

Dansk resumé

Gummiacceleratorer er kemikalier, der bruges i produktionen af gummiprodukter som f.eks. gummihandsker. Brug af gummiacceleratorer under fremstilling af gummi øger produktionshastigheden og dets elasticitet og styrke. Problemet ved gummiacceleratorer er, at de kan forårsage kontaktallergi og dermed allergisk kontakteksem. Kontaktallergi diagnosticeres ved en lappetest. På Gentofte Hospital testes alle henviste patienter med den europæiske basisserie, der består af gummiacceleratorerne thiuram mix, mercapto mix og mercaptobenzothiazole. Patienter, som mistænkes for at have kontaktallergi over for gummiacceleratorer, testes derudover med en udvidet gummiserie, der indeholder mange forskellige gummiacceleratorer, blandt andet de thiuramer der indgår i thiuram mix og en række dithiocarbamater. Kontaktallergi over for gummiacceleratorer er en af de hyppigste årsager til anerkendt arbejdsbetinget allergisk kontakteksem i Danmark og 87% af disse tilfælde er forårsaget af handsker.

Tidligere indeholdt gummihandsker primært thiuramer som tetraethylthiuram disulfide (TETD). I dag menes gummihandsker hovedsageligt at indeholde dithiocarbamater som zinc diethyldithiocarbamate (ZDEC), men på trods af dette reagerer flest patienter fortsat på TETD ved lappetest. Der er brug for mere viden om epidemiologien bag kontaktallergi over for gummiacceleratorer og indholdet af gummiacceleratorer i handsker.

TETD og ZDEC er strukturelt meget ens, og dithiocarbamater og thiuramer udgør et redox-par. En del patienter reagerer både på ZDEC og TETD. Dette skyldes muligvis krydsreaktivitet mellem ZDEC og TETD, deres forbindelse som et redox-par eller at patienter bliver eksponeret for både ZDEC og TETD.

Der er brug for mere viden om kontaktallergi og allergisk kontakteksem over for gummiacceleratorer i gummihandsker for at forbedre forebyggelsen af sygdommen. Formålet med denne afhandling er at skabe viden om epidemiologi, eksponeringer, allergendoser og krydsreaktivitet, der kan bruges til dette.

Ovenstående blev undersøgt gennem fire studier:

- Studie I var et retrospektivt observationelt studie, hvor vi undersøgte tendenser i kontaktallergi over for gummiacceleratorer blandt lappetestede eksempatienter på Gentofte Hospital i perioden fra 1990 til 2019. I studiet fandt vi, at den samlede prævalens af kontaktallergi over for mindst en af gummiacceleratorerne fra den europæiske basisserie er 2.7%. Kontaktallergi overfor mindst en af gummiacceleratorerne

fra den europæiske basisserie var faldende fra 1990 til 2001, men har været stabil fra 2002 til 2019. Vi fandt, at den hyppigste eksponering er handsker. Det er oftest sundhedspersonale, folk i fødevarebranchen og rengøringspersonale, der bliver ramt af kontaktallergi overfor gummiacceleratorer. Blandt de enkelte gummiacceleratorer fra den udvidede gummiserie er kontaktallergi over for TETD hyppigst (3.5%), hvorimod prævalensen af kontaktallergi over for TETDs korresponderende dithiocarbamate, ZDEC, er 0.6%. Vi fandt, at nogle patienter reagerer samtidigt på TETD og ZDEC. Patienter, der reagerer på ZDEC, reagerer langt hyppigere på TETD (93.8%) end omvendt (18.1%).

- I studie II lavede vi en markedsundersøgelse i København for at undersøge, hvilke gummiacceleratorer der findes i gummihandsker. Vi analyserede 48 engangsgummihandsker og tre gummihandsker til flergangsbrug. Vi fandt, at 90% af engangsgummihandskerne indeholdt gummiacceleratorer, og at de to hyppigste gummiacceleratorer var zinc dibutylidithiocarbamate (ZDBC) og ZDEC. Disse to gummiacceleratorer blev fundet i hhv. 81% og 71% af engangsgummihandskerne i mængderne 0.18-1.96 mg/g og 0.032-2.78 mg/g. En af gummihandskerne til flergangsbrug indeholdt ZDEC. Der blev ikke fundet thiuramer i handskerne. Én handske, der var mærket som acceleratorfri, indeholdt ZDBC. I alt havde 10 af handskepakkerne angivet, at gummihandskerne indeholdt gummiacceleratorer.
- I studie III undersøgte vi, om der er krydsreaktivitet mellem TETD og ZDEC ved brug af mussemodeller for allergisk kontakteksem. Vi observerede krydsreaktivitet mellem TETD og ZDEC.
- I studie IV udviklede vi en modificeret Repeated Open Application Test (ROAT), der simulerede brugen af handsker. Derudover undersøgte vi hvilke mængder af TETD, der udløser allergisk kontakteksem ved lappetest og i den modificerede ROAT. Den mængde af TETD, der udløser allergisk kontakteksem i 10% af patienter (ED_{10}), estimerede vi til at være $0.75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ved lappetest. Alle patienter reagerede på den laveste dosis af TETD på $4.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ i den modificerede ROAT.

Konklusion

Prævalensen af kontaktallergi over for gummiacceleratorer er høj og har ligget stabilt siden 2002. Der er brug for bedre præventive foranstaltninger, og denne afhandling har skabt viden,

der kan bruges til dette. Fremtidige præventive foranstaltninger skal have fokus på gummihandsker og højrisikoerhverv som f.eks. sundspersonale. Gummihandsker skal have markeret indholdet af gummiacceleratorer på pakken, og handsker, som ikke er acceleratorfri, skal ikke fejlagtigt angives som acceleratorfri. Flest patienter reagerer på thiuramer som TETD ved lappetest, dog indeholder gummihandsker hovedsageligt dithiocarbamater som ZDEC og ZDBC. Der blev observeret krydsreaktivitet mellem TETD og ZDEC, hvilket hjælper med at forklare dette. Krydsreaktivitet hjælper også med at forklare, hvorfor en del patienter reagerer samtidigt på ZDEC og TETD. Patienter med kontaktallergi over for thiuramer (TETD) skal undgå eksponering til dithiocarbamater (ZDEC) og omvendt.

Vi foreslår, at den estimerede ED₁₀ for TETD kan bruges i fremtidige diskussioner om grænseværdier for ZDEC og TETD i gummihandsker.