



Miljøministeriet
Miljøstyrelsen

Kortlægning og sundhedsmæssig vurdering af thiourea-forbindelser i chloroprengummi

Kortlægning af kemiske stoffer i
forbrugerprodukter nr. 118, 2012

Titel:

Kortlægning og sundhedsmæssig vurdering af thiourea-forbindelser i chloroprengummi

Redaktion:

Carsten Lassen, Sonja Hagen Mikkelsen og Ulla Kristine Brandt
COWI A/S

Udgiver:

Miljøstyrelsen
Strandgade 29
1401 København K
www.mst.dk

Foto:**Illustration:****År:**

2012

Kort:**ISBN nr.**

978-87-92903-22-8

Ansvarsfraskrivelse:

Miljøstyrelsen vil, når lejligheden gives, offentliggøre rapporter og indlæg vedrørende forsknings- og udviklingsprojekter inden for miljøsektoren, finansieret af Miljøstyrelsens undersøgelsesbevilling. Det skal bemærkes, at en sådan offentliggørelse ikke nødvendigvis betyder, at det pågældende indlæg giver udtryk for Miljøstyrelsens synspunkter. Offentliggørelsen betyder imidlertid, at Miljøstyrelsen finder, at indholdet udgør et væsentligt indlæg i debatten omkring den danske miljøpolitik.

Må citeres med kildeangivelse.

Indhold

FORORD	5
SAMMENFATNING	7
ENGLISH SUMMARY	11
1 INTRODUKTION	15
1.1 BAGGRUND	15
1.2 FORMÅL	16
1.3 OMFATTEDE STOFFER	16
2 KORTLÆGNING AF FORBRUGERPRODUKTER AF CHLOROPRENGUMMI PÅ MARKEDET	21
2.1 BRUG AF THIOUREA-FORBINDELSER I CHLOROPRENGUMMI	21
2.2 FORBRUGERPRODUKTER INDEHOLDENDE CHLOROPRENGUMMI	25
2.3 MULIG EKSPONERING FOR THIOUREA-FORBINDELSER I CHLOROPRENGUMMI	28
2.4 MARKEDSVOLUMEN	30
2.5 ALTERNATIVER TIL THIOUREA-FORBINDELSER I CHLOROPRENGUMMI	30
2.6 UDVÆLGELSE AF PRODUKTER	31
3 EKSPONERINGSSCENARIER	33
3.1 KONTAKTALLERGI	34
3.2 ANDRE EFFEKTER	35
4 LABORATORIEANALYSER	37
4.1 METODEBESKRIVELSE FOR INDHOLDSANALYSER	37
4.1.1 <i>Analyserede thiourea-forbindelser</i>	37
4.1.2 <i>Analysemetode til kvantitative analyser</i>	37
4.1.3 <i>Validering af den kvantitative analysemetode</i>	38
4.2 METODEBESKRIVELSE FOR MIGRATIONSANALYSER	39
4.2.1 <i>Ekstraktionstid</i>	40
4.2.2 <i>Kontaktmedie til migrationsanalyser</i>	40
4.2.3 <i>Analysemetode til migrationsanalyser</i>	40
4.2.4 <i>Validering af metode til migrationsanalyser</i>	41
4.3 RESULTATER AF INDHOLDSANALYSER	41
4.4 RESULTATER AF MIGRATIONSANALYSER	43
5 SUNDHEDSMÆSSIG VURDERING	45
5.1 KONTAKTALLERGI - MEKANISMER OG TERMINOLOGI	45
5.2 SAMMENFATNING AF DEN EKSISTERENDE VIDEN OM KONTAKTALLERGI FORBUNDET MED EKSPONERING FOR THIOUREA-FORBINDELSER	48
5.3 ANDRE KRITISKE EFFEKTER AF THIOUREA-FORBINDELSER, RELEVANTE FOR RISIKOVURDERINGEN	54
5.4 SUNDHEDSMÆSSIG RISIKOVURDERING	57
5.4.1 <i>Kontaktallergi</i>	57
5.4.2 <i>Andre effekter</i>	58
5.5 KONKLUSION	58

6	REFERENCER	61
	BILAG 1 RESULTATER AF ANALYSER	65

Forord

Dette projekt, "Kortlægning og sundhedsmæssig vurdering af thiourea-forbindelser i chloroprengummi", er udført af COWI A/S for Miljøstyrelsen i perioden juni 2011 til januar 2012.

Baggrunden for igangsættelsen af projektet er, at kontaktallergi over for gummiprodukter forekommer relativt hyppigt. Thiourea-forbindelser er blandt de kemikalier, der anvendes ved produktion af chloroprengummi og andre typer syntetisk gummi, og en række undersøgelser har vist, at thiourea-forbindelser kan være vigtige kontaktallergener. Med undersøgelsen har Miljøstyrelsen ønsket at etablere et overblik over forekomsten af thiourea-forbindelser i produkter af chloroprengummi og de mulige sundhedsmæssige konsekvenser af eksponering for thiourea-forbindelser afgivet fra produkterne.

Projektet er blevet fulgt af en styregruppe bestående af Louise Fredsbo Karlsson og Annette Orloff, Miljøstyrelsen samt Carsten Lassen og Sonja Hagen Mikkelsen, COWI.

Projektet er gennemført af en projektgruppe bestående af Carsten Lassen (projektleder), Sonja Hagen Mikkelsen og Ulla Kristine Brandt, COWI A/S. Analyser af thiourea-forbindelser i produkter af chloroprengummi og migration af forbindelserne fra produkterne er udført af Teknologisk Institut med Eva Jacobsen som kontaktperson.

Sammenfatning

COWI har for Miljøstyrelsen lavet en undersøgelse af thiourea-forbindelser i produkter af chloroprengummi. I undersøgelsen er indgået analyser af thiourea samt 6 thiourea-forbindelser, som i følge litteraturen anvendes som accelerators ved fremstilling af chloroprengummi, og som samtidig vides at kunne give kontaktallergi. De 6 thiourea-forbindelser benævnes med forkortelserne ETU, DETU, DBTU, DMTU, DPTU og EBTU. DETU blev i undersøgelsen påvist i 10 af de 14 undersøgte produkter i koncentrationer på 33 til 720 mg/kg. DBTU blev påvist i ét af disse 10 produkter i en koncentration på 60 mg/kg. De øvrige stoffer blev ikke påvist. Migration af DETU fra 5 undersøgte produkter varierede fra 1,1 til 2,0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$. Koncentrationen af DETU i 10 af de 14 produkter var på samme niveau som koncentrationen i produkter, der er påvist at kunne resultere i kontakteksem, og det må forventes, at alle produkterne med DETU vil kunne medføre udløsning af en allergisk reaktion hos sensibiliserede personer. På basis af den eksisterende viden har det ikke været muligt at fastsætte, ved hvilke eksponeringsniveauer sensibiliseringen kan finde sted.

Formål

Formålet med undersøgelsen er at etablere et overblik over forbrugerprodukter med chloroprengummi som markedsføres i Danmark, at måle indhold og migration af thiourea-forbindelser fra udvalgte produkter af chloroprengummi, og at vurdere den mulige sundhedseffekt af eksponeringen til thiourea-forbindelser afgivet fra produkterne.

Anvendelse af produkter chloroprengummi

Chloroprengummi, også kaldet "neopren", er en syntetisk gummi, der bruges til både tekniske produkter og forbrugerprodukter. Til forbrugerprodukter anvendes der typisk chloroprengummi med en cellestruktur, der gør materialet varmeisolerende, og denne undersøgelse tyder på, at der til forbrugerprodukter bruges relativt få forskellige typer af chloroprengummi. Der markedsføres en lang række forbrugerprodukter lavet af chloroprengummi i Danmark. De største anvendelsesområder er produkter til vandsport og andre fritidsaktiviteter såsom våddragter, badebukser, hætter, handsker og sokker samt waders og støvler. Chloroprengummi anvendes desuden til mange typer af bandager og støttebind, og mange typer af fritidssandaler har foring af chloroprengummi. Ved brug af disse typer produkter vil der kunne være længerevarende kontakt mellem huden og chloroprengummi. Chloroprengummi anvendes også til en lang række produkter, hvor der typisk kun er kortvarig hudkontakt med materialet, såsom tasker og etuier til forskellige formål, forklæder, bolde, te-hætter og opbevaringsposer. Der synes at have været en stigning i anvendelse af chloroprengummi til disse produkter. Der forhandles dog en del jakker og handsker, hvor betegnelsen "neopren" bruges i markedsføringen, men som faktisk er lavet af chloroprengummilignende tekstiler. Der blev til undersøgelsen hovedsageligt udvalgt produkter hvor der under brug er længerevarende hudkontakt.

Thiourea-forbindelser i chloroprengummi

I følge litteraturen anvendes der en række thiourea-forbindelser som accelerators ved produktion af chloroprengummi. Seks af disse er beskrevet at kunne give anledning til allergiske reaktioner. Det drejer sig om ethyl thiourea (ETU)

diethyl thiourea (DETU), dibutyl thiourea (DBTU), dimethyl thiourea DMTU, diphenyl thiourea (DPTU) og ethylbutyl thiourea (EBTU). Forbindelserne anvendes enten alene eller i kombination. I følge de tilgængelige oplysninger skulle ETU være den mest almindelige thiourea-forbindelse anvendt til produktion af chloroprengummi i Europa. Acceleratorerne udgør typisk 0,2-1% af de samlede råvarer (svarende til 2.000-10.000 mg/kg). I forbindelse med vulkaniseringen af chloroprengummi sker der til en vis grad en oxidation af acceleratorerne, som derfor er til stede i de færdige materialer i væsentligt lavere koncentrationer.

I undersøgelsen blev der fundet DETU i 10 af 14 undersøgte produkter i koncentrationer på 33 til 720 mg/kg (se tabel 1). DBTU blev påvist i ét af produkterne i en koncentration på 60 mg/kg. Overraskende blev der ikke fundet ETU i nogen af materialerne. Det kan enten skyldes, at ETU ikke har været anvendt som accelerator i de undersøgte produkter, eller at ETU i forbindelse med polymeriseringen af chloroprengummi omdannes til stoffer der ikke er analyseret for, så stoffet i det færdige materiale er til stede i koncentrationer under detektionsgrænsen. I 4 af produkterne kunne ingen af thiourea-forbindelserne påvises i koncentrationer over detektionsgrænsen. Der er ingen oplysninger om, hvilke accelerators der kan være anvendt i disse produkter.

TABEL 1
INDHOLDSANALYSER FOR DE TO THIOUREA-FORBINDELSER, SOM BLEV PÅVIST I PRODUKTERNE SAMT MIGRATIONS-RATER FOR DETU.

Type af produkt	Indhold mg/kg		Migrationsrate µg/cm ² /time
	DETU	DBTU	DETU
Lang våddragt til børn	610	< d.g.	1,8
Kort våddragt til børn	350	< d.g.	0,9
Chloroprengummi t-shirt til børn	< d.g.	< d.g.	-
Chloroprengummisokker til børn	33	< d.g.	-
Badesko til børn	720	< d.g.	1,7
Klip-klap sandaler med chloroprengummiret til voksne	< d.g.	< d.g.	-
Sportssandal med chloroprengummiforinger til voksne	< d.g.	< d.g.	-
Håndledsstøttebind	670	60	1,1
Albuestøttebind	140	< d.g.	-
Håndledsstøttebind	150	< d.g.	-
Lårstøttebind	480	< d.g.	0,9
Kajakhandsker	47	< d.g.	-
Chloroprengummisleeve til I-PAD (taske)	< d.g.	< d.g.	-
Hætte til kajak	140	< d.g.	-
Detektionsgrænse, mg/kg	6	9	-

Afgivelse af thiourea-forbindelser fra produkter af chloroprengummi

En række af produkterne af chloroprengummi er ved brug i direkte kontakt med huden, og brugeren vil være direkte eksponeret for stoffer, som frigives fra produkterne. Eksponeringstiden er som realistisk "worst case" antaget at være omkring 6 timer per dag for produkter brugt til vandsport (f.eks. våddragter og badesko), mens den antages at være 8 timer per dag for støttebind.

