:03
Aan: [redacted]
CC: [redacted] [redacted]@rivm.nl
Onderwerp: RE: FW: diagnose protocol pur

Beste [redacted]

Het protocol staat al op Viadesk. Ik heb gevraagd om een link op de website op te nemen. Als het goed is wordt dit binnenkort gedaan.

Groeten [redacted]

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
Centrum Duurzaamheid, Milieu en Gezondheid (DMG)
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
E-mail: [redacted]@rivm.nl
Telefoon: [redacted]

National Institute for Public Health and the Environment
Centre for Sustainability, Environment and Health
PO Box 1
3720 BA Bilthoven
The Netherlands
E-mail: [redacted]@rivm.nl
Telephone: [redacted]

From: [redacted]@minbzk.nl>
To: [redacted]@rivm.nl>, [redacted]@rivm.nl>
Cc: [redacted]@minvws.nl>
Date: 22-11-2016 13:19
Subject: RE: FW: diagnose protocol pur

Beste [redacted]

In het verleden heeft RIVM aangegeven bereid te zijn om via de website http://www.rivm.nl/Onderwerpen/B/Binnenmilieu/PUR_schuim een link naar het pur protocol (<http://www.beroepsziekten.nl/content/purprotocol-kan-helpen-bij-diagnostiek-klachten>) op te nemen. Ik zag dat deze (nog) niet is opgenomen op jullie site (of ik vind het niet;). Zal dit nog gaan gebeuren of hebben jullie besloten ervan af te zien (zo ja waarom?).

En weten jullie of het via Viadesk inmiddels wel beschikbaar is voor de GGD? (ik heb daarvoor geen inlog).

Dank voor jullie reactie!

Groet, [redacted]

Van: [redacted]
Verzonden: donderdag 8 september 2016 18:05
Aan: [redacted]@rivm.nl
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: FW: diagnose protocol pur

Beste [REDACTED]

De documenten over mbt pur-protocol zijn vandaag op de website www.beroepsziekten.nl geplaatst (meer specifiek: <http://www.beroepsziekten.nl/content/purprotocol-kan-helpen-bij-diagnostiek-klachten>).

Zouden jullie dit willen delen, via de door jullie voorgestelde mogelijkheden (onderstaand)? Dank!

Zoals eerder gemeld, is BZK geen onderdeel van de projectgroep en hebben we ons niet met de inhoud van de documenten bemoeid, maar wel subsidie verleend om het opstellen mede mogelijk te maken.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

121

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 24 mei 2017 09:35
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: registratie NcvB
Bijlagen: basisdocument_isoleerders_gezondheidklachten_PUR.pdf

Dag [REDACTED]

11.1

Groet, [REDACTED]

van: [REDACTED]
 Verzonden: woensdag 24 mei 2017 10:48
 Aan: [REDACTED]
 Onderwerp: RE: registratie pur gezondheidsklachten

Hoi [REDACTED]

Dit gaat mijn kennis enigszins te boven. De directie waar ik werk gaat over consumentenproducten, niet zozeer over de consumenten zelf. Ik overleg met onze directe Publieke Gezondheid die de contacten met de GGDen onderhouden. Ik kom er op terug.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]

Van: [REDACTED]
 Verzonden: woensdag 24 mei 2017 10:31
 Aan: [REDACTED]
 Onderwerp: RE: registratie pur gezondheidsklachten

Hi [REDACTED]

In aanvulling/afwijking van onderstaande mail: zou registratie van gezondheidsklachten van bewoners via GGD en VIADESK een mogelijkheid zijn? Ik begreep van de sector dat zijn wel informeel navraag hebben gedaan bij GGD om een beeld te krijgen van de hoeveelheid klachten van de afgelopen 3 jaar. Zien jullie mogelijkheden om via GGD's (op een eenvoudigere wijze) een beeld te krijgen?

Zoals gezegd hebben we een update van de sector gekregen en heeft de minister in het verleden een faciliterende rol voor de overheid aangeboden en zullen we dus even moeten meedenken en kijken hoe we de sector verder op weg kunnen helpen in dit dossier.

Ik hoor graag zsm van je!

