

Samenvatting proefschrift

Isocyanate exposure and respiratory health effects in the spray painting industry

Anjoeka Pronk¹

In dit proefschrift is het verband tussen blootstelling aan isocyanaten en effecten op de luchtwegen onderzocht in spuiters. In geïndustrialiseerde landen is blootstelling aan isocyanaten een van de meest voorkomende oorzaken van beroepsastma. Isocyanaten zijn een groep verbindingen die worden gekenmerkt door reactieve N=C=O-groepen. Di-isocyanaten bevatten 2 NCO groepen en worden gebruikt als polymeriserende verbindingen in polyurethaan producten zoals lakken, (isolatie)schuimen en kittens. Om blootstelling via de lucht te verlagen zijn veel di-isocyaanaten monomeren in (tussen) producten vervangen door hun oligomeren met lagere dampspanning. Naast beroepsastma, dat gezien wordt als belangrijkste gezondheidseffect, kunnen isocyanaten ook andere luchtwegaandoeningen veroorzaken. Veel aspecten van de relatie tussen isocyaanatenblootstelling en gezondheidseffecten zijn nog onduidelijk doordat weinig grootschalig epidemiologisch onderzoek is gedaan. Dit komt mede doordat het meten van blootstelling aan isocyanaten complex is. Daarnaast is het bepalen van te bestuderen gezondheidseindpunten moeilijk door de verschillende gezondheidseffecten met mogelijk overlappende symptomen en het ontbreken van valide immunologische markers voor specifieke allergische sensibilisatie.

Verfspuiters zijn een grote groep werknemers met mogelijk hoge blootstelling aan isocyanaten doordat veel lakken hexamethyleen di-isocyaanaten (HDI) bevatten. In landen met een goede registratie van beroepsziekten is bekend dat beroepsastma onder verfspuiters vaak voorkomt. Doordat in Nederland geen goede registratie bestaat kan inzicht in het voorkomen van astma als gevolg van isocyanaten alleen worden verkregen door surveys uit te voeren.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was om het verband te onderzoeken tussen isocyaanatenblootstelling, luchtweg-effecten en specifieke sensibilisatie in spuiters.

Deelstellingen waren: 1) Bepalen van relevante isocyaanatenverbindingen, bronnen van blootstelling, blootstellingsroutes en mogelijke determinanten van blootstelling.

Hierdoor kunnen beheersmaatregelen worden bepaald en kan persoonlijke blootstelling voor onderzoek naar blootstellings-respons relaties worden geschat, 2) Onderzoeken van het voorkomen van luchtweg-effecten en de relatie met blootstelling, 3) Onderzoeken van het voorkomen van specifieke sensibilisatie en de relatie met blootstelling en gezondheidseffecten.

In het beschreven onderzoek is blootstelling via de luchtwegen in autoschadeherstel bedrijven en industriële spuitertaken in kaart gebracht. Hiervoor zijn persoonlijke metingen uitgevoerd met behulp van impingers (wasflessen) tijdens taken zoals spuiten, aanmaken van lak, etc. In de monsters zijn 23 verschillende isocyanaten bepaald, waaronder isocyaanaten monomeren, oligomeren en producten die kunnen worden gevormd na afbraak door verhitting. Van 23 geanalyseerde verbindingen zijn er 20 gedetecteerd. HDI oligomeren kwamen het meest voor en ook waren de niveaus hiervan het hoogst. Dit wijst erop dat in deze industrie lakken de belangrijkste bron van isocyaanatenblootstelling zijn. Het voorkomen van HDI monomeer en de verschillende HDI oligomeren was sterk gecorreleerd. Om de verschillende isocyanaten te kunnen optellen is de concentratie uitgedrukt in eenheden NCO/m³. De hoogste niveaus van de som van alle HDI-verbindingen kwam voor tijdens het spuiten. Er was echter veel variatie in blootstellingsniveaus tijdens het spuiten (van onder de detectielimiet tot 2643 µg/m³ NCO). Variatie over tijd bij eenzelfde persoon was groot in vergelijking met verschillen tussen werknemers. Bij andere taken waarbij met lakken gewerkt werd, maar ook bij taken waarbij niet met lakken werd gewerkt, was de blootstelling lager. Blootstellingspatronen en niveaus in de autoschadeherstel en industriële spuitertaken waren goed vergelijkbaar.

Tijdens het werken met lakken kan huidblootstelling voorkomen door huidcontact. De relatieve bijdrage van huidblootstelling aan de totale blootstelling is mogelijk groot door het wijdverspreide gebruik van maskers tijdens spuiten. Omdat voor het meten van huidblootstelling geen gevalideerde methoden bestonden is een ad hoc methode ontwikkeld die gebruik maakt van nitril rubberen handschoenen voor monsternamen. 95 handschoenmonsters zijn parallel aan luchtmetingen genomen tijdens verschillende taken. Huidblootstelling kwam voor tijdens alle taken waarbij met lakken gewerkt werd. In autoschadeherstelbedrijven kwam huidblootstelling significant minder vaak voor wanneer beschermende handschoenen werden gebruikt (odds ratio (OR): 0,2, 95% betrouwbaarheidsinterval (bthi): 0,1-0,6) en vaker voor wanneer inhalatoire blootstelling hoger was (OR: 1,3, 95% bthi: 1,0-1,8 voor een 10-voudige toename in inhalatoire blootstelling).

¹ Promotie instituut: IRAS, Universiteit Utrecht; promotiedatum: 29 november 2007



Het schatten van de werkelijke blootstelling van een werknemer is complex doordat zowel blootstelling via de huid als de lucht voor kan komen. Daarnaast worden persoonlijke bescherming zoals maskers of handschoenen vaak gebruikt. Om meer inzicht te krijgen in de werkelijke blootstelling is een afbraakproduct van HDI (HDA: hexamethyleen diamine) bepaald in de urine van werknemers. Hiertoe is urine verzameld van 55 werknemers gedurende 24 uur (291 urine monsters). HDA kon worden aangetoond in 36% van de werknemers van autoschadeherstelbedrijven en 10% van werknemers van industriële spuitbedrijven. In autoschadeherstelbedrijven kwam HDA significant vaker voor aan het eind van de werkdag (OR (95% bthi): 2,1 (1,1-4,2) voor 15.00-18.00 uur vs. 0-8.00 uur). Het is verrassend dat HDA in slechts ~25% van de spuiters in beide industrieën voorkwam en ook in een behoorlijk deel van de niet-sputters in de autoschadeherstel. Deze resultaten wijzen op een ander blootstellingspatroon dan de resultaten van de eerder beschreven blootstellingsmetingen. Omdat veel onduidelijkheden bestaan rond de validiteit van het gebruik van HDA als marker van blootstelling aan HDI oligomeren zijn deze resultaten niet gebruikt in de epidemiologische analyses. Desondanks wijst het voorkomen van HDA in niet-sputters erop dat mensen die niet direct met isocyanaten werken maar wel in de directe omgeving van spuiters werken mogelijk kunnen worden blootgesteld.

Het verband tussen isocyanaatblootstelling en luchtwegklachten is bestudeerd in 581 werknemers in de spuitbranche. Voor alle werknemers in de studie is persoonlijke blootstelling geschat op basis van de inhalatoire luchtblootstellingsmetingen en individuele tijdsbesteding op het werk. Astma-achtige klachten (piepen op de borst of benauwdheid), COPD-achtige klachten (chronisch hoesten of slijm ophoesten, of kortademigheid) en werkgerelateerde benauwdheid kwamen significant vaker voor in werknemers met hogere blootstelling (prevalentie ratio's (PRs) voor een interkwartiel range (IQR, het verschil tussen 25 en 75 percentiel van de blootstelling) toename in blootstelling van respectievelijk 1,2, 1,3 en 2,0, $p \leq 0,05$).

In een deel van de populatie (229 werknemers) zijn bronchiale hyperreactiviteit (BHR), longfunctie en NO in uitademingslucht (eNO) onderzocht. BHR is een objectieve methode om luchtwegvariabiliteit vast te stellen en een belangrijk kenmerk van astma. BHR kwam vaker voor bij werknemers met een hogere blootstelling (PR (95% bthi) IQR: 1,8 (1,1-3,0)). Daarnaast waren het FEV₁ en de FEV₁/FVC ratio en volumestroom parameters geassocieerd met blootstelling. Deze verbanden waren onafhankelijk van BHR. Dit suggereert dat naast astma mogelijk meer chronische effecten op de luchtwegen het gevolg kunnen zijn van isocyanaatblootstelling. eNO is vaak verhoogd tijdens allergische reacties die worden gemedieerd door IgE zoals na blootstelling aan huisstofmijten of proefdierallergenen. In deze studie zijn geen verschillen gevonden in eNO niveaus tussen de verschillende categorieën blootgestelden. Desondanks was eNO verhoogd in bepaalde groepen werknemers met antilichamen tegen isocyanaten.

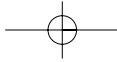
De mechanismen achter het ontstaan van isocyanataastma zijn onduidelijk. Ondanks dat verschillende kenmerken van isocyanataastma wijzen op immunologische mechanismen (onder andere snelle sterke longfunctiedaling bij provocatie en herstel zoals bij vroege en late reacties), worden IgE antilichamen over het algemeen maar in een klein gedeelte van de astma gevallen gevonden. Er bestaat veel controverse over de validiteit van serologische tests. Daarom zijn in deze studie meerdere tests gebruikt om antilichamen te bepalen in de hoop hiermee meer werknemers met antilichamen te detecteren. Specifieke IgE en IgG antilichamen tegen HDI in serum zijn bepaald met behulp van ImmunoCAP en enzym immunoassays (EIA) met verschillende HDI-humaan serum albumine (HSA) conjugaten. Deze conjugaten zijn gemaakt met HDI in vloeistof- (HDI_L) of in gasfase (HDI_G), of met HDI-oligomeren (N100 of N3300). Specifieke IgE antilichamen kwamen zeer weinig voor (tot 4.2% in spuiters) en spelen waarschijnlijk op zijn hoogst in een klein deel van werknemers een rol bij de ontwikkeling van klachten. Desondanks kwam IgE tegen N100-HSA vaker voor bij werknemers met hoge blootstelling en bij werknemers met werkgerelateerde benauwdheid. Specifieke IgG antilichamen kwamen vaker voor (2-50%) en waren duidelijk verhoogd in werknemers met hoge blootstelling. Specifieke IgG antilichamen kwamen niet vaker voor bij werknemers met klachten en leken daarom vooral een marker van blootstelling.

Over het algemeen waren de resultaten verkregen met de verschillende assays vergelijkbaar. Inhibitie-experimenten lieten zien dat de verschillende HDI-conjugaten kruisreacties vertoonden. Er waren echter ook verschillen in reactiviteit en associaties met blootstelling en gezondheidseffecten. EIAs met HDI-oligomeer conjugaten (N100-HSA) leken in deze populatie van spuiters, die vooral was blootgesteld aan oligomeren van HDI, de beste combinatie van sensitiviteit en specificiteit te geven. Dit wijst erop dat bij het bepalen van specifieke sensibilisatie rekening gehouden moet worden met aan welke isocyanaten een populatie wordt blootgesteld.

De resultaten wijzen er niet op dat specifieke IgE antilichamen in deze populatie een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van astma-achtige effecten. Eerder is gesuggereerd dat isocyanataastma het gevolg is van niet-IgE-gemedieerde immunologische mechanismen. In een deel van de populatie (n=101) is daarom het een nieuwe cellulaire test gebruikt. Deze test is gebaseerd op de productie van het cytokine monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) door perifere bloed mononucleaire cellen die gestimuleerd zijn met isocyanaatconjugaten. De eerste resultaten lieten echter geen verband zien tussen MCP-1 afgifte na toevoeging van HDI en de mate van blootstelling, de aan- of afwezigheid van astma-achtige klachten, BHR of specifieke sensibilisatie.

Samenvattend wordt in dit proefschrift een duidelijk verband aangetoond tussen isocyanaatblootstelling en luchtwegklachten, BHR en longfunctie. Omdat dit de eerste studie is waarin deze relaties zijn bekeken moeten de resultaten





met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Blootstelling aan isocyanaten is een complex fenomeen en bij de epidemiologische analyse is alleen rekening gehouden met blootstelling via de lucht. Ondanks een mogelijke bias door misclassificatie van blootstelling zijn blootstellings-respons relaties gevonden.

Verskillende fenotypische subgroepen konden worden gedefinieerd op basis van verschillende combinaties van gezondheidsparameters (klachten, BHR, $FEV_1/FVC < 70\%$, sensibilisatie en verhoogd eNO). Deze zijn mogelijk het gevolg van verschillende luchtwegaandoeningen en onderliggende verschillen in pathogenese. Daarnaast kan ook het stadium waarin de ziekte zich bevindt een rol spelen.

Specifieke IgE sensibilisatie leek geen belangrijke rol te spelen bij de ontwikkeling van gezondheidseffecten en onderliggende mechanisme(n) blijven onduidelijk.

De resultaten duiden erop dat isocyanat oligomeren effecten op de luchtwegen kunnen veroorzaken bij blootstellingsniveaus die gewoonlijk gevonden worden in deze industrie. De sterke associatie met BHR is verontrustend. Dit benadrukt het belang van regulatie en beheersing van oligomeerblootstelling.