Migrationen af DETU fra 5 produkter til kunstigt sved blev bestemt med migrationsforsøg, hvor migrationstiden på basis af realistiske "worst case" - scenarier blev fastsat til henholdsvis 6 og 8 timer. Migrationsraten for de 5 undersøgte produkter varierede fra 0,9 til 1,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$. Den samlede migration fra produkterne per dag kunne estimeres at ligge i intervallet 5,6 til 10,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Resultaterne viser, at indhold og migrationsrater er næsten ens for produkter brugt til vandsport og støttebind, hvilket understøtter antagelsen om, at det stort set er de samme materialer, der bruges til de forskellige forbrugerprodukter.

Sundhedsmæssige effekter af thiourea-forbindelser

En række undersøgelser har vist, at thiourea-forbindelser i chloroprengummi kan udløse kontaktallergi hos brugerne af produkter af chloroprengummi. Produkttyper, som er påvist at kunne udløse kontakteksem, omfatter handsker, knæbind/støtter, waders, våddragter, håndledsstøtter til tastaturer og remme. For alle disse produkttyper gælder, at huden er i langvarig kontakt med chloroprengummiet. Der er ingen data for det samlede antal af personer med allergiske reaktioner over for chloroprengummi, men undersøgelser fra flere lande af patienter med allergiske reaktioner har vist at omkring 1% af patienterne reagerer på thiourea-forbindelserne ved en lappetest.

En enkelt af thiourea-forbindelserne, ETU, er desuden klassificeret reproduktionsskadelig og farlig ved indtagelse og er på EU's liste over hormonforstyrrende stoffer, men dette stof er ikke påvist i nogen af prøverne. Thiourea er bl.a. mistænkt for at fremkalde kræft og mistænkes for at skade det ufødte barn, men dette stof er heller ikke påvist i prøverne.

Sundhedsmæssig risikovurdering

Indholdet af DETU i de undersøgte produkter er op til 720 mg/kg i badesko til børn, som var det produkt med størst indhold af DETU. Til sammenligning var indholdet af DETU i sko, der er vist at medføre en allergisk reaktion på 192-251 mg/kg, hvilket er lavere end koncentrationen fundet i flere af de undersøgte produkter. I en anden undersøgelse sås allergisk reaktion ved et indhold af DETU på 76-77 mg/kg i arbejdshandsker. Koncentrationen af DETU fundet i 10 af 14 produkter (33-720 mg/kg) er således på samme niveau som koncentrationen i produkter, der er påvist at kunne resultere i kontakteksem hos sensibiliserede personer, og det må forventes, at alle produkterne med DETU vil kunne medføre udløsning af en allergisk reaktion. Dette understøttes af beregninger, der viser, at koncentrationen af DETU i sveden mellem hud og våddragt i løbet af en eksponeringsperiode på 6 timer kan komme op på en koncentration, som er i samme størrelsesorden som de niveauer, der benyttes i lappetest.

ETU er reproduktionstoksisk og klassificeret som sådan i kategori 1B. ETU er ikke påvist i de undersøgte prøver, men vides i et vist omfang at blive anvendt til produktion af forbrugerprodukter af chloroprengummi.

English Summary

COWI has carried out a study of thiourea compounds in chloroprene rubber products for the Danish Environmental Protection Agency. The study has included analyses of thiourea and six thiourea compounds which, according to the literature, are used as accelerators in the production of chloroprene rubber, and which are also known to cause contact dermatitis. The six thiourea compounds are designated by their acronyms ETU, DETU, DBTU, DMTU, DPTU and EBTU. DETU was present in concentrations of 33 to 720 mg/kg in 10 of the 14 examined products, whereas DBTU was detected in only one of these 10 products in a concentration of 60 mg/kg. The other compounds were not detected. Migration of DETU from five products examined ranged from 1.1 to 2.0 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. The concentrations of DETU in 10 of the 14 products were of the same magnitude as the concentration in products that are demonstrated to cause the development of contact dermatitis in sensitized individuals and it is expected that all products containing DETU could trigger allergic reactions. It is not possible on the basis of the existing knowledge to determine at which exposure levels the sensitization may occur.

Purpose

The study aims to establish an overview of consumer products containing chloroprene rubber marketed in Denmark, to measure the content of the substances in the products, to measure the migration of thiourea compounds from selected chloroprene rubber products, and to assess the possible health effects of exposure to thiourea compounds released from the products.

Application of chloroprene rubber products

Chloroprene rubber, which is also known as “neoprene”, is a synthetic rubber that is used for both technical and consumer products. Typically, chloroprene rubber with a cell structure that makes the material heat-insulating is used in consumer products, and this study indicates that relatively few different types of chloroprene rubber are used for consumer products. A wide range of consumer products made of chloroprene rubber are marketed in Denmark. The main application areas are water sports products and other leisure activity products such as wetsuits, trunks, hoods, gloves and socks, and waders and boots. Chloroprene rubber is also used for many types of bandages and corsets, and as lining in many types of leisure sandals. The use of these types of products causes the skin to be in prolonged contact with the chloroprene rubber. Chloroprene rubber is also used in a variety of products typically in short-term contact with the skin, such as bags and pouches for various purposes, aprons, balls, tea caps and storage bags. The use of chloroprene rubber for these purposes appears to be increasing. Some jackets and gloves which claim to contain "neoprene" turn out to actually contain chloroprene rubber-like textiles.

Thiourea compounds in chloroprene rubber

According to the literature, a number of thiourea compounds are used as accelerators in the manufacturing of chloroprene rubber products. Six of these have been identified as potentially giving rise to allergic reactions. It concerns ethyl thiourea (ETU), diethyl thiourea (DETU), dibutyl thiourea (DBTU), dimethyl thiourea (DMTU), diphenyl thiourea (DPTU) and ethylbutyl thiourea (EBTU). The compounds are used either alone or in combination. Ac-

According to the available information, ETU is the most common thiourea compound used for the production of chloroprene rubber in Europe. The accelerators typically account for 0.2-1% of the total raw materials in a chloroprene rubber compound (corresponding to 2,000-10,000 mg/kg). Through the vulcanisation of the chloroprene rubber, the accelerators are oxidized to a certain degree, and consequently they are present in the finished materials in significantly lower concentrations.

The study found DETU in 10 of 14 examined products in concentrations of 33 to 720 mg/kg (see Table 1). DBTU was demonstrated to be present in one of the products in a concentration of 60 mg/kg. Surprisingly, ETU was not found in any of the materials. There are two possible explanations: either ETU was not used as a catalyst in any of the studied products, or ETU may degrade through the polymerization of the chloroprene rubber so that it is present in the finished material in concentrations below the detection limit. In four of the products, none of the thiourea compounds were present at concentrations above the detection limit. No information on the catalysts used in these products has been available.

TABLE 1
ANALYSIS RESULT FOR THE TWO THIOUREA COMPOUNDS DETECTED IN THE PRODUCTS AND MIGRATION RATES FOR DETU.

Type of product	Concentration mg/kg		Migration rate µg/cm ² /h
	DETU	DBTU	DETU
Long wetsuit for kids	610	< d.l.	1.8
Short wetsuit for kids	350	< d.l.	0.9
Chloroprene rubber T-shirt for kids	< d.l.	< d.l.	-
Chloroprene rubber socks shirt for kids	33	< d.l.	-
Bathing shoes for kids	720	< d.l.	1.7
Flip-flop sandals with chloroprene rubber strap for adults	< d.l.	< d.l.	-
Sport Sandal with chloroprene rubber linings for adults	< d.l.	< d.l.	-
Wrist brace	670	60.	1.1
Elbow support	140	< d.l.	-
Wrist brace	150	< d.l.	-
Thigh support	480	< d.l.	0.9
Kayaking gloves	47	< d.l.	-
Chloroprene rubber sleeve for I-PAD	< d.l.	< d.l.	-
Kayaking hood	140	< d.l.	-
Detection limit, mg/kg	6	9	-

d.l. - Detection limit

Releases of thiourea compounds from products of chloroprene rubber

A number of the chloroprene rubber products are in prolonged direct contact with the skin during use, and the user will be exposed to substances released from the products. The exposure time is assumed to be about 6 hours per day in the realistic "worst case" scenario for products used for water sports (such as wetsuits and slippers), whereas it is assumed to be 8 hours per day for corsets and supports. The migration of DETU from five tested products to arti-

ficial sweat was determined by migration experiments in which the migration time, based on the realistic "worst case" scenarios, was fixed at 6 and 8 hours. The migration rate for the five tested products varied from 0.9 to 1.8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$. The total migration from the products per day is estimated to be in the range of 5.6 to 10.6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. The results show that the content and migration rates were similar among products used for water sports and supports. This supports the assumption that virtually the same materials are used for the various consumer products.

Health effects of thiourea compounds

A number of studies have shown that thiourea compounds in chloroprene rubber can trigger contact dermatitis in users of chloroprene rubber products. Product types that have been shown to cause contact dermatitis include chloroprene rubber, knee braces/supports, waders, wetsuits, keyboard wrist supports and belts. For all of these product types, the skin is in prolonged contact with the chloroprene rubber. No data are available on the total number of individuals with allergic reactions to chloroprene rubber, but investigations in a number of countries of patients with allergic reactions demonstrates that approximately 1% of the patients react to the thiourea compounds in patch tests.

One of thiourea compounds, ETU, is classified as teratogenic and harmful if swallowed, and is included in the EU priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption, but this substance was not detected in any samples. Thiourea is, *inter alia*, suspected to cause cancer and is suspected of teratogenic effects, but this substance was not detected in the samples.

Health risk assessment

The contents of DETU in the investigated products have been measured up to a maximum of 720 mg/kg in bathing shoes for children, which was the product with the highest content of DETU. For comparison purposes, the content of DETU in shoes that have been shown to cause an allergic reaction is 192-251 mg/kg, which is lower than the concentration found in several of the tested products. In another study, an allergic reaction to work gloves with a concentration of DETU of 76-77 mg/kg was demonstrated. Therefore, the concentration of DETU found in 10 of 14 products (33-720 mg/kg) is of the same order of magnitude as the concentration of products demonstrated to be able to cause contact eczema in sensitised individuals; it must be assumed that all products containing DETU may potentially cause an allergic reaction. This supposition is supported by laboratory results which demonstrate that the concentration of DETU in the sweat between the skin and the wetsuit in the course of an exposure period of 6 hours can reach a concentration of the same order of magnitude as the levels used in patch tests.

ETU is a teratogen and classified accordingly in the category 1B. ETU was not detected in the tested samples, but is known to be used to some extent for the production of consumer products of chloroprene rubber.

1 Introduktion

1.1 BAGGRUND

Kontaktallergi over for gummiprodukter forekommer relativt hyppigt. Thiourea-forbindelser er blandt de kemikalier, der anvendes ved produktion af gummi – herunder chloropregummi. Chloropregummi er den korrekte betegnelse for en syntetisk gummi baseret på polychloropren, men i daglig tale omtales materialet ofte som ”neopren”, som er producenten Duponts varemærke for polychloropren. Stofferne er ikke en del af standard-allergitesten for gummikemikalier i Europa, men der testes for stofferne ved specifik mistanke.

Kontaktallergi forårsaget af thiourea-forbindelser i chloropregummi er indgående beskrevet i den medicinske litteratur. Årsagerne til de rapporterede allergier har eksempelvis været ved brug af handsker, knæbind, svømmebriller, fodtøj og dykkerdragter af chloropregummi. Blandt de seneste undersøgelser er en kvantitativ vurdering af eksponering for diethyl thiourea (DETU) i chloropregummi i to sager om arbejdsbetinget kontakteksem foretaget af Videncenter for Allergi (Friis *et al.*, 2011).