[REDACTED]
 Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
 DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Tuifmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
 Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M [REDACTED]
 [REDACTED]@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig in de even weken
 vrijdag hele dag afwezig in de oneven weken

Bij een bezoek aan het Ministerie van BZK dient u een geldig legitimatiebewijs te tonen

Van: [REDACTED]
 Verzonden: donderdag 18 mei 2017 13:38
 Aan: [REDACTED]
 Onderwerp: registratie pur gezondheidsklachten

Dag [REDACTED]

We hebben afgelopen jaar een paar keer contact gehad over het PUR dossier.
Het diagnoseprotocol is gepubliceerd en (via RIVM) en VIA-desk beschikbaar gesteld aan GGD's.

De volgende vraag is nu om tot een landelijke registratie van klachten te komen. Het voorstel van de sector is om dat te beleggen bij het Nederlandse Centrum voor Beroepsziekten (NCvB). Voor werknemers lijkt me dit een logische route en spreek ik daar komende maandag met SZW over.
Om het niet te ver uit elkaar te trekken stelt de sector voor het NCvB ook een rol te laten spelen voor de registratie van klachten bij bewoners.

11.1

Omdat onze minister een brief van de sector met een update van het actieplan van 2013 heeft ontvangen, willen we daar op korte termijn op reageren en aangeven hoe de overheid tegen bovenstaande punt aankijkt.

11.1

Mocht je nog vragen hebben dan hoor ik het wel en alvast dank voor je reactie!

Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwaliteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M

@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig in de even weken
vrijdag hele dag afwezig in de oneven weken

Bij een bezoek aan het Ministerie van BZK dient
u een geldig legitimatiebewijs te tonen

123

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 24 mei 2017 15:25
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: registratie pur gezondheidsklachten

Beste [REDACTED]

Ik kreeg onderstaande mails doorgestuurd van [REDACTED]. Ik werk bij de directie Publieke Gezondheid vanwaaruit we contacten onderhouden met GGD'en.

Ik had je gebeld om wat meer duidelijkheid te krijgen over de precieze vraag, maar je nam niet. Kun je mij terugbellen? Mijn gegevens staan hieronder.

Met vriendelijke groet,

[REDACTED]
Beleidscoördinator Nationaal Programma Preventie

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Directie Publieke Gezondheid
Afdeling Openbare en Jeugdgezondheidszorg

Parnassusplein 5 / Postbus 20350; 2500 EJ Den Haag
[REDACTED] / [REDACTED] / [REDACTED]@minvws.nl

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 24 mei 2017 15:01
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: FW: registratie pur gezondheidsklachten

Hi,

Hier hebben we net over gebeld. Eigenlijk gaat het om twee vragen:
Kan de GGD structuur gebruikt worden voor het registreren van klachten?

11.1

Van: [REDACTED]
Verzonden: woensdag 24 mei 2017 10:31
Aan: [REDACTED]
Onderwerp: RE: registratie pur gezondheidsklachten

Hi [REDACTED]
In aanvulling/afwijking van onderstaande mail: zou registratie van gezondheidsklachten van bewoners via GGD en VIA DESK een mogelijkheid zijn? Ik begreep van de sector dat zijn wel informeel navraag hebben gedaan bij GGD om

een beeld te krijgen van de hoeveelheid klachten van de afgelopen 3 jaar. Zien jullie mogelijkheden om via GGD's (op een eenvoudigere wijze) een beeld te krijgen?

Znaas gezegd hebben we een update van de sector gekregen en heeft de minister in het verleden een faciliterende rol voor de overheid aangeboden en zullen we dus even moeten meedenken en kijken hoe we de sector verder op weg kunnen helpen in dit dossier.

Ik hoor graag zsm van je!

Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwiteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M
@minbzk.nl

vrijdagmiddag afwezig in de even weken
vrijdag hele dag afwezig in de oneven weken

Bij een bezoek aan het Ministerie van BZK dient
u een geldig legitimatiebewijs te tonen

Van:

Verzonden: donderdag 18 mei 2017 13:38

Aan:

Onderwerp: registratie pur gezondheidsklachten

Dag

We hebben afgelopen jaar een paar keer contact gehad over het PUR dossier.

Het diagnoseprotocol is gepubliceerd en (via RIVM) en VIA-desk beschikbaar gesteld aan GGD's.

De volgende vraag is nu om tot een landelijke registratie van klachten te komen. Het voorstel van de sector is om dat te beleggen bij het Nederlandse Centrum voor Beroepsziekten (NCvB). Voor werknemers lijkt me dit een logische route en spreek ik daar komende maandag met SZW over.

