



RIVM-VSP advies14654A00

A. van Leeuwenhoeklaan 9
3721 MA Bilthoven
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl
KvK Utrecht 30276683
T 030 274 91 11
F 030 274 29 71
info@rivm.nl

Opdrachtgegevens

Opdracht	Afleiden indicatieve humane MTR voor lucht voor: 1. Toluendiisocynaat 2. Methyleendifenyldiisocynaat
Projectnummer RIVM	M/260027/17/CC
Datum opdracht	14-09-2018
Datum rapportage	11-10-2018
Auteur(s)	Paul Janssen (RIVM-VSP)
Toetsers(s)	Femke Affourtit (RIVM-VSP), Wim Mennes (RIVM-VPZ)
Datum toetsing	08-10-2018
Status	Definitief

Inhoud

1	Inleiding	3
2	Werkwijze	3
3	Resultaten en discussie	3
4	Literatuur.....	8

1 Inleiding

Voor het beoordelen van luchtverontreiniging in het kader van een vergunningsprocedure heeft RIVM-VSP een aanvraag ontvangen voor indicatieve MTR-waarden en VR-waarden voor inhalatoire blootstelling ($i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$, $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$) voor de stoffen

- toluendiisocynaat (TDI) en
- methyleendifenyldiisocynaat (MDI).

2 Werkwijze

De afleiding van de humane indicatieve MTRs voor lucht wordt uitgevoerd volgens de methodiek die is beschreven in RIVM Rapport 2015-0057 (De Poorter et al., 2015). Voor uitleg van de methode en verdere details wordt verwezen naar dit RIVM-rapport. De afleidingswijze van het Verwaarloosbaar Risiconiveau (VR) is het MTR gedeeld door 100.

Voor TDI heeft het RIVM in 2013 geadviseerd over een $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ ten behoeve van een vergunningsprocedure door de Omgevingsdienst West-Holland (ODWH). In een reactie op aanvullende vragen naar aanleiding van de verspreidingsberekening voor deze vergunningsverlening is in 2016 een vervolgadvisie over TDI uitgebracht (RIVM 2016). In het onderstaande worden deze eerdere adviezen voor TDI meegenomen.

TDI en MDI en zijn beide diisocyanaten. Deze groep van stoffen is vanuit de arbeidstoxicologie bekend als veroorzakers van respiratoire allergie, aangeduid als isocynaatastma.

3 Resultaten en discussie

3.1 Toluendiisocynaat

TDI wordt gebruikt in de productie van flexibel polyurethaanschuim. Het gaat hier om 80/20 mengsels van de isomeren 2,4-toluendiisocynaat en 2,6-toluendiisocynaat (OEHHA 2016a).

CAS-nummers:

- mengsel van isomeren: CAS 26471-62-5
- 2,4-TDI: CAS 584-84-9
- 2,6-TDI: CAS 91-08-7

Het mengsel en de individuele isomeren van TDI hebben volgens Annex VI van EU-Regulering (EC) No 1272/2008 (CLP Regulering) een geharmoniseerde classificatie Huidirritatie cat 2 (H315), Oogirritatie cat. 2 (H319), Huidsensibilisatie cat. 1 (H317), Acute toxiciteit cat 2 (H330), STOT SE 3 (respiratoire irritatie, H335), Respiratoire sensibilisatie cat 1 (H334; $C \geq 0,1\%$) en Carcinogeniteit cat 2 (H351) (<https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/43530>).

De IARC (1999a) heeft TDI ingedeeld in groep 2B (mogelijk kankerverwekkend voor de mens) op basis van voldoende bewijs voor carcinogeniteit in ratten en muizen. In ratten werden na orale toediening verhoogde incidenties van diverse tumoren gevonden (subcutane fibromen, fibrosarcomen, pancreasadenomen, neoplastische levernoduli, fibroadenomen in de borstklieren). In muizen was na orale toediening alleen in de vrouwtjes het voorkomen van haemangiomen en haemangiosarcomen en