Thiourea-forbindelser bruges som accelerators i produktionen af chloropregummi og indgår som sådan i de færdige produkter. Der anvendes en række thiourea-forbindelser som accelerators i chloropregummi, herunder ethylen thiourea (ETU), diethyl thiourea (DETU), dibutyl thiourea (DBTU), diphenyl thiourea (DPTU), dimethyl thiourea (DMTU) og trimethyl thiourea. Stofferne bruges enten enkeltvist eller i kombination.

Thiourea-forbindelser, som er dokumenteret at kunne forårsage kontaktallergi, er de nævnte ETU, DETU, DBTU, DPTU og DMTU samt ethylbutyl thiourea (EBTU) og thiourea (TU) (Warshaw *et al.*, 2008). I allergitestens anvendes ofte en blanding af DETU og DBTU under betegnelsen MDTU. MDTU blev af det amerikanske dermatitis selskab, ACDS, kåret som ”årets allergen” i 2009.

Der er tidligere i Miljøstyrelsens kortlægninger af kemiske stoffer i forbrugerprodukter lavet en undersøgelse af chloropren (Nilsson og Pedersen, 2004). I undersøgelsen blev det estimeret, hvor mange forbrugere der kunne komme i kontakt med de forskellige produkter af chloropregummi. Undersøgelsen fokuserede i høj grad på chloropregummi i sports- og fritidsudstyr. Undersøgelsen kombinerede oplysninger fra importører og forhandlere af produkterne med oplysninger om, hvor mange mennesker der udøver de forskellige typer sports- og fritidsaktiviteter. Disse oplysninger blev kombineret for at opnå et estimat over, hvor mange mennesker der eksempelvis er eksponeret for chloropregummi i våddragter (fritidsdykkere, surfere, vandskiløbere, visse jollesejlere og havkajak-roere). Undersøgelsen omfattede endvidere en vurdering af sammenhængen mellem forbrugsmønstre og eksponering.

I undersøgelsen indgik en enkelt thiourea-forbindelse, DETU. Stoffet blev fundet i 2 af 5 undersøgte produkter (dykkerdragt og waders) i koncentrationer på henholdsvis 110 og 160 mg/kg. Det er værd at bemærke, at den fundne koncentration kun er omkring 1% af den koncentration acceleratoren anvendes

des i ved produktion af chloroprengummi. Der kunne måles migration af stoffet fra ét af produkterne, hvor der blev fundet en afgivelse på $0,074 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ af produktet. I dette produkt blev der målt på migration til sved, hvorimod der for det andet produkt ikke kunne måles nogen migration til saltvand. I et "real life" scenarie, hvor der måltes på vand inden i en dykkerdragt efter brug, blev der fundet en migrationsrate af DETU svarende til $0,28 \text{ ng}/\text{cm}^2$ eksponeret hudoverflade.

På baggrund af den forøgede opmærksomhed på thiourea-forbindelser som mulig årsag til kontaktallergier har Miljøstyrelsens valgt at få belyst forekomsten af disse forbindelser i forbrugerprodukter på markedet, og undersøge i hvilket omfang stofferne frigives produkterne ved brug og dermed kan være årsag til allergi.

1.2 FORMÅL

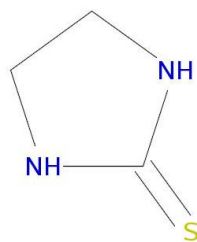
Formålet med denne undersøgelse er:

- kortlægning af forbrugerprodukter med chloroprengummi, som markedsføres i Danmark,
- at måle indhold og migration af thiourea-forbindelser fra udvalgte produkter af chloroprengummi, og
- at vurdere den mulige sundhedseffekt af eksponeringen til thiourea-forbindelser afgivet fra produkterne.

1.3 OMFATTEDE STOFFER

Denne undersøgelse omfatter thiourea samt en række thiourea-forbindelser, som anvendes som accelerators i chloroprengummi, og som samtidig er påvist at kunne give allergi. Stofferne angivet nedenfor indgår i de kemiske analyser og vurderinger. Et af stofferne, som anvendes som accelerator, ETU, er klassificeret som reproduktionsskadeligt og er på EU's liste over potentielt hormonforstyrrende stoffer. Endvidere er thiourea, som muligvis vil forekomme i produkterne, men som ikke i sig selv anvendes som accelerator, klassificeret som kræftfremkaldende i kategori Carc. 2. Ved den sundhedsmæssige vurdering vil der andre effekter end potentiel fremkaldelse af allergi indgå.

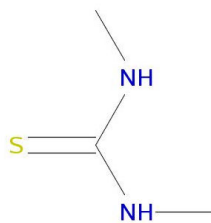
Kemisk navn:	imidazolidine -2-thione
Synonym:	ETU; ethylen thiourea
CAS Nr:	96-45-7
EINECS Nr:	202-506-9
Struktur:	



Kilde: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Fareklassekode og kategori:	Repr. 1B; Acute Tox. 4
Faresætningskoder	<p>H360-D ***: Kan skade det ufødte barn.</p> <p>H302: Farlig ved indtagelse</p> <p>*** Faresætningerne H360 og H361 indikerer en generel bekymring med hensyn til indvirkninger på både forplantningsevne og udvikling: »Kan forringe/mistænkes for at skade forplantningsevnen eller det ufødte barn«.</p> <p>Ifølge kriterierne kan den generelle faresætning erstattes af en faresætning, som kun angiver den bekymrende egenskab, hvor enten forplantningsmæssige eller udviklingsmæssige virkninger viser sig ikke at være relevante.</p> <p>For ikke at miste oplysninger fra de harmoniserede klassificeringer vedrørende virkninger for forplantningsevnen og fosterudviklingen i henhold til direktiv 67/548/EØF er klassificeringerne kun oversat for de virkninger, der er klassificeret i henhold til nævnte direktiv.</p> <p>Disse faresætninger er angivet med referencen *** i tabel 3.1.i CLP forordningen.</p>

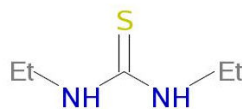
Kemisk navn:	1,3-dimethyl-2-thiourea
Synonym:	DMTU; N,N'-dimethylthiourea
CAS Nr:	534-13-4
EINECS Nr:	208-588-2
Struktur:	



<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Fareklasse- og kategorikoder:	Ingen
-------------------------------	-------

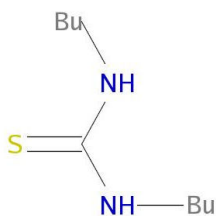
Kemisk navn: 1,3-diethyl-2-thiourea
Synonym: DETU; N,N'-diethylthiourea
CAS Nr: 105-55-5
EINECS Nr: 203-308-5
Struktur:



<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Fareklasse- og kategorikoder: Ingen

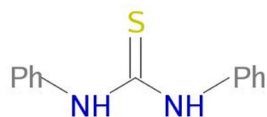
Kemisk navn: 1,3-dibutyl-2-thiourea
Synonym: DBTU
CAS Nr: 109-46-6
EINECS Nr: 203-674-6
Struktur:



<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Fareklasse- og kategorikoder: Ingen

Kemisk navn: 1,3-diphenyl-2-thiourea
Synonym: DPTU; N,N'-diphenylthiourea
CAS Nr: 102-08-9
EINECS Nr: 203-004-2
Struktur:

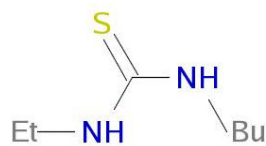


<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Fareklasse- og kategorikoder: Ingen

Kemisk navn: 1-butyl-3-ethylthiourea
Synonym: EBTU, N-butyl-B'-ethyl-thiourea
CAS Nr: 32900-06-4
EINECS Nr: 251-285-5

Struktur:

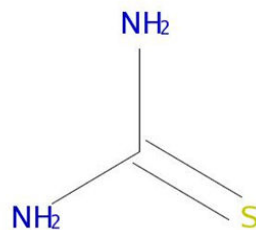


<http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Fareklasse- og kategorikoder: Ingen

Kemisk navn: Thiourea
Synonym: Thiocarbamid
CAS Nr: 62-56-6
EINECS Nr: 200-543-5

Struktur:



Kilde: <http://esis.jrc.ec.europa.eu/>

Fareklasse- og kategorikoder:

Carc. 2, Repr. 2, Acute Tox. 4 , Aquatic Chronic 2

Faresætningskoder

H351: Mistænkt for at fremkalde kræft
H361d ***: Mistænkes for at skade det ufødte barn.
H302: Farlig ved indtagelse
H411: Giftig for vandlevende organismer, med langvarige virkninger
*** Se forklaring under ETU

2 Kortlægning af forbrugerprodukter af chloroprengummi på markedet

Som nævnt i baggrundsafsnittet er der tidligere lavet en undersøgelse af produkter af chloroprengummi i Danmark med en opgørelse af, hvor mange mennesker der kan blive eksponeret for de forskellige produkttyper (Nilsson og Pedersen, 2004). Det forudsættes, at der ikke siden er sket store ændringer i forbrugsmønstret af disse produkter, og derfor er resultaterne af den foregående undersøgelse brugt som udgangspunkt for denne undersøgelse.

2.1 BRUG AF THIOUREA-FORBINDELSER I CHLOROPRENGUMMI

Hvad er chloroprengummi?

Chloroprengummi fremstilles ved en vulkanisering af polychloropren som fremstilles ved en polymerisering af chloropren. Chloroprengummi var den første syntetiske elastomer (syntetisk gummi) som blev introduceret kommercielt og har været anvendt siden 1931. I daglig tale bruges betegnelsen ”Neopren” ofte som synonym for chloroprengummi. ”Neopren” er et varemærke der er registreret af den internationale virksomhed DuPont for polychloropren.

Der findes en række forskellige kvaliteter af chloroprengummi, som blandt andet er karakteriseret ved forskellighed med hensyn til fleksibilitet, modstandsevne overfor slid, overfladeegenskaber og cellestruktur. Til forbrugerprodukter bruges typisk ekspanderet chloroprengummi med luftholdige celler, der giver materialet dets varmeisolerende egenskaber.

Chloroprengummi har exceptionel modstandsdygtighed over for vejrlig, sol og ozon samt god slidstyrke og bestandighed over for olie, varme og flammer. Det anvendes til en lang række tekniske produkter bl.a. lim, kabelisolering, slanger og drivremme og til en række forbrugerprodukter. Denne undersøgelse fokuserer på forbrugerprodukterne. I forbrugerprodukter bruges chloroprengummi ofte som enten tekstilforstærkede eller tekstilbelagte typer.

Til fremstilling af den færdige chloroprengummi anvendes en række stoffer som indgår i den færdige polymer: syreacceptorer (neutralisering af dannet saltsyre), vulkaniseringsmidler (typisk zinkoxid), vulkaniserings-acceleratorer, vulkaniserings-hæmmere, antioxidanter, fyldstoffer, blødgørere og procesmidler.

Thiourea-forbindelser i chloroprengummi

Thiourea-forbindelser bruges som acceleratorer i produktionen af chloropren gummi. Acceleratorerne tilsættes i forbindelse med vulkaniseringen af polychloropren compound, og de anvendte acceleratorer har indflydelse på de tekniske egenskaber af det færdige chloroprengummi. Ved vulkaniseringen af chloroprengummi dannes i en kompliceret kemisk proces tværbindinger mellem gummiets kædemolekyler, som forbedrer elasticiteten og fjerner gummiets klæbrighed og forbedrer formstabiliteten.