Om het niet te ver uit elkaar te trekken stelt de sector voor het NCvB ook een rol te laten spelen voor de registratie van klachten bij bewoners.

11.1

Om dat onze minister een brief van de sector met een update van het actieplan van 2013 heeft ontvangen, willen we daarop korte termijn op reageren en aangeven hoe de overheid tegen bovenstaande punt aankijkt.

11.1

Mocht je nog vragen hebben dan hoor ik het wel en alvast dank voor je reactie!

Beleidsmedewerker bouwregelgeving en bouwkwiteit

Ministerie van Binnenlandse Zaken en Koninkrijksrelaties
DG Bestuur en Wonen | Directie Bouwen en Energie

Turfmarkt 147 | 2511 DP | Den Haag | Z-toren, 20e verdieping
Postbus 20011 | 2500 EA | Den Haag

M
@minbzk.nl

Aan de heer S.A. Blok, Minister voor Wonen en Rijksdienst
Postbus 20011
2500 EA Den Haag
cc Leden Algemene Kamercommissie voor Wonen en Rijksdienst
Betreft: *Actieplan voor een veilige toepassing van gespoten PURschuim in kruipruimtes*

Geldrop, 12 september 2013

Geachte heer Blok,

Graag reageert het Kennisplatform Gespoten PURschuim, bestaande uit betrokken partijen en brancheorganisaties uit de sector, op uw brief van 29 augustus 2013 waarin u uw reactie geeft op het TNO-onderzoek over gespoten PURschuim bij vloerisolatie. U geeft in deze brief aan dat gespoten PURschuim in kruipruimtes veilig kan worden toegepast en dat de industrie reeds nuttige stappen heeft gezet om ieder mogelijk risico van de toepassing te verkleinen. U doet daarnaast een oproep aan de sector om verdere stappen te nemen om de gezondheidsrisico's verder te verkleinen of beter beheersbaar te maken.

Het Kennisplatform neemt uw oproep graag ter harte en zal zich blijven inspannen om de juiste toepassing van gespoten PURschuim te bevorderen. Het Kennisplatform neemt veiligheid en gezondheid zeer serieus en houdt de situatie nauwlettend in de gaten. Het is in ieders belang dat de gezondheid van de verwerkers en bewoners te allen tijde gewaarborgd is. Het Kennisplatform wil daarbij nogmaals het belang van certificatie benadrukken bij het aanbrengen van gespoten PURschuim in kruipruimtes.

Daarnaast ondersteunt het Kennisplatform de overheid graag waar het kan om te komen tot een landelijke registratie van gezondheidsklachten en een eenduidige aanpak van gezondheidsklachtenonderzoek. Het Kennisplatform zet daarbij graag de huidige en voortschrijdende kennisuitwisseling tussen onder andere de GGD, de overheid en andere kennisinstellingen voort. Het Kennisplatform heeft zijn inspanningen en activiteiten vervat in een *Actieplan voor een veilige toepassing van gespoten PURschuim in kruipruimtes* aan de hand van 3 speerpunten:

- (1) Het bevorderen van en nauw toezicht op de juiste toepassing in de sector
- (2) Vergroten bewustzijn in de markt om met een gecertificeerd bedrijf te werken
- (3) Ondersteuning van landelijke registratie en eenduidig gezondheidsklachtenonderzoek binnen een breed expertplatform

Veel van de voorgenomen activiteiten uit het actieplan zijn reeds in werking. Alle inspanningen van het Kennisplatform zijn erop gericht om de juiste toepassing van gespoten PURschuim te bevorderen, kennis en bewustzijn over de toepassing te vergroten en te zorgen dat de oorzaak van de gezondheidsklachten op een zo grondig en een zo wetenschappelijk mogelijke manier onderzocht wordt. Het bundelen van kennis tussen verschillende experts is daarbij van groot belang.

In de bijlage vindt u het *Actieplan voor een veilige toepassing van gespoten PURschuim in kruipruimtes* in een notendop. Ik voorzie u graag van nadere toelichting, mocht u daar behoefte aan hebben.