van hepatocellulaire adenomen verhoogd (geen effect in mannetjes). In inhalatieproeven in rat en muis werden geen verhoogde tumorincidenties gevonden (IARC 1999a). In genotoxiciteitstesten liet TDI in vitro met metabole activering een positief effect zien. Dit wordt toegeschreven aan de vorming van de genotoxische metaboliet toluëendiamine (TDA). In vivo studies met inhalatoire toediening lieten geen genotoxische werking zien. Er zijn geen orale in vivo genotoxiciteitsdata. Zoals uitgelegd in MAK (2003) zal de omzetting van TDI naar TDA in het zure milieu in de maag veel meer voorkomen dan in het bijna neutrale milieu in de luchtwegen. Dit kan de afwezigheid van tumoren na inhalatoire toediening in ratten en muizen verklaren (MAK 2003). De afleiding van de indicatieve MTR_{lucht} wordt daarom gebaseerd op niet-carcinogene effecten.

De REACH registratiedossiers geven geen DNEL voor de algemene bevolking (niet nodig geacht door de registrant omdat geen blootstelling verwacht wordt).

Binnen REACH heeft RAC/SEAC in 2017 een opinie uitgebracht over een Duits voorstel voor een restrictie voor diisocyanaten (RAC/SEAC 2017). Zoals RAC/SEAC aangeeft in deze opinie is het doel van de restrictie om nieuwe gevallen van respiratoire sensibilisatie op de werkplek te voorkomen. TDI, MDI en hexamethyleendiisocynaat worden geïdentificeerd als vanuit de meest gebruikte diisocyanaten. RAC/SEAC concluderen dat voor de diisocyanaten geen DNEL¹ afleidbaar is vanwege onvoldoende dosisresponsinformatie over het kritische effect van respiratoire sensibilisatie (humane data onvoldoende, voor wat betreft proefdierdata ontbreekt een gevalideerd model voor respiratoire sensibilisatie en is er onzekerheid over de extrapolatie van proefdier naar mens) (RAC/SECAC 2017).

2,4-TDI en 2,6-TDI staan op de RIVM-lijst van potentiële ZZS stoffen (reden: stof staat op PACT-lijst van REACH vanwege zorgen over mogelijke CMR-eigenschappen en zorgen over sensibiliserende eigenschappen) (<https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2018-09/Potentiele-ZZS-lijst-augustus-2018-V1.0-beveiligd.pdf>).

In het eerdere RIVM advies over de i - MTR_{lucht} voor TDI (RIVM, 2013) zijn door US-EPA (1995) en OEHHA (2008) afgeleide chronische referentiewaarden van respectievelijk 0,07 en 0,02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ als bruikbare toetswaarden (i - MTR_{lucht}) geadviseerd. Deze waarden zijn gebaseerd op respiratoire effecten in de mens als het kritische eindpunt. Zoals destijds aangeven in het RIVM-advies is er onzekerheid of de referentiewaarden van US-EPA (1995) en OEHHA (2008) volledig beschermend zijn voor lijders aan isocyanatastma. Het is bekend dat reeds gesensibiliseerden al bij heel lage concentraties kunnen reageren bij hernieuwde blootstelling; voor arbeidssituaties is gerapporteerd dat dit al mogelijk is bij 0,1 ppb (0,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) of zelfs nog lager (OEHHA 2016a).

De referentiewaarden van US-EPA en OEHHA zijn gebaseerd op een studie door Diem et al. (1982) bij werknemers ($n=277$) in een nieuwe TDI-productiefabriek. Bij deze werknemers werden 9 metingen van het FEV1 uitgevoerd over een periode van 5 jaar. De NOAEL uit deze studie was 6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en de LOAEL 14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. De NOAEL werd omgerekend naar een continue dagelijkse expositie van 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ als vertrekpunt in de afleiding van de referentiewaarde. US-EPA (1995) paste een onzekerheidsfactor van 30 toe (10 voor verschillen in gevoeligheid bij de mens, 3 voor extrapolatie naar chronische blootstelling), OEHHA (2008) een factor van 100 (33 voor intraspecies variatie, 3 voor extrapolatie naar chronische blootstelling).

¹ Gezien de context van de restrictie wordt hier waarschijnlijk een DNEL voor werkers bedoeld.