Der anvendes som nævnt en række thiourea-forbindelser som acceleratorer herunder ethylen thiourea (ETU), diethyl thiourea (DETU), dibutyl thiourea

(DBTU), diphenyl thiourea (DPTU), dimethyl thiourea (DMTU) og trimethyl thiourea. Acceleratorerne anvendes typisk i koncentrationer på 0,4-1,5 dele per 100 dele chloropren som angivet i en vejledning fra DuPont Dow, der beskriver opskrifter på en lang række chloroprengummi til forskellige formål med brug af fem af de ovenfornævnte acceleratorsystemer (DuPont, 2008). Chloroprengummi udgør typisk knap halvdelen af vægten af de anvendte råvarer og acceleratorerne udgør således typisk 0,2-1% af den samlede vægt af råvarerne. (se eksempel i tabel 2.1)

I forbindelse med vulkaniseringen af chloroprengummi sker der til en vis grad en oxidation af acceleratorerne, som må forventes at kunne være til stede i de færdige produkter i væsentligt lavere koncentrationer end 1%. (NTP, 2011)

Af DuPont Dows vejledning fremgår, at acceleratorerne bruges sammen med andre stoffer i acceleratorsystemer med forskellige tekniske egenskaber, men i alle de angivne systemer indgår kun én af thiourea-forbindelserne. ETU synes at være den thiourea-forbindelse der indgår i flest recepter, bl.a. til våddragter og fodtøj. Som eksempel er opskriften fra DuPont Dow på en compound til fremstilling af neoprenmateriale til våddragter vist i tabel 2.1. Ved fremstillingen af chloroprengummi sker der en vulkanisering af polychloropren, som i det viste eksempel er af typen "Neoprene GW", som er en svovl-modificeret polychloropren stabiliseret med thiuram disulfid (DuPont, 2010)

Et check på hjemmesider af producenter af gummikemikalier viser, at thiourea-forbindelserne i et vist omfang bruges i kombination, f.eks. angives det af producenten Akrochem at DETU enten bruges alene eller i kombination med ETU (Akrochem, 2011).

Polychloropren produceres af en række store kemikalieproducenter herunder DuPont, Tosoh og Bayer (SpecialChem, 2008), mens der er mange forskellige mindre producenter af thiourea-acceleratorerne og andre gummikemikalier.

TABEL 2.1
EKSEMPEL PÅ SAMMENSÆTNING AF COMPOUND TIL FREMSTILLING AF NEOPREN MATERIALE TIL EN VÅDDRAGT MED EN VÆGTFYLDE PÅ 0,25 G/CM³ (DUPONT, 2008).

Wet Suit Compound	
Neoprene GW	100
High-Activity Magnesia	2
Octylated Diphenylamine	2
Stearic Acid	0.5
SRF N772 Carbon Black	15
Calcium Carbonate	25
Brown Factice	25
Naphthenic Process Oil	15
Zinc Oxide	5
ETU Dispersion [75%]	0.5
CBS	0.5
Azodicarbonamide Blowing Agent	10
Cure: 1st Stage: 8 min at 160°C	
2nd Stage: 15 min at 170°C	
Density, g/cm ³	0.25

*Neopren GW er en svovl-modificeret polychloropren stabiliseret med thiuram disulfid (DuPont, 2010)

I en svensk undersøgelse af et chloroprengummi-knæbind fandt man en kombination af EBTU, DETU og DBTU (Bergendorff *et al.*, 2004).

Hvis man ser på producenternes anvisninger på brugen af thiourea-forbindelserne, fremgår det, at de bruges til fremstilling af chloropren-gummi og andre gummimaterialer, og der gives eksempler, men det fremgår ikke umiddelbart, om der er en entydig sammenhæng mellem brugen af de enkelte acceleratorer og specifikke slutanvendelser af chloropren-gummi.

En italiensk producent af både ETU og DETU angiver følgende slutanvendelser af elastomerer produceret med brug af de to acceleratorer (RDC, 2011):

ETU: Skosåler, fodtøj, kabler og ledninger, vinduesrammer

DETU: Sikkerhedsfodtøj, kabler og ledninger, chloropren-gummi, faste og opskummede profiler

Den mest anvendte thiourea-forbindelse i Europa

I følge begrundelsen for et igangværende fælleseuropæisk forskningsprojekt, som har til formål at udvikle alternativer til thiourea-forbindelser i chloropren-gummi, bruges der generelt thiourea-baserede acceleratorer ved vulkaniseringen af chloropren-gummi (SafeRubber, 2011). Det angives endvidere, at det primært er ethylen thiourea (ETU), der anvendes, fordi denne accelerator giver det bedste hærningssystem.

Der har i forbindelse med denne undersøgelse været rettet henvendelse til europæiske producenter af chloropren-gummi og produkter af chloropren-gummi, som har bekræftet, at ETU er udbredt anvendt som accelerator i de anvendte materialer produceret i EU.

Da mange af de færdige produkter produceres uden for EU, er der endvidere set på hjemmesider af kinesiske producenter af acceleratorer til chloropren-gummi. En række kinesiske virksomheder annoncerer med både ETU og DETU, men angiver ikke specifikt hvilke slutanvendelser der vil være af chloropren-gummiet.

Forskelle mellem materialer

For at få mere information om forekomsten af de forskellige thiourea-forbindelser er der rettet henvendelse til producenter af chloropren-gummi.

Chloropren-gummi, som anvendes i forbrugerprodukter, fremstilles af relativt få virksomheder, som sælger materialerne (metervarerne) til producenter af våddragter, armbind, tasker, mm., som efterfølgende skærer materialerne op og limer dem sammen til de færdige produkter.

Der produceres en række forskellige kvaliteter af chloropren-gummi, som anvendes til forskellige formål i forbrugerprodukter. Kvaliteterne adskiller sig hvad angår cellestruktur, hårdhed og deres egenskaber i relation til tryk og sammenpresning. Eksempler fra én virksomhed på typer, som anvendes til forbrugerprodukter, er angivet i nedenstående tabel 2.2. Typebetegnelserne er specifikke for denne virksomhed og henviser til densiteten af materialerne (LS, S, HS, HHS), at materialet er flammehæmmet (NF) eller at det er hvidt (W).

TABEL 2.2
TYPER AF CHLOROPRENGUMMI TIL FORBRUGERPRODUKTER OG DERES ANVENDELSESOMRÅDER (EF-TER SEDO, 2011)

Type	Egenskaber	Anvendelsesområder
LS	Særlig blødt og strækbart	Vandsport, fritidsbeklædning
S	God strækbarhed men stærkt, resistent og kompakt	Dykning, bandager og beskyttelsesbind, emballage, polstring af støvler og sko, forskellige anvendelser
HS	Høj celletæthed, særlig modstandsdygtighed over for tryk	Professionel dykning, hestesport
HHS	Meget tæt cellestruktur, lav fleksibilitet	Tekniske og andre formål
NF	Ikke-brændbart – ellers samme egenskaber som "S"	Brandhæmmet beklædning, særlige industrielle formål
W	Karakteristisk ved at være hvidt	Medicinsk sektor, særligt ortopædiske anvendelser

Til de fleste anvendelser, som beskrives i det følgende, benyttes typerne "LS" og "S". Der er ikke væsentlig forskel mellem de materialer, som anvendes til vådragter, bandager, emballager eller fodtøj. Forskellene mellem de forskellige produkter må snarere forventes at kunne være bestemt af, hvor i verden produkterne er produceret.

En større engelsk virksomhed, som fremstiller produkter af chloroprengummi til vandsport, er kontaktet. Virksomheden oplyser, at de både køber metervarer, der er produceret i EU, og metervarer der er importeret fra lande uden for EU. Virksomheden har ikke kendskab til hvilke acceleratorer, der anvendes til fremstilling af materialet, blot at produkterne lever op til europæisk kemikalie-lovgivning. Virksomhedens navn, såvel som navne af andre kontaktede virksomheder, er ikke nævnt her, men Miljøstyrelsen er bekendt med navnene.

En større leverandør af bandager/støttebind/beskyttere til sportsudøvere og syge oplyser, at virksomheden kun bruger produkter af høj kvalitet fra store kendte producenter i USA og Kina. Virksomheden har ikke kunnet oplyse, hvilke acceleratorer der anvendes i produkterne.

Hovedparten af chloroprengummi til forbrugerprodukter solgt på EU markedet synes at være importeret fra lande uden for EU, eller er fremstillet fra metervarer importeret fra lande uden for EU, og det vurderes, at det vil være meget vanskeligt at få sikre oplysninger om indholdet på anden måde end gennem analyse af produkterne. Det er derfor ikke forsøgt at indhente oplysninger om anvendte acceleratorer fra importører af de færdige produkter.

Acceleratorernes forekomst i de færdige produkter

I følge det amerikanske nationale toksikologiprogram (NTP, 2011) omsættes ETU til andre forbindelser i det færdighærdede chloroprengummimateriale. Test har vist, at 0,01 mg ikke-omsat ETU per kvadrattomme ($2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) kunne ekstraheres i vand på 57 °C over 7 dage. (NTP, 2011)

I den tidligere danske undersøgelse indgik et enkelt thiourea-forbindelse, DETU. Stoffet blev fundet i 2 af 5 undersøgte produkter i koncentrationer på henholdsvis 110 og 160 mg/kg. I dette tilfælde var mængderne i det færdige materiale på 1-8% af den mængde accelerator der typisk anvendes ved produktion af chloroprengummiet.

2.2 FORBRUGERPRODUKTER INDEHOLDENDE CHLOROPRENGUMMI

For at få et overblik over hvilke forbrugerprodukter med chloroprengummi, der markedsføres i Danmark, er der foretaget en billedsøgning på Google med søgeordet "Neopren". Søgningen er begrænset til hjemmesider med URL adresser, der slutter på ".dk".

Det er ved søgningen noteret, hver gang der blev fundet et produkt af en bestemt type, og resultatet af søgningen er vist i tabel 2.3. Produkter markeret med "*" anses for at indgå i de kategorier af produkter, der er undersøgt i den tidligere undersøgelse af produkter af chloroprengummi. Produkter, hvor der, inden for det anvendte tidsrum på 4 timer, er fundet mere end 5 produkter, må regnes at være almindeligt udbredt, mens produkter, hvor der kun er fundet ét produkt, må formodes at være mindre udbredte. Det skal dog bemærkes til metoden, at den kræver, at det specifikt er angivet på hjemmesiden, at produktet er lavet af neopren.

Produkterne er opdelt i produkter med direkte hudkontakt under brug, delvis hudkontakt under brug og produkter, hvor der kun er kortvarig hudkontakt.

Et område, hvor der synes at være en markant stigning i brugen af chloroprengummi er til tasker, hvor eksempelvis tasker af chloroprengummi til bærbare computere og kameraer, er blevet meget almindelige i de seneste år. Disse produkter indgår i gruppen af produkter med kun kortvarig kontakt. En del af produkterne synes dog at være lavet af chloroprengummilignende materialer, men er ikke nødvendigvis lavet af chloroprengummi.

Internetsøgningen er suppleret med butikbesøg i babyudstørsbutikken Babysam, fritidsudstørsbutikkerne Spejdersport og Friluftslad, en IT butik samt Ikeas børneudstørsafdeling i Århus. Disse butikbesøg resulterede kun i fire produkter yderligere, som i tabellen er angivet med "***".

Flere af produkterne viste sig efterfølgende ved en visuel inspektion ikke at være lavet af chloroprengummi, selvom de markedsføres som neopren. Produkterne var lavet af chloroprengummi-lignende tekstiler. Alle jakker, som anvendes som almindelig beklædning, var således ikke lavet af chloroprengummi, og blandt de indkøbte produkter var der et par sandaler til børn og et par cykelhandsker, der ikke indeholdt dele af chloroprengummi. Der vil meget vel kunne være andre af produkterne som er lavet af chloroprengummi-lignende tekstiler.

I følge hjemmesiden for en førende europæisk producent af metervarer af chloroprengummi bruges produkterne til de samme anvendelser i forbrugerprodukter, som er identificeret i denne undersøgelse (SEDO, 2011). Den eneste anvendelse i forbrugerprodukter, som er angivet på hjemmesiden, men ikke identificeret i denne undersøgelse, er anvendelse af chloroprengummi i møbler.

Det skal bemærkes, at chloroprengummi bruges i en lang række tekniske produkter, og man vil formentlig også finde dele af chloroprengummi på visse typer af værktøj og i visse elektriske og elektroniske produkter. Det er dog vanskeligt med sikkerhed at adskille chloroprengummi fra andre elastomerer i denne type produkter, hvis det ikke er angivet på produkterne.