Hartelijke groet,


Voorzitter

Bijlage

Actieplan voor een veilige toepassing van gespoten PURschuim in de kruipruimtes

- 1. Bevorderen van en nauw toezicht op de juiste toepassing in de sector**
 - ➔ De industrie heeft uit voorzorg reeds een aantal aanvullende veiligheidsmaatregelen getroffen waarmee de veiligheid en juiste toepassing van gespoten PURschuim in kruipruimtes verder wordt bevorderd, waaronder:
 - verbeterde communicatie met bewoners voorafgaand aan de verkoop, tijdens en na het aanbrengen van de isolatie zodat zij zich bewust zijn van de veiligheidsmaatregelen die worden genomen door de verwerker;
 - bewoners adviseren om buitenshuis te blijven tijdens en minimaal twee uur na het aanbrengen van gespoten PURschuim in de kruipruimte.
 - ➔ Om de juiste implementatie van deze aanvullende veiligheidsmaatregelen te bevorderen en hier nauw op toe te zien worden onder andere de volgende acties ondernomen:
 - verplichte training en tweejaarlijkse examinering van alle verwerkers bij gecertificeerde bedrijven;
 - inspectie bij 1 op de 25 woningen tijdens en na het aanbrengen van gespoten PURschuim in kruipruimtes waarin verwerkers getoetst worden op de juiste toepassing van veiligheidsmaatregelen voor zowel de verwerker zelf als de bewoner;
 - wekelijkse inspectierapportages en sanctiebeleid bij geconstateerde onvolkomenheden;
 - risico-inventarisatie en regelmatige evaluatie van de getroffen maatregelen;
 - druk vanuit de sector op niet-gecertificeerde bedrijven om ze te bewegen tot certificatie. Doelstelling daarbij is om te komen tot 100% certificatie (nu is 80% van het marktvolume gecertificeerd).
- 2. Vergroten bewustzijn in de markt om met een gecertificeerd bedrijf te werken**
 - ➔ Het Kennisplatform wil bevorderen dat afnemers in de markt weten dat het van belang is om met een gecertificeerd bedrijf te werken. Hiervoor worden onder andere de volgende acties ondernomen:
 - verbeterde communicatie met bewoners voorafgaand aan de verkoop, tijdens en na het aanbrengen van de isolatie (zie hierboven);
 - ontwikkeling van een plan van aanpak voor het intensiveren van communicatie richting afnemers over het belang van certificatie. Het Kennisplatform gaat daarbij graag in gesprek met belangrijke partijen als AEDES, de Woonbond en VEH om deze inspanning te versterken. Ook de mogelijkheden om meer ruchtbaarheid te geven aan de huidige certificatie (KOMO-keurmerk) worden daarbij onderzocht.
- 3. Bevorderen van landelijke registratie en uniforme klachtenafhandeling binnen een breed expertplatform**
 - ➔ Het Kennisplatform acht het van belang dat de oorzaak van gemelde gezondheidsklachten op een zo grondig en een zo wetenschappelijk mogelijke manier onderzocht wordt en dat daarover consensus bestaat onder betrokken partijen.
 - ➔ Het Kennisplatform verwelkomt daarbij de door minister Blok aangeboden faciliterende rol van het Rijk om tevens te kunnen komen tot een landelijke registratie zodat er een totaalbeeld ontstaat van de gemelde klachten.
 - ➔ Het Kennisplatform acht daarbij een nauwe samenwerking tussen de GGD, die beschikt

over de gezondheidskundige kennis en certificatie instelling IKOB-BKB, die beschikt over de technische kennis over het product en toepassing, van belang.

- Het Kennisplatform heeft reeds eerste stappen gezet om te komen tot consensus binnen een breder expertplatform en zal zich blijven inspannen om ervoor te zorgen dat de huidige kennisdeling tussen experts wordt voortgezet.
- Om de kennisopbouw onder betrokken experts verder te vergroten heeft het Kennisplatform het initiatief genomen tot aanvullende metingen. Dit onderzoek is reeds gestart en wordt uitgevoerd door Ingenieursbureau RPS. De resultaten van deze metingen worden in oktober verwacht.
- Tenslotte zal het Kennisplatform op verzoek van het bredere expertplatform waar nodig volledig transparant zijn in het aanleveren van aanvullende informatie over het product en toepassing ten behoeve van onderzoek.