In 2016 heeft OEHHA de beoordeling voor TDI herzien (OEHHA 2016a). Op de aangepaste NOAEL van $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ afkomstig uit de studie van Diem et al. (1982) werd een hogere intraspeciesfactor van 100 toegepast (in plaats van 33) dan in de eerdere afleiding (10 voor toxicokinetische verschillen, 10 voor toxicodynamische verschillen; deze factoren zijn gebaseerd op toxicogenomische data maar de onderbouwing van de toxicodynamische factor is beperkt), leidend tot een driemaal lagere referentiewaarde van $0,008 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Een verdere beoordeling is die door de ATSDR (2018). Deze instantie gebruikte een arbeidstoxicologische studie van Clark et al. (1998) bij werknemers ($n=780$) in de productie van flexibel PUR-schuim voor de afleiding van een referentiewaarde. In de blootgestelde groep werknemers ($n=644$) werd een geringe verhoging in het voorkomen van piepende ademhaling gevonden en waren er 57 gevallen van isocynaatastma. De gemiddelde blootstellingsconcentratie was $0,0012 \text{ ppm}$ (8-uursgemiddelde) en de studieduur $4,3$ jaar. De concentratie werd omgerekend naar $0,00029 \text{ ppm}$ op continue weekbasis. Uitgaand van deze laatste concentratie leidde ATSDR (2018) een referentiewaarde (chronische MRL, Minimal Risk Level) af van $0,0029 \text{ ppb}$ ($0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$). In de afleiding werd een assessment factor van 100 toegepast (10 voor het gebruik van een LOAEL, 10 voor intraspeciesvariatie in gevoeligheid).

Evaluatie

De beschikbare referentiewaarden voor TDI zijn $0,008$, $0,02$ en $0,07 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Gezien de inherente onzekerheid in de afleidingen dienen de verschillen tussen deze waarden als relatief gering beschouwd te worden. We stellen voor de middelste (mediane) waarde van $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ te handhaven (conform RIVM 2013). Zoals in de eerdere adviezen al aangeven is het onzeker of de afgeleide referentiewaarden volledig beschermend zijn voor individuen die al overgevoelig zijn voor diisocyanaten. Het is bekend dat reeds gesensibiliseerden al bij heel lage concentraties een reactie kunnen vertonen. Conform de eerdere beoordelingen concludeert OEHHA (2016a) dat hiervoor geen drempelconcentratie kan worden geïdentificeerd. OEHHA (2016a) schat in dat de omvang van deze groep in de totale bevolking in Californië beperkt is, nl. 12 tot 43 per miljoen. In het RIVM-advies uit 2013 werd vanwege de onzekerheid of de beschikbare chronische referentiewaarden ook beschermend zijn voor lijdende aan isocynaatastma geadviseerd een hoog percentiel van 99,9 van de berekende immisatieconcentraties te gebruiken in de toets voor de vergunningsverlening. In de uitgevoerde verspreidingsberekening bleek vervolgens dat de 99,9 percentielen boven de chronische referentiewaarden lagen. Deze overschrijdingen doen zich gedurende in totaal 9 uur per jaar voor volgens het berekeningsmodel (met berekende uurgemiddelden tot $3,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$). In lijn met ons advies uit 2016 adviseren wij voor beoordeling van de overschrijdingen van het 99,9 percentiel een aanvullende toets op basis van de 1-uursreferentie waarde van $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zoals afgeleid door OEHHA (2016a) (RIVM 2016).

Conclusie:

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$: $0,02 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$: $0,0002 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Deze waarden gelden voor de som van de TDI-isomeren.

Om boven vermelde redenen adviseert het RIVM om niet het jaargemiddelde maar het 99,9-percentiel van de berekende immisatieconcentraties te gebruiken in de toets op basis van de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$. Mochten de 99,9-percentielen hoger zijn dan de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ dan kan hiervoor een additionele toets worden uitgevoerd met een 1-uurswaarde van $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

3.2 4,4'-Methyleendifenyldiisocynaat (CAS nr. 101-68-8)

4,4'-Methyleendifenyldiisocynaat (4,4'-MDI, CAS 101-68-8) wordt gebruikt in de productie van hard polyurethaanschuim. Een belangrijke toepassing is vloerisolatie in woningen (EU RAR 2005). Op de markt is MDI verkrijgbaar als 'polymerisch MDI' (PMDI), een mengsel van ca. 50% MDI en 50% oligomeren van MDI (drie ringen ~26%, vier ringen ~13%, vijf ringen ~7%). De 4,4'-MDI is veruit de belangrijkste component maar waarschijnlijk zijn daarnaast geringe hoeveelheden van de 2,4'-MDI en 2,2'-MDI aanwezig (OEHHA 2016).

CAS-nummers:

- MDI (isomeren niet gespecificeerd): CAS 26447-40-5
- 4,4'-MDI: CAS 101-68-8
- 2,4'-MDI: CAS 5873-54-1
- 2,2'-MDI: CAS 2536-05-2
- PMDI: CAS 9016-87-9

Het mengsel en de individuele isomeren van MDI hebben volgens Annex VI van EU-Regulering (EC) No 1272/2008 (CLP Regulering) een geharmoniseerde classificatie Huidirritatie cat 2 (H315, C_≥5%), Oogirritatie cat. 2 (H319, C_≥5%), Huidsensibilisatie cat. 1 (H317), Acute toxiciteit cat 4 (H332), STOT SE 3 (respiratoire irritatie, H335, C_≥5%), Respiratoire sensibilisatie cat 1 (H334, C_≥0.1%), STOT RE 2* (H373) en Carcinogeniteit cat 2 (H351) (<https://echa.europa.eu/nl/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/111384>).

Voor wat betreft de carcinogeniteit heeft de IARC (1999b) 4,4'-MDI in groep 3 geplaatst (niet classificeerbaar) op basis van inadequaat bewijs in de mens, en beperkt bewijs in proefdieren (verhoging longtumoren in een chronische inhalatieproef in ratten). Genotoxiciteitstesten lieten tegenstrijdige resultaten zien, mogelijk verband houdend met het gebruik van een oplosmiddel waarmee MDI reageerde (MAK 1997; WHO 2000). De EU-RAR (2005) concludeert uit de beschikbare in vitro en in vivo data dat deze geen overtuigend bewijs geven voor mutagene en genotoxische activiteit door MDI.

Het REACH registratiedossier voor 4,4'-MDI geeft geen chronische DNEL voor systemische effecten voor de algemene bevolking ("no hazard identified"). Voor lokale effecten (respiratoire irritatie) wordt een DNEL van 25 µg/m³ gepresenteerd (afleiding niet opgegeven). In de registratiedossiers van 2,4'-MDI en 2,2'-MDI wordt voor de stofeigenschappen verwezen naar de informatie over 4,4'-MDI.

Zoals al opgemerkt in paragraaf 3.1 heeft binnen REACH RAC/SEAC in 2017 een opinie uitgebracht in het kader van restrictievoorstel voor diisocyanaten (RAC/SEAC 2017). RAC/SEAC concluderen dat voor de diisocyanaten geen DNEL² afleidbaar is vanwege onvoldoende dosisresponsinformatie over het kritische effect van respiratoire sensibilisatie (humane data onvoldoende, voor wat betreft proefdierdata ontbreekt een gevalideerd model voor respiratoire sensibilisatie en is er onzekerheid over de extrapolatie van proefdier naar mens) (RAC/SEAC 2017).

De 4,4'-, 2,4'- en de 2,2'-isomeren van MDI en het niet gespecificeerde mengsel van MDI-isomeren staan op de RIVM-lijst van potentiële ZZS stoffen (reden: stof staat op PACT-lijst van REACH en er zijn vanuit Corap zorgen over mogelijke CMR- en PBT/vPvB-eigenschappen en zorgen over sensibiliserende eigenschappen) (<https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2018-09/Potentiele-ZZS-lijst-augustus-2018-V1.0-beveiligd.pdf>)

² Hier wordt waarschijnlijk een DNEL voor werkers bedoeld.

Het RIVM heeft MDI in 1988 beoordeeld. Destijds werd op basis van de data voor TDI voor MDI voor de algemene bevolking een 24-uurswaarde van $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ voorgesteld in combinatie met 1-uurswaarde van $12 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (RIVM 1988). Deze waarden zijn verouderd. Recentere beoordelingen zijn uitgevoerd door US-EPA (1998), WHO (2000), EU-RAR (2005), OEHHA (2016b) en ATSDR (2018).

De beschikbare arbeidstoxicologische studies voor MDI zijn beperkter dan die voor TDI. Deze studies zijn niet bruikbaar voor het afleiden van referentiewaarden (US-EPA 1998, WHO 2000, EU-RAR 2005, OEHHA 2016b, ATSDR 2018). In plaats daarvan baseerden deze instanties zich op resultaten van twee chronische inhalatiestudies in ratten waarin effecten op de luchtwegen werden waargenomen, nl. peribronchiale en interstitiële fibrose, hyperplasie in bronchiën en alveoli, hyperplasie en celdegeneratie in neusepitheel. Voor deze effecten leidden US-EPA (1998), WHO (2000), OEHHA (2016b) en ATSDR (2018) BMCL₁₀ dan wel BMDL₀₅-waarden af van 0,0256 tot 0,48 mg/m³. Na correctie en toepassing van assessmentfactoren resulteerden referentiewaarden van 0,06 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (US-EPA, WHO), 0,008 (OEHHA) en 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ATSDR). Voor deze referentiewaarden geldt dat het onzeker is of ze beschermend zijn voor personen die al gesensibiliseerd zijn voor diisocyanaten. Deze groep van personen is waarschijnlijk beperkt van omvang; voor de totale bevolking in Californië schat OEHHA (2016b) deze groep op 12 tot 43 per miljoen.

Evaluatie

De voor MDI beschikbare referentiewaarden zijn afgeleid op basis van proefdierstudies waarin zich lokale effecten in de luchtwegen voordeden na inhalatoire blootstelling. De relevantie van deze effecten voor het ontstaan van diisocyanaatastma bij de mens is onduidelijk. De referentiewaarden voor TDI zijn gebaseerd op humane data over luchtwegeffecten die deel uitmaken van de symptomen van respiratoire sensibilisatie en hebben daarmee in principe een relevantere onderbouwing voor wat betreft het kritische effect in de mens. Het is aannemelijk dat de inductie van respiratoire sensibilisatie door MDI en TDI eenzelfde ontstaansmechanisme hebben. Daarom wordt gekozen voor read-across vanuit TDI. De relatieve potentie van beide stoffen op diisocyanaatbasis wordt als gelijk geschat. Gericht onderzoek hiernaar is beperkt; de enige gevonden studie is een proef in muizen met dermale toediening waarin de beide stoffen een gelijke respons hadden in een aantal parameters voor respiratoire sensibilisatie (Pollaris et al. 2016). Omgerekend naar MDI komt de geselecteerde $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ van 0,02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor TDI overeen met 0,03 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor MDI. We stellen voor deze waarde als $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor MDI te gebruiken.

Voor MDI is er net als bij TDI onzekerheid of de afgeleide $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ beschermend is voor lijders aan isocyanaatastma. Deze groep kan al bij heel lage concentraties reageren bij hernieuwde blootstelling. OEHHA (2016b) vermeldt een geval waarbij een overgevoelige persoon al bij 0,05 ppb (0,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) reageerde (laagste gerapporteerde effectconcentratie). Conform het eerdere RIVM-advies over TDI wordt vanwege deze onzekerheid geadviseerd om voor MDI een hoog percentiel van 99,9 van de berekende immissieconcentraties te gebruiken in de toets voor de vergunningsverlening. Voor verdere toetsing van eventuele overschrijdingen van de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ voor MDI op basis van de 99,9 percentielen kan net als voor TDI een aanvullende toets op basis van een 1-uursreferentiewaarde worden uitgevoerd. Read across op basis van 1-uurswaarde van 2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor TDI, leidt tot 1-uurswaarde van 3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ voor MDI.

Conclusie:

$i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$: 0,03 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
 $i\text{-VR}_{\text{lucht}}$: 0,0003 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Deze waarden gelden voor de som van de MDI-isomeren.

Om boven vermelde redenen adviseert het RIVM om niet het jaargemiddelde maar het 99,9-percentiel van de berekende immisatieconcentraties te gebruiken in de toets op basis van de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$. Mochten de 99,9-percentielen hoger zijn dan de $i\text{-MTR}_{\text{lucht}}$ dan kan hiervoor een additionele toets worden uitgevoerd met een 1-uurswaarde van $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

4 Literatuur

- ATSDR (2018) Toxicological Profile for Toluene Diisocyanate and Methylenediphenyl Diisocyanate – June 2018
<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=1453&tid=245> (Geraadpleegd op 03-10-2018)
- De Poorter, LRM, Van Herwijnen R, Janssen PJCM, Smit CE. 2015. Handleiding voor de afleiding van indicatieve milieurisicogrenzen. Bilthoven, Nederland: RIVM. Rapport 2015-0057.
- EU-RAR (2005) European Union Risk Assessment Report – Methylenediphenyl diisocyanate (MDI). European Chemicals Bureau Existing Substances. 3rd Priority List Volume: 59. EUR 22104 EN.
- IARC (1999a) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans- Volume 71 (1999): Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono71-37.pdf> (Geraadpleegd op 03-10-2018).
- IARC (1999b) 4,4'-Methylenediphenyl diisocyanate and polymeric 4,4'-Methylenediphenyl diisocyanate - IARC Monographs volume 71: Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono71-47.pdf> (geraadpleegd op 03-10-2018)
- MAK (1997) 4,4'-Methylene diphenyl isocyanate (MDI) and polymeric MDI" (PMDI) [MAK Value Documentation, 1997]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb10168stae0008> (Geraadpleegd op 03-10-2018)
- MAK (2003) Toluene diisocyanate [MAK Value Documentation, 2003]. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/3527600418.mb58484isme0020> (Geraadpleegd op 03-10-2018)
- OEHHA (2008) Toluene diisocyanate Derivation of RELs – 2008. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/cnrn/tdirels042310.pdf> (Geraadpleegd op 03-10-2018)
- OEHHA (2016a) Toluene Diisocyanate Reference Exposure Levels - Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels. Appendix D1 Final March 2016 <https://oehha.ca.gov/media/downloads/air/report-hot-spots/finaltdirelmarch2016.pdf> (Geraadpleegd op 03-10-2018)
- OEHHA (2016b) Methylene Diphenyl Diisocyanate (Monomer and Polymeric Forms) Reference Exposure Levels Technical Support Document for the Derivation of Noncancer Reference Exposure Levels - Appendix D1 Final March 2016. <https://oehha.ca.gov/media/downloads/air/report-hot-spots/finalmdirelmarch2016.pdf> (Geraadpleegd op 03-10-2018)
- Pollaris L, F Devos, V De Vooght, S Seys, B Nemer, PHM Hoet, JAJ Vanoirbeek (2016) Toluene diisocyanate and methylene diphenyl diisocyanate: asthmatic response and cross-reactivity in a mouse model. *Archives of Toxicology* **90**:1709–1717.
- RAC/SEAC (2017) Committee for Risk Assessment (RAC) Committee for Socio-economic Analysis (SEAC) Opinion on an Annex XV dossier proposing restrictions – DIISOCYANATES ECHA/RAC/RES-O-0000001412-86-174/F. Adopted 5 December 2017 <https://echa.europa.eu/documents/10162/ddc6108d-a33e-3087-6a6a-8754783c2aa8>

RIVM-VSP advies 14654A00

- RIVM (1988) 4,4'-methyleen-difenyl-diisocyaanat. RIVM samenvatting en evaluatie humane toxicologie. Adviescentrum Toxicologie d.d. 15-11-1988.
- RIVM (2013) Advies over emissie van toluendiisocyaanat (TDI) rond een matrassenfabriek te Hillegom. RIVM ad hoc advies aan Omgevingsdienst West-Holland en GGD Hollands Midden d.d. 12-09-2013. PORS 13845
- RIVM (2016) Aanvullend advies emissie toluendiisocyaanat (TDI) rond een matrassenfabriek te Hillegom. RIVM ad hoc advies aan Omgevingsdienst West-Holland en GGD Hollands Midden d.d. 29-08-2016. PORS 13845.
- US-EPA (1998) Toxicological review of methylene diphenyl diisocyanate (MDI) (CAS No. 101-68-8 and 9016-87-9).
https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0529tr.pdf
(Geraadpleegd op 03-10-2018)
- WHO (2000) Concise International Chemical Assessment Document 27 - DIPHENYLMETHANE DIISOCYANATE (MDI).
<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad27.pdf?ua=1> (Geraadpleegd op 03-10-2018)