TABEL 2.3
FORBRUGERPRODUKTER IDENTIFICERET VIA EN INTERNETSØGNING OG BESØG I DETAILHANDEL
BUTIKKER MED INDIKATION AF ANTAL FUND.

Produkter	Antal fund	Noter
Produkttyper med direkte hudkontakt under brug:		
Albuebeskytter/-bandage*	III	
Ankelbeskytter/-bandage*	I	
Ansigtsmaske	Over 5	Paintball/hardball
Armbånd	II	Til sportsudøvere - udsmykning
Badebukser	I	Voksne, mænd
Badedragt	I	Voksne, kvinder
Badesko	Over 5	
Badesko til børn	IIII	
Bikini	I	
Dykkermaske*	I	Strop af chloroprengummi
Dykkersokker*	I	
Fiske-/vandsports handsker*	Over 5	
Grillhandske	III	
Grydelapper	I	
Halvfinger-handsker	III	Fitness og cykling - indkøbte handsker viste sig efterfølgende ikke at indeholde chloroprengummi
Håndledsbeskytter/-bandage*	III	
Håndvægte	Over 5	Metal betrukket med chloroprengummi
Kajakjakke*	I	
Kajaksokker*	II	
Knæbeskytter*	Over 5	
Kompressionsbind*	I	Kan bruges til ispose
Pandebånd	I	
Ratovertræk	I	Til bil
Sandaler	I	Viste sig efterfølgende ikke at indeholde chloroprengummi – men der kunne efterfølgende identificeres andre sandaler med chloroprengummi
Sejlsportsstøvle/sko*	Over 5	
Skimaske	I	
Skulderbind*	I	
Sokker til børn	I	
Surfjakke*	I	
Svømme-/badedragt til børn	Over 5	Våddragt med ingen, korte eller lange ærmer og ben
Svømmebrille	I	Kant af chloroprengummi
Svømmevest	I	Til små børn
Vandsportshætte*	IIII	Surf, fiskeri mv.

Produkter	Antal fund	Noter
Vandsportsvest*	II	Dykning, kajak, sejlads, surf
Varmeshorts	Over 5	Fodbold, spejder, outdoor
Våddragt*	Over 5	Dykning, kajak, sejlads, surf
Waders*	Over 5	
Produkttyper med delvist hudkontakt under brug		
Fitnessbælte	I	
Grillforklæde	I	
Gummistøvler*	Over 5	For af chloropren-gummi
Jakke	Over 5	Alm. beklædning – ved nærmere undersøgelse viste det sig, at jakkerne ikke var lavet af chloropren-gummi
Kondisko/sneakers	II	
Nyrebælte*	I	
Redningsvest	II	
Skoovertræk	Over 5	Til cykelryttere
Spraydeck	Over 5	Overstykke der gør at der ikke kommer vand ned i en kajak
Produkttyper med kortvarig hudkontakt under brug		
Brilleetui	I	
Cykelsaddeltaske	I	
Flaskeholder	I	Termoholder
Fodbold	I	
Førstehjælpstaske	**	
Headcover til putter (golf)	I	
GPS-taske	I	
Chloropren-gummisleeve til I-PAD (taske)*	I	
Kamerataske	Over 5	
Kortholder	I	Chloropren-gummi kortholder til motionister
Lommeregnertaske	I	
Medicintaske	I	
Mobiltelefon-taske	IIII	
Opbevaringsposer i forskellige størrelser	**	
Taske til bærbar pc	Over 5	
Termotaske	I	
The-/kaffe-hætte	I	
Toilettaske	I	
Øldåse termoholder	I	

* Produkter markeret med stjerne har indgået i tidligere kortlægning af produkter af chloropren-gummi.

** Produkter, som kun blev identificeret ved besøg i butikker.

2.3 MULIG EKSPONERING FOR THIOUREA-FORBINDELSER I CHLOROPRENGUMMI

I den tidligere kortlægning af chloroprengummiprodukter blev der set på sammenhængen mellem forbrugsmønstre og eksponering, og kontakttid per uge blev anslået for en række produkter (Nilsson og Pedersen, 2004).

Resultaterne af kortlægningsfasen fra den foregående undersøgelse med hensyn til antal forbrugere, der kommer i kontakt med chloroprengummiprodukter, eksponeringsbetingelser og estimeret varighed af kontakten på ugebasis er opsummeret i tabel 2.4. Trods den omfattende informationssøgning der blev gennemført i undersøgelsen, er tallene i høj grad baseret på grove skøn, men det vurderes, at det ville kræve en meget omfattende dataindsamling at forbedre disse skøn. For detaljer omkring opgørelsesmetoden og fortolkningen af resultaterne henvises til den foregående undersøgelse.

Kontaktbetingelserne er i tabel 2.4 delt op i direkte og ikke-direkte kontakt. Der kan være en vis direkte kontakt mellem waders og støvler af chloroprengummi og brugerens ben, hvis denne bruger ankelsokker og korte bukser, men det er vurderet, at der kun vil være kortvarig direkte hudkontakt med produkterne.

For kolonnen med kontakttid er der taget udgangspunkt i de mest ivrige inden for de forskellige former for sport og værdierne kan derfor betragtes som realistisk "worst case". Er man taget på fisketur i en uge, er det i følge undersøgelsen ikke ualmindeligt, at lystfiskeren har waders på i mere end 10 timer om dagen. Wind- og kitesurfere går også tit i dragten hele dagen, idet brugeren krænger den øverste del ned, når vedkommende er på land. For støttebinds vedkommende er den nedre grænse sat til 15 timer per uge for sædvanlige sportsudøvere og den øverste grænse til 60 timer per uge for forbrugere med ledskevanker.

Der er ikke sat en temperatur ved kontakten, men legemstemperaturen ligger typisk på 37°C, så en temperatur på ca. 30°C ved kontakten vurderes at være realistisk. Temperaturen under et støttebind kan tænkes at være højere ved løb eller boldspil på grund af det høje aktivitetsniveau.

Det må også formodes at kunne forøge afgivelsen af stoffer fra produkterne, hvis de bruges under betingelser, hvor brugeren sveder meget, som det eksempelvis kan være tilfældet i forbindelse med sportsudøvelse.

Til listen i tabel 2.4 er der tilføjet en række produkter identificeret i nærværende undersøgelse, som vurderes at have en vis udbredelse, og hvor der er direkte hudkontakt ved brug af produkterne. Antal forbrugere af produkterne og kontakttid er groft anslået.

De tilføjede produkttyper giver generelt ikke anledning til længere eksponeringstid end de produkttyper, der tidligere har været vurderet.

Der er én af produkttyperne, der skiller sig ud fra de øvrige, idet sandaler med chloroprengummi må forventes at kunne bruges meget intensivt i sommermånederne af nogle brugere. Der er derfor i særlig grad fokuseret på denne anvendelse.

Chloroprengummi anvendes som puder og indvendige polstringer i visse typer sandaler til fritids-, sports- og erhvervsbrug. En søgning på Internettet giver mange typer af sandaler, hvor det oplyses, at remmene er polstrede med

chloroprengummi. Sandalerne anvendes af både voksne og børn. Materialet, som er beklædt med tekstil (eksempelvis Lycra®), anvendes typisk bag på læder. En førende producent af sko oplyser, at andelen af sandaler, hvor materialet anvendes, er faldet de seneste år. Man er gået over til at anvende et tolaget polyestermateriale i stedet for chloroprengummi, fordi chloroprengummi er for varmt og holder på fugten. Producenten estimerer, at der findes chloroprengummi i omkring 25% af de fritidssandaler (ikke klip-klappere), der findes på det danske marked. Producenten samt Danmarks Sportshandlerforening og Danmarks Skohandlerforening er kontaktet i forsøget på at estimere volumen af fritidssandaler med chloroprengummi i Danmark. Ingen af de to brancheforeninger mener, at det er muligt at opgøre dette tal, og ønsker ikke at komme med et bud. Det skal her vurderes, at der meget vel vil kunne være 100.000 mennesker, der har sådanne sandaler med chloroprengummi, og enkelte brugere vil kunne bruge dem uden sokker med direkte kontakt med huden i længere perioder om året, f.eks. om sommeren eller i forbindelse med ferier og vandreaktiviteter.

I to cases fra Videncenter for Allergi fra 2011 oplyses det, at henholdsvis en par sko og et par handsker med chloroprengummi udløste allergi (Friis *et al.*, 2011).

TABEL 2.4
FORBRUGSMØNSTER AF CHLOROPRENGUMMIPRODUKTER (DELVIST BASERET PÅ NILSSON OG PEDERSEN (2004)).

Produkttype	Antal forbrugere (minimum)	Anslået kontakttid pr. uge (i timer)	Kontaktbetingelser
Produkter vurderet af Nilsson og Pedersen (2004)			
Waders	50.000	50	Oftest ikke direkte hudkontakt
Støvler (f.eks. gummi-støvler til jagt)	100.000	50	Oftest ikke direkte hudkontakt
Våd- og semivåddragter	25.000	20-50	Direkte hudkontakt
Tørdragter	Ca. 5.000	15	Ikke direkte hudkontakt
Handsker	40.000	20-50	Direkte hudkontakt
Sokker	25.000	20-50	Direkte hudkontakt
Støvler anvendt sammen med våd- og semivåddragter	25.000	20-50	Direkte hudkontakt
Støttebind	100.000	15-60	Direkte hudkontakt
Tilføjede produkter			
Sandaler	100.000	15-60	Direkte hudkontakt
Varmeshorts	10.000	16	Direkte hudkontakt
Badesko	100.000	7	Direkte hudkontakt
Håndvægte	75.000	3	Direkte hudkontakt

Chloroprengummiprodukter har forskellige typer af overflader. I relation til en mulig eksponering må det forventes, at materialernes overflade vil kunne være af betydning.

En beskrivelse af chloroprengummiprodukter til vådragter angiver således tre typer af overflader (Terrapin, 2011):

- Hud-agtig. Det porøse materiale er smeltet i overfladen så der opstår en glat gummioverflade.
- Overfladebehandlet. Der er sprøjtet en coating på overfladen, som får materialet til at glide nemmere hen over huden. Overfladebehandlingen kan give materialet et metalagtigt udseende. Det er endvidere helt almindeligt at chloroprengummiprodukter er overfladebehandlet på den overflade der vender bort fra huden.
- Belagt med tekstil. Eksempler på anvendte tekstiler er Kevlar®, kanoko, Cordura® eller Lycra® nylon. Hvis chloroprengummimaterialet er belagt med tekstil, vil der også være benyttet en lim.

Malede/påtrykte overflader vil typisk vende bort fra huden, mens de øvrige overflader kan vende såvel ind mod huden som væk fra huden.

2.4 MARKEDSVOLUMEN

Den tidligere undersøgelse nåede ikke frem til at estimere, hvor store mængder chloroprengummi, der omsættes hvert år, og hvilke produkter, der repræsenterede de største tonnager.

Det er muligt at finde overordnede markedstal for omsætningen af chloroprengummi på verdensplan, men da chloroprengummi i høj grad anvendes til tekniske formål er det ikke muligt ad den vej at få et indtryk af markedet for chloroprengummi i forbrugerprodukter i Danmark.

Det er til denne undersøgelse af en førende leverandør af støttebind anslået, at der årligt sælges i størrelsen 100.000-125.000 støttebind af chloroprengummi i Danmark, og at omsætningen i detailledet for disse bind ligger i størrelsen 25 mio. kr.

Det er undersøgt, i hvilken grad nogle af chloroprengummiprodukterne er dækket af varenumre i handelsstatistikken, hvor man kan regne med, at en væsentlig del af varegruppen udgøres af produkter af chloroprengummi. Produkterne bliver dog ført under mere aggregerede varenumre som eksempelvis ”træningsdragter, skidragter og badebeklædning”, ”vandtæt fodtøj med ydersål og overdel af gummi eller plast” eller ”beklædningsgenstande af plastik”. En del varenumre vedrører produkter af gummi, men for ingen af disse vurderes det, at produkter af chloroprengummi vil udgøre en væsentlig del.

Forbrugsmønstret af chloroprengummiprodukter (tabel 2.4) sammenholdt med vægten af produkterne giver en klar indikation af, at de største volumener må findes inden for produkter til vandsport (forskellige dragter), samt waders og støvler. Støttebind/bandager af forskellig slags er vidt udbredte, men vægten af de enkelte produkter er relativt lille sammenlignet med vægten af dragterne.

2.5 ALTERNATIVER TIL THIOUREA-FORBINDELSER I CHLOROPRENGUMMI

Der er for øjeblikket et projekt under udarbejdelse med midler fra EU's syvende rammeprogram, FP7, som har til formål at udvikle alternativer til thiourea-baserede acceleratorer i chloroprengummi (SafeRubber, 2011). Projektet

har titlen: “A safer alternative replacement for thiourea based accelerators in the production process of chloroprene rubber” og udføres af en række nationale brancheorganisationer inden for gummiområdet og en række virksomheder i Europa.

En større international producent af bandager oplyser, at de er i gang med at udvikle en ny type opskummet elastomer, der ikke er sundhedsskadelig. Dette produkt har samme egenskaber som chloroprengummi, bortset fra at det ikke er isolerende, men det er meget dyrt.

Der markedsføres i Danmark og internationalt en række bandager baseret på et antibakterielt og åndbart materiale kaldet HYDRACINN® (Mueller Sports Medicine, 2011). Materialet markedsføres som neopren-frit og latex-frit og angives ikke at give anledning til allergi. Den amerikanske producent angiver ikke på deres hjemmeside, hvad materialet er lavet af, eller hvad den anvendte mercury Hg80-teknologi, der gør materialet antibakterielt, går ud på. Da Hg80-teknologien illustreres med dråber af kviksølv, lyder materialet ikke umiddelbart som et lovende alternativ.

2.6 UDVÆLGELSE AF PRODUKTER

De tilgængelige oplysninger tyder på, at der til de fleste produkttyper bruges mere eller mindre identiske materialer, og at disse materialer i princippet kan fremstilles med de samme accelerators.

Ved sammensætningen af listen over produkter der blev undersøgt nærmere i dette projekt, blev det tilstræbt at få et så bredt udvalg af produkter og mærker som muligt, dog således, at der er lagt særlig vægt på produkter, hvor der er direkte, længerevarende hudkontakt ved brug (se tabel 2.5). Derfor er der ikke valgt waders og støvler, selvom antallet af brugere af disse produkter er stort. Chloroprengummisleeve til I-PAD blev valgt, fordi dette produkt hurtigt kunne skaffes som erstatning for et af de produkter, der viste sig ikke at være lavet af chloroprengummi, og fordi der er tale om en produkttype med en markant stigende anvendelse.

I relation til produkter, der bruges af både børn og voksne, er der i særlig grad udvalgt produkter, som bruges af børn dvs. våddragter, badesko, sokker og t-shirts til børn. Årsagen var, at det blev vurderet, at der er en særlig interesse i relation til at børn udsættes for risikoen for at udvikle allergi over for thiourea-forbindelserne.

Da mange producenter af produkter i Europa importerer metervarerne fra lande uden for EU, vil der formentlig ikke være væsentlig forskel på, om færdigvarerne er produceret i EU eller uden for EU.

TABEL 2.5
 INDKØBTE PRODUKTER.

Nr	Produkttype	Kommentar
1	Lang våddragt til børn	
2	Kort våddragt til børn	
3	Chloropregummi t-shirt til børn	
4	Chloropregummisokker til børn	
5	Badesko til børn	
6	Sandal med chloropregummiforinger til børn	Viste sig ikke at være lavet af chloropregummi
7	Klip-klap-sandaler med chloropregummirer til voksne	
8	Sportssandal med chloropregummiforinger til voksne	
9	Håndledsstøttebind	
10	Albuestøttebind	
11	Håndledsstøttebind	
12	Lårstøttebind	
13	Handsker til kajak	
14	Cykelhandsker, gel uden fingre	Viste sig ikke at være lavet af chloropregummi
15	Chloropregummisleeve til I-PAD (taske)	
16	Hætte til kajak	

3 Eksponeringsscenarier

Blandt de anvendelser af chloroprengummiholdige produkter, der giver anledning til størst kontaktflade med produkterne og længst eksponeringstid er brugen af våddragter og støttebind. Størrelsen af kontaktfladen har primært betydning for omfanget af den lokale allergiske reaktion hos sensibiliserede individer, hvorimod varighed og hyppighed af eksponeringen sammenholdt med koncentrationen af allergenet og dets potens, har betydningen for sandsynligheden for at allergien etableres (sensibilisering). Solbriller med neoprenkant, kan ligeledes forventes at blive benyttet i længere tid ad gangen og hertil kommer brug af handsker og fodtøj og sokker, som sagtens kan indgå i eksponeringsbilledet samtidigt for blandt andet aktive sportsfolk.

Et realistisk ”worst case” scenarie for eksempelvis en voksen kajakroer kunne være samtidig brug af våddragt, støttebind, kajakhandsker, solbriller og sko, som umiddelbart er de anvendelser, der forventes at give de største bidrag. Det kan som realistisk ”worst case” antages, at produkterne anvendes samtidigt 8 timer på én dag. I forhold til allergi, vil denne samtidige eksponering fra flere kilder således primært have betydning for hvor på kroppen udløsningen af det allergiske respons vil finde sted, men ikke på risikoen for induktion, som vil være bestemt af koncentrationen af allergenet per areal og tid og dermed migrationsraten.

Eksponeringsscenarier er udviklet i overensstemmelse med REACH vejledningen: ‘Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.15 - Consumer exposure estimation’, version 2 fra april 2010 (ECHA, 2010).

Algoritmer og formler for dermal eksponering er baseret på modellerne vist i afsnit R.15.3.2.2, som omhandler dermal eksponering og scenarier, der vedrører ikke-fordampelige stoffer, som migrerer fra artikler, og på R.15.3.3, som omhandler oral eksponering.

Stofferne vil ved den sundhedsmæssige risikovurdering i kapitel 5 dels vurderes i relation til kontaktallergi, dels vurderes i relation til andre kritiske effekter.

Eksponeringsscenarierne vil være lidt forskellige afhængigt af de effekter, som skal vurderes. I relation til kontaktallergi er det den eksterne dermale eksponering af huden per cm^2 og tid, der er af betydning. For de øvrige systemiske effekter er det den samlede interne eksponering, der anvendes i vurderingen. Det vil derfor også være relevant at se på, hvor stor et areal af huden der er eksponeret, og hvor stort optaget gennem huden er.

I alle scenarier indgår eksponeringstider. I tabel 3.1. er vist en oversigt over forventede realistiske ”worst case” eksponeringstider per dag for de udvalgte produkter. Ved fastsættelse af eksponeringstider er der taget udgangspunkt i den anslåede kontakttid pr. uge som er vist i tabel 2.4 og taget hvad der kan betragtes som et realistisk ”worst case”. De to af de indkøbte produkter, som viste sig ikke at indeholde chloroprengummi, er ikke med i tabellen.

TABEL 3.1
OVERSICHT OVER REALISTISKE "WORST CASE" EKSPONERINGSTIDER FOR DE UDVALGTE PRODUKTER

Nr	Produkttype	Eksponeringsstid per dag (realistisk "worst case")	Kommentar
1	Lang våddragt til børn	6 timer/dag	Det antages at børn vil kunne beholde våddragten på i perioder på op til 6 timer, hvor de er oppe af vandet.
2	Kort våddragt til børn	6 timer/dag	Som ovenfor.
3	Chloroprengummi t-shirt til børn	8 timer/dag	Det antages at børn benytter T-shirten i løbet af det meste af dagen.
4	Chloroprengummisokker til børn	6 timer/dag	Det antages, at børne har sokkerne på sen stor del af den tid de tilbringer indendørs.
5	Badesko til børn	6 timer/dag	Samme antagelse som for våddragter til børn.
7	Klip-klap- sandaler med chloroprengummirem til voksne	10 timer/dag	Det antages at voksne benytter sandalerne størstedelen af dagen på dage med varmt vejr.
8	Sportssandal med chloroprengummiforinger til voksne	10 timer/dag	Som ovenfor.
9	Håndledsstøttebind	8 timer/dag	Det antages at støttebindet benyttes i forbindelse med f.eks. arbejde eller særlige aktiviteter såsom sport, men ikke hele den vågne tid.
10	Albuestøttebind	8 timer/dag	Som ovenfor.
11	Håndledsstøttebind	8 timer/dag	Som ovenfor.
12	Lårstøttebind	6 timer/dag	Det antages at lårstøttebindet ikke benyttes hele dagen, men i forbindelse med særlige aktiviteter såsom sport eller anden fysisk udfoldelse.
13	Handsker til kajak	8 timer/dag	Det antages at handskerne benyttes på dagsture op til 8 timer.
15	Chloroprengummi-sleeve til I-PAD (taske)	2 timer/dag	I PADs benyttes ofte gennem hele dagen og selve håndteringen af tasken forventes at kunne betyde op til 2 timers eksponering
16	Hætte til kajak	8 timer/dag	Samme som for handsker.

3.1 KONTAKTALLERGI

Kontaktallergi anses generelt for at være en tærskel-effekt, men for mange stoffer er der ikke et tilstrækkeligt datagrundlag eller mulighed for at fastlægge en

tærskelværdi og udlede en DNEL eller DMEL¹. En egentlig risikovurdering bliver derfor ofte af mere kvalitativ art.

Tærskelværdien for hudsensibilisering defineres som en koncentration (%) af det allergifremkaldende stof i kontakt med huden eller mere relevant som en dosis per hudareal ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) (ECHA, 2010).

Den eksterne dermale eksponering af forbrugerne (dvs. den mængde stof, der tilføres huden per cm^2), svarer til den målte migration til sved per overfladeenhed og tidsenhed i eksponeringsperioden.

Den eksterne dermale dosis per hudareal (cm^2) inden for de fastsatte tidsrum for realistiske "worst case" scenarier baseres således på målinger af migration til sved-simulanten. Den dermale belastning beregnes således som følger:

$$L_{der} = Migr \cdot T_{contact}$$

3.2 ANDRE EFFEKTER

Da nogle thiourea-forbindelser også er forbundet med kræftfremkaldende og reproduktionstoksiske egenskaber, er det relevant at vurdere, hvilken effekt der er mest betydende for risikoen.

Tier 1 eksponeringsscenario

For en Tier 1 vurdering (første grove vurdering af eventuelle risici) af eksponeringen fra chloroprengummiprodukterne er der foretaget målinger af migrationen af thiourea-forbindelsen fra indkøbte produkter til en svedsimulant, og resultaterne er udtryk for den dermale belastning:

$$L_{der} = Migr \cdot T_{contact}$$

Den eksterne dermale dosis = $D_{der,ekstern}$ (den dermale eksponering af huden) i mg per kg. kropsvægt (lgv) kan, baseret på målinger af migration til svedsimulanten, beregnes som følger:

$$D_{der,ekstern} = \frac{L_{der} \cdot A_{skin}}{BW}$$

Hvis man indsætter absorptionen gennem huden i formlen, kan den interne dermale dosis (det der optages og kan gå over i blodbanen) i mg thiourea-forbindelse pr. kg kropsvægt beregnes som:

$$D_{der,intern} = \frac{L_{der} \cdot A_{skin} \cdot F_{abs}}{BW}$$

¹ DNEL står for *Derived No Effect Level* som angiver det eksponerings-niveau, under hvilket der ikke vil forventes sundhedsmæssige effekter. DMEL står for *Derived Minimal Effect Level* som anvendes for effekter, hvor der ikke er en grænseværdi, hvorunder man kan sige, at der ikke er sundhedsmæssige effekter.

Parametre og symboler brugt i modelformlerne fra vejledningen og i de form-
ler, som her bruges til de dermale eksponeringsscenerier, er forklaret i tabel
3.2.

TABEL 3.2
FORKLARING AF SYMBOLER BRUGT I EKSPONERINGSSCENARIERNE (BASERET PÅ ECHA, 2010)

Parametre	Beskrivelse	Enhed
Migr.	Mængde af stof, der migrerer til hud per overfladeenhed af huden og per tidsenhed	mg/cm ² /t
T _{contact}	Varighed af kontakt mellem artikel og hud	t
A _{skin}	Areal af kontaktflade mellem artikel og hud	cm ²
BW	Kropsvægt	kg
F _{abs} *	Dermal absorption	%
Resultatparametre	Beskrivelse	Enhed
L _{der}	Dermal belastning på grundlag af migration	mg/cm ²
D _{der, eksternt}	Ekstern dermal dosis per dag og kropsvægt	mg/kg lgv/d
D _{der, intern}	Intern dermal dosis per dag og kropsvægt	mg/kg lgv/d

* For et Tier 1 estimat bruges normalt en dermal absorption på 100%.

4 Laboratorieanalyser

Der er i undersøgelsen foretaget analyser af indholdet af thiourea-forbindelser i en række chloroprengummiprodukter. Fra et udvalg af de produkter, hvor der er påvist de højeste indhold af thiourea-forbindelser, er der desuden foretaget analyser af migrationen af forbindelserne til kunstigt sved.

Der findes ingen standardiseret metode for analyse af thiourea-forbindelser i chloroprengummi eller andre gummimaterialer. Der er derfor som en del af denne undersøgelse udviklet en metode, som er valideret i overensstemmelse med Miljøstyrelsens krav til dokumentation af analysemetode.

4.1 METODEBESKRIVELSE FOR INDHOLDSANALYSER

4.1.1 Analyserede thiourea-forbindelser

Ved indholdsanalyserne blev der foretaget en kvantitativ bestemmelse af de thiourea-forbindelser som er vist i tabel 4.1.

TABEL 4.1
THIOUREA-FORBINDELSER SOM INDGIK I ANALYSEPROGRAMMET.

Navn	Synonym	CAS nr.
2-imidazolidinethione	ETU	96-45-7
1,3-dimethyl-2-thiourea	DMTU	534-13-4
1,3-diethyl-2-thiourea	DETU	105-55-5
1,3-dibutyl-2-thiourea	DBTU	109-46-6
1,3-diphenyl-2-thiourea	DPTU	102-08-9
1-butyl-3-ethylthiourea	EBTU	32900-06-4
Thiourea	TU	62-56-6

4.1.2 Analysemetode til kvantitative analyser

En delprøve af produkterne (ca. 1 g nøjagtigt afvejet) blev ekstraheret med 10 ml metanol tilsat interne standarder af PBC og pyren-d₁₀² ved hhv. ultralyd og mekanisk udrystning. Ekstraktionen blev foretaget på det samlede materiale, også i de tilfælde, hvor materialet var overfladebehandlet eller belagt med tekstil. Det blev noteret, om materialet var overfladebehandlet eller belagt med tekstil.

I forbindelse med udvikling af metoden blev det indledningsvist forsøgt at ekstrahere thiourea-forbindelserne med en blanding af dichlormethan og acetone. Sammenlignet med ekstraktion med metanol blev der med denne blanding generelt fundet lavere værdier, og det blev derfor valgt at anvende metanol til ekstraktion.

² CAS nr. for pyren-d10: 1718-52-1. PBC er et nedbrydningsprodukt af IPBC - 3-iodo-2-propynyl butylcarbamate - CAS nr. 85045-09-6.

Ekstraktet blev analyseret direkte ved kapillar gaschromatografi med massespektrometrisk detektion (GC-MS-SCAN). GC-MS analysen anvendtes for at sikre identitet af stofferne, som det for thioureas og EBTUs vedkommende vil kunne være vanskeligt at bestemme med andre metoder.

GC-MS betingelser:

GC-kolonne: Varian, Cat. No. CP5871:
 CP SIL 8 CB low bleed/MS – 30 m x 0,25 mm ID, df = 0,50 µm
 Bæregas: helium 15 psi
 Injektor-temp.: 260°C
 Kolonne-temp.: 55°C (0,5 min.) - 320°C (20°C/min.) i 12 min. (run time: 26,5 min.)
 MS Source: 250°C
 MS Quad: 150°C
 MS tune: atune
 2 µl ekstrakt injiceres

Kalibreringsstandarder og kontrolstandarder fremstilledes så vidt muligt ud fra certificerede standarder. Det var ikke muligt at fremskaffe standard af EBTU, så denne er alene forsøgt identificeret ud fra molekylvægt ("target ion") og en forventet fragment ("qualifier ion") ved GC-MS (tabel 4.2).

Der blev foretaget ægte dobbeltbestemmelser.

TABEL 4.2
 ANVENDTE "TARGET" OG "QUALIFIER" IONER VED GC-MS ANALYSEN.

Komponent	Forkortelse	Target ion	Qualifier Ion
2-imidazolidinethione	ETU	102	73, 72
1,3-dimethyl-2-thiourea	DMTU	104	74, 71
1,3-diethyl-2-thiourea	DETU	132	60, 71, 131
1,3-dibutyl-2-thiourea	DBTU	188	72, 57, 155
1,3-diphenyl-2-thiourea	DPTU	*1	*1
Anilin		93	66
Isothiocyanatobenzen		135	77
1-butyl-3-ethylthiourea*2	EBTU	160	72
Thiourea	TU	76	60, 59
Intern standard: PBC		112	56
Intern standard: Pyren-d ₁₀		212	

*1 DPTU nedbrydes til anilin og isothiocyanatobenzen og bestemmes som disse.

*2 Det har ikke været muligt at fremskaffe en standard.

4.1.3 Validering af den kvantitative analysemetode

I overensstemmelse med Miljøstyrelsens dokument "Kemiske analyser. Krav til dokumentation af analysemetode"³ er der udført en verifikation af metoden mht. detektionsgrænse, måleområde, blindværdi og genfindning/korrektthed samt en række gentagne målinger.

³ http://www.mst.dk/NR/rdonlyres/DF6191AB-B186-4F58-AECA-3E9509B67B99/0/Kemiskeanalyser_kravtilmetodedokumentation.pdf

Der blev påvist linearitet i det anvendte måleområde (5 µg/ml – 30 µg/ml) for de kalibreringsstandarder, som er nævnt i tabel 4.2. De målte blindværdier var under detektionsgrænsen og således uden betydning for analyseresultaterne.

Detektionsgrænserne for indholdsanalyserne blev bestemt til 2-30 mg/kg ved 10 ml ekstraktionsvæske og 1 g prøve og kvantificeringsgrænsen blev fastlagt som 5 gange højere end detektionsgrænsen.

TABEL 4.3
DETEKTIONSGRÆNSER OG KVANTIFICERINGSGRÆNSER, KVANTITATIVE ANALYSER.

Komponent	Detektionsgrænse		Kvantificeringsgrænse	
	µg/ml	µg/g	µg/ml	µg/g
TU	3	30	15	150
DMTU	0,5	5	2,5	25
DETU	0,6	6	3	30
ETU	0,2	2	1	10
DBTU	0,9	9	5	50
DPTU	0,9	9	5	50

Der blev gennemført en undersøgelse af genfindning ved at tilsætte thiourea-forbindelser til prøve nr. 3. De påviste genfindingsrater er angivet i tabel 4.4. Der er ikke umiddelbart nogen forklaring på, hvorfor genfindning for nogle af stofferne var væsentligt lavere, når der tilsattes 25 µg/ml.

TABEL 4.4
GENFINDING, KVANTITATIVE ANALYSER.

Komponent	Spike med 5 µg/ml		Spike med 25 µg/ml	
	% REC *1	% RSD *1	% REC	% RSD
TU	103	7,6	36	17
DMTU	99	4,0	84	2,2
DETU	94	5,1	82	1,8
ETU	94	8,5	78	2,8
DBTU	83	2,9	75	2,1
DPTU	68	8,7	94	6,2

*1 % REC ("recovery") angiver genfindingsprocenten mens RSD angiver spredningen på resultaterne ("Relative standard deviation").

På baggrund af dobbeltbestemmelser på samtlige prøver blev metodens analyseusikkerhed vurderet til ca. 5%.

4.2 METODEBESKRIVELSE FOR MIGRATIONSANALYSER

Til migrationsanalyser udvalgte de 5 produkter, som havde det største indhold af DETU. Migrationsanalyserne havde til hensigt at måle migrationen fra overfladen af materialerne til et kontaktmedie.

Da materialerne typisk har en glat overflade, men indvendigt har en cellestruktur, vil der være en tendens til, at skærefladerne, hvor der åbnes til materialernes indvendige cellestruktur, vil have en relativ stor overflade, og der vil kunne være en udveksling af væske mellem materialets indre og kontaktmediet. Med et stykke på 1,5 x 10 cm og en tykkelse på 0,3 cm, vil skærefladen udgøre 23% af den samlede overflade (makroskopisk set), men grundet den indvendige cellestruktur vil den faktiske overflade af skærefladen meget vel udgøre en væsentlig større del. Da det ikke var muligt at bestemme den faktiske overflade af skærefladen er der ved beregning af overflade regnet med den makroskopiske overflade af materialeprøverne.

Det blev undersøgt, om det var muligt at lave en forsøgsopstilling, hvor skærefladen ikke var i kontakt med den kunstige sved, men der blev ikke fundet en brugbar metode, og der blev derfor valgt at anvende en metode, hvor et helt stykke af materialet var nedsænket i kontaktmediet.

4.2.1 Ekstraktionstid

Det vurderes, at der i den faktiske forbrugssituation vil være en konstant bevægelse i kontaktfladen mellem materialet og huden og der er derfor benyttet omrøring ved migrationsforsøgene. I mange tilfælde vil der ligeledes kunne danne sig en hinde af sved mellem materialet og huden.

Ekstraktionstid blev, afhængig af den estimerede realistiske "worst case" eksponeringstid, sat til henholdsvis 6 og 8 timer. Ved eksponeringsberegningen er det antaget, at afgivelsen af stofferne vil være konstant over hele eksponeringsperioden og svare til den målte gennemsnitlige afgivelse per time.

4.2.2 Kontaktmedie til migrationsanalyser

Kontaktmediet er kunstigt sved i henhold til ISO 105-E04:2008 "Textiles - Tests for colour fastness - Part E04: Colour fastness to perspiration". Svedsimulanten består af 1-histidin-monohydrochlorid-1-hydrat, natriumchlorid, natriumdihydrogenfosfat og natriumhydroxid til justering af pH til 5,5.

Kontaktmediet opvarmes til 37 °C før tilsætning til produkterne.

4.2.3 Analysemetode til migrationsanalyser

En delprøve af materialet (1,5 x 10 cm, tykkelse 0,19-0,3 cm) blev afvejet. Delprøven blev anbragt i en glasbeholder, således at hele prøven var i kontakt med kunstigt sved, som var opvarmet til 37 °C inden påhældning. Migrations testen blev udført ved en temperatur på til 37 °C, idet prøverne blev anbragt i varmeskab i 6 hhv. 8 timer.

Ekstraktet blev analyseret direkte ved væskechromatografi med massespektrometrisk detektion (LC-MS-SIM). Indhold af DETU blev kvantificeret med brug af eksterne kalibreringsstandarder af DETU, fremstillet i kunstigt sved.

Der blev foretaget ægte dobbeltbestemmelser.

LC-MS betingelser:

LC-kolonne: Phenomenex Kinetex C18, Cat. No. OOD-4462-YO
100 mm x 3,0 mm x 2,6 µm
Kolonnitemperatur: stuetemperatur
Flow: 0,3 ml/min.
Mobil fase:
A: Milli-Q vand med 0,1% myresyre
B: Methanol med 0,1% myresyre
Gradient fra A: 80%, B: 20% til A: 80%, B: 20%
Injektion: 10 µl
Detektion: Tg-ion: 133, Q-ioner: 131, 132, 134

4.2.4 Validering af metode til migrationsanalyser

I overensstemmelse med Miljøstyrelsens dokument "Kemiske analyser. Krav til dokumentation af analysemetode" er der udført en verifikation af metoden mht. detektionsgrænse, måleområde, blindværdi og genfindning/korrektthed.

Der blev påvist linearitet i det anvendte måleområde (0,0015– 2,1 µg/ml) for DETU svarende til 0,0025– 3,5 µg/cm² ved 50 ml sur sved og 30 cm² prøve (begge sider af materialet: 2 x 1,5 cm x 10 cm). Der blev ikke påvist blindværdier, som havde betydning for analyseresultaterne.

Detektionsgrænsen blev bestemt til 0,3 ng/ml kunstigt sved svarende til 0,5 ng/cm² ved 50 ml sur sved og 30 cm² prøve. Kvantificeringsgrænsen blev fastlagt som 5 gange detektionsgrænsen svarende til 1,5 ng/ml svarende til 2,5 ng/cm² ved 50 ml sur sved og 30 cm² prøve.

Der blev påvist en genfinding på 98-102% for DETU ved analyse af prøve nr. 3 spiket med DETU.

Analyseusikkerheden for metoden er bestemt til 3% ud fra 6 spikes af kunstigt sved med hhv. 0,2 og 0,8 µg/ml. Dobbeltbestemmelserne af produkterne har givet en % RSD (relativ standard afvigelse) op til 13%.

4.3 RESULTATER AF INDHOLDSANALYSER

Resultaterne af indholdsanalyserne fremgår af tabel 4.5. Det blev i laboratoriet ved en visuel bedømmelse konstateret, at to af produkterne (6 og 14) ikke indeholdt dele af chloropregummi, men i stedet var lavet af et tekstilmateriale, og der blev derfor indkøbt endnu to produkter.

Tabellen viser gennemsnit af to parallelle bestemmelser. Grunddata for hvert produkt fremgår af bilag 1.

I 10 af de 14 undersøgte produkter kunne der måles DETU over detektionsgrænsen på 10 mg/kg, mens der i én prøve blev målt DBTU over detektionsgrænsen på 2 mg/kg. I prøven med DBTU blev der også målt DETU. I allergitests anvendes ofte en blanding af DETU og DBTU under betegnelsen MDTU.

Koncentrationen af DETU i de 10 materialer med koncentrationer over detektionsgrænsen var i intervallet 33-720 mg/kg. Ved polymerisering af chloropregummi tilsættes acceleratorene typisk i koncentrationer på 0,4-1,5 dele per 100 dele chloropregummi, som svarer til ca. 2.000-10.000 mg pr. kg

samlet råvarevægt. Den højest fundne koncentration (720 mg/kg) er således i størrelsen 7- 36% af det oprindeligt tilsatte (hvis det antages, at dette svarer til det typiske niveau), mens koncentrationen for de øvrige produkter er lavere end dette.

Ud fra de oplysninger der var tilvejebragt ved kortlægningen, var det forventet, at flere af produkterne ville indeholde ETU, som er oplyst at være den mest almindelige accelerator anvendt i Europa. Detektionsgrænsen for ETU er på 30 mg/kg og det kan ikke afvises, at der er anvendt ETU som accelerator i nogle af produkterne, men at restindholdet i produkterne er under detektionsgrænsen. ETU bruges i et vist omfang sammen med DETU, eksempelvis i accelerators til chloroprengummi forhandlet af Akrochem Corp.

I 4 af produkterne kunne ingen af de analyserede thiourea-forbindelser identificeres. Det kan enten skyldes, at der er benyttet andre accelerators ved fremstillingen, at materialet er en anden syntetisk gummi end chloroprengummi, eller at restindholdet af accelerators er under detektionsgrænsen. Det skal bemærkes, at alle produkter blev markedsført som chloroprengummiprodukter ("neopren" produkter) og blev ved den visuelle bedømmelse vurderet at være lavet af en opskummet elastomer.

I den tidligere danske undersøgelse af chloroprengummiprodukter blev DETU fundet i 2 af 5 undersøgte produkter i koncentrationer på henholdsvis 110 og 160 mg/kg (Nilsson og Pedersen, 2004).

I en ny undersøgelse fra Videncenter for allergi har man fundet en koncentration af DETU i løbesko af chloroprengummi på 192-251 mg/kg og koncentrationer på 76-77 mg/kg i arbejdshandsker af chloroprengummi (Friis *et al.*, 2011). DETU blev i denne undersøgelse ekstraheret med acetone. Som omtalt senere i kapitel 5 har disse produkter givet anledning til arbejdsbetinget kontakteksem.

De værdier, som er fundet i andre undersøgelser, er således inden for det koncentrationsinterval, som er fundet i nærværende undersøgelse.

TABEL 4.5
 RESULTATER AF ANALYSE AF DET EKSTRAHERBARE INDHOLD AF THIOUREA-FORBINDELSER I CHLOROPRENGUMMIPRODUKTER (GENNEMSNIT AF 2 UAFHÆNGIGE BESTEMMELSER).

Prøve nr.	Type af produkt	Indhold, mg/kg						
		TU	ETU	DMTU	DETU	DBTU	DPTU	EBTU
1	Lang våddragt til børn	< d.g.	< d.g.	< d.g.	610	< d.g.	< d.g.	< d.g.
2	Kort våddragt til børn	< d.g.	< d.g.	< d.g.	350	< d.g.	< d.g.	< d.g.
3	Chloroprengummi t-shirt til børn	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.
4	Chloroprengummisokker til børn	< d.g.	< d.g.	< d.g.	33	< d.g.	< d.g.	< d.g.
5	Badesko til børn	< d.g.	< d.g.	< d.g.	720	< d.g.	< d.g.	< d.g.
7	Klip-klap-sandaler med chloroprengummirem til voksne	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.
8	Sportssandal med chloroprengummiforinger til voksne	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.
9	Håndledsstøttebind	< d.g.	< d.g.	< d.g.	670	60	< d.g.	< d.g.
10	Albuestøttebind	< d.g.	< d.g.	< d.g.	140	< d.g.	< d.g.	< d.g.
11	Håndledsstøttebind	< d.g.	< d.g.	< d.g.	150	< d.g.	< d.g.	< d.g.
12	Lårstøttebind	< d.g.	< d.g.	< d.g.	480	< d.g.	< d.g.	< d.g.
13	Handsker til kajak	< d.g.	< d.g.	< d.g.	47	< d.g.	< d.g.	< d.g.
15	Chloroprengummisleeve til I-PAD (taske)	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.
16	Hætte til kajak	< d.g.	< d.g.	< d.g.	140	< d.g.	< d.g.	< d.g.
Detektionsgrænse, mg/kg		30	2	5	6	9	9	30

< d.g. Under den angivne detektionsgrænse.

4.4 RESULTATER AF MIGRATIONSANALYSER

På basis af indholdsanalyserne blev fem produkter udvalgt til migrationsanalyse. Da der ved indholdsanalyserne i de fleste produkter kun var blevet fundet DETU, blev der ved migrationsanalyserne kun analyseret for dette ene stof.

Den benyttede ekstraktionstid er identisk med den anslåede realistiske "worst case" eksponeringstid, som er angivet i tabel 3.1. For våddragt og badesko til børn var den således på 6 timer, mens den for de to støttebind var 8 timer.

Resultaterne er vist i tabel 4.6. Den samlede migration af DETU i løbet af ekstraktionsperioden varierede fra 5,6 til 10,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Den samlede migration svarer til den mængde, som brugeren maksimalt kan blive eksponeret for i løbet af en dag. Migrationsraten, udtrykt som migrationen per time, varierede fra 0,9 til 1,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$.

For at kunne sammenligne migrationsraten med det samlede indhold i materialerne, er det nødvendigt at estimere indholdet af DETU per cm^2 materiale. Tykkelsen af de undersøgte chloroprengummimaterialer var mellem 1,9 og 3 mm. Vægtfylden af chloroprengummimaterialer varierer med cellestrukturen, men er for materialer til våddragter angivet at være 0,25 g/cm^3 (DuPont, 2008.) Hvis der regnes med en vægtfylde på 0,25 g/cm^3 , kan det samlede indhold af det materiale, som havde det højeste indhold (badesko til børn), beregnes til 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ($720 \mu\text{g}/\text{g} \cdot 0,25 \text{ g}/\text{cm}^3 \cdot 0,28 \text{ cm}$). Den laveste værdi for de fem materialer kan beregnes til 24 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (kort våddragt til børn). Sam-

menlignet med disse værdier er det relativt store mængder, der er målt ved migrationsanalyserne. For alle produkterne udgør migrationen i forsøgsperioden fra 24% til 34% af det samlede ekstraherbare indhold.

I den tidligere undersøgelse af chloroprengummi blev der i laboratoriet fundet en afgivelse af DETU fra waders på $0,074 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ over en ekstraktionsperiode på 6 timer (Nilsson og Pedersen, 2004). Dette svarer til en gennemsnitlig rate på $0,012 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$. I et "Real life" eksperiment, hvor der blev målt på DETU i vand fra en dykkerdragt efter brug i 155 minutter, blev der fundet en samlet afgivelse til vandet på $0,00028 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (angivet i rapporten per cm^2 hudareal, men der er her regnet med, at forholdet mellem hudareal og arealet af overfladen af dykkerdragten, der vender mod huden, er ca. 1:1) (Nilsson og Pedersen, 2004). Der blev således i den foregående undersøgelse målt migrationsrater i størrelsen 100 til 1000 gange mindre end de målte rater i nærværende undersøgelse. Der er ikke fundet nogen forklaring på denne forskel.

I laboratorieforsøget blev der i lighed med nærværende undersøgelse målt migration fra et helt stykke chloroprengummi materiale nedsænket i kontaktmediet, dvs. der var også i det forsøg kontakt mellem snitflade og kontaktmedie. Forskellen mellem resultaterne af de to forsøg kan således ikke forklares med forskelle i forsøgsbetingelser, hvad angår kontakt mellem kontaktmedie og den indre cellestruktur i snitfladerne.

Som angivet i afsnit 2.1 er der i amerikanske undersøgelser af ETU fundet, at der fra et chloroprengummimateriale ved ekstraktion i vand på 57°C over 7 dage blev afgivet $2 \mu\text{g}$ ETU pr. cm^2 (NTP, 2011) (angivet som $0.02 \text{ mg}/\text{sqr inch}$). Den samlede migration af DETU over en 6-8 timers forsøgsperiode er således 4-6 gange højere end den samlede migration af ETU over en 7 dages periode i den amerikanske undersøgelse. Beregnet som migration per time er forskellen meget større.

I forhold til disse to undersøgelser er der således fundet relativt høje migrationsrater i nærværende undersøgelse.

TABEL 4.6
RESULTATER AF UNDERSØGELSEN AF MIGRATIONEN AF DETU FRA CHLOROPRENGUMMIPRODUKTER.

Nr.	Type af produkt	Indhold mg/kg	Ekstraktionstid timer	Størrelse af prøve (bredde x længde) cm	Tykkelse mm	Samlet overflade, cm^2 *1	Samlet migration i løbet af ekstraktionen $\mu\text{g}/\text{cm}^2$	Migrationsrate $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$
1	Lang våddragt til børn	610	6	1,5 x 10	2,4	35,5	10,6	1,8
2	Kort våddragt til børn	350	6	1,5 x 10	2,7	36,2	5,6	0,9
5	Badesko til børn	720	6	1,5 x 10	2,8	36,4	10,0	1,7
9	Håndledsstøttebind	670	8	1,5 x 10	1,9	34,4	8,6	1,1
12	Lårstøttebind	480	8	1,5 x 10	3,0	36,9	7,1	0,9

*1 Angiver samlet overflade af overside + underside + snitflade (der er ikke taget højde for at snitfladen mikroskopisk kan have en større overflade)

5 Sundhedsmæssig vurdering

5.1 KONTAKTALLERGI - MEKANISMER OG TERMINOLOGI

En lang række lavmolekylære stoffer, som eksempelvis thiourea