○

○

○

○

Van: [REDACTED]
 Verzonden: maandag 21 oktober 2013 17:26
 Aan: [REDACTED]
 Onderwerp: stavaza pur en minerale wol

[REDACTED]
 t.k.n. een korte stavaza PUR en minerale wol

[1]

Afgelopen vrijdag een gesprek gehad met de sector en GGD.

aangrijpingspunt voor mij is de brief van de minister aan de TK

Op dit moment is het voor de aanpak van belang te zorgen voor een uniforme afhandeling van klachten op een wijze waarin de GGD, de ziekenhuizen, de sector en ook de werknemers elkaar vinden en waarin stapsgewijs kan worden vastgesteld welke gezondheidsklachten aan de orde zijn, en of die redelijkerwijs aan de gespoten PUR-schuim zijn te relateren. Ik zal de sector vragen dit onderwerp op te nemen in het Actieplan waar ik de sector al om heb gevraagd. afgesproken is dat de sector het Actieplan voor een veilige toepassing van gespoten PURschuim in kruipruimtes aan de hand van 3 speerpunten meer manifest maakt:

- a. Het bevorderen van en nauw toezicht op de juiste toepassing in de sector
 - invoegen van voorgenomen acties en die SMART maken
 - kennisuitwisseling sector en medisch-milieukundige experts
- b. Vergroten bewustzijn in de markt om met een gecertificeerd bedrijf te werken
 - invoegen van voorgenomen acties en die SMART maken
 - onderzoek hoe lang de woning niet kan worden betreden bij purren onder de vloer (ca. 2 uur?) en dakbeschot aan de binnenkant (24 uur?)
- c. Opzet door de sector van landelijke registratie en eenduidig klachtenafhandeling (wat kan betekenen dat de GGD de uitvoering bij klachten op zich neemt)
 - gesprek met ECMed (Rijnstate) hoe volgens hen die registratie en afhandeling tot stand zou kunnen komen en hoe de structuur, werkwijze e.d. vorm en inhoud zou moeten krijgen. Sector neemt initiatief BZK([REDACTED]) secondeert
 - GGD schrijft de contouren voor de organisatie van registratie en afhandeling (techniek en diagnostiek).

Afhankelijk van een datum voor een gesprek met ECMed wordt een vervolgbespreking geprikt met een verbreding van partners.

[2]

Vandaag een gesprek gehad met vertegenwoordiging van de sector minerale wol.

In eerste aanleg kwam men vertellen dat het product niet schadelijk is en wat het ministerie daarin kon betekenen. Ik heb hen er van overtuigd dat de beeldvorming in de pers wellicht een beter aangrijpingspunt is dan het ontkrachten door experts. Ik heb de suggestie aan de hand gedaan om een soort bijsluiter te ontwikkelen die zowel in de DHZ-zaak als bij de tussenhandel kan worden gebruikt.

Op 4 nov. hebben zij een gesprek met de longartsen.

Ik heb bepleit dat zij niet blijven hangen in een welles-nietes situatie maar dat de sporen van beide partijen convergeren naar een consensus en gezamenlijke aanpak met een bewustwording voor handelingen bij de toepassing van materialen bij na-isolatie. Ik heb aangegeven bereid te zijn om daar in mee te denken.

De sector overweegt om van dat gesprek met de longartsen op directeureniveau bij Meindert een terugg koppeling te geven met een blik op de toekomst.

Groet,
 [REDACTED]

AS

Van: [redacted]@environmentalmedicine.nl
Verzonden: vrijdag 10 januari 2014 10:57
Aan: [redacted]
CC: [redacted]
Onderwerp: RE: uw mail van 16/12/13

Geachte [redacted]

Allereerst de beste wensen voor 2014.

In verband met afwezigheid tijdens de feestdagen kan ik nu pas reageren op uw mail van 16/12/2013. Zoals in ons gesprek op 6 december aangegeven hechten wij aan onze onafhankelijke positie en de gebruikelijke klinisch-wetenschappelijke benadering van gezondheidsklachten. Wij zien dan ook geen reden voor suggesties voor het door u genoemde document.

Met vriendelijke groet,

[redacted]
Expertise Centre Environmental Medicine (ECEMed)
Topklinisch Expertise Centrum STZ
[redacted]@environmentalmedicine.nl
Secretariaat 08800-55970, Mob [redacted]
Intern postnummer 2925
Ziekenhuis Rijnstate, Postbus 8, 6880 AA Velp
www.environmentalmedicine.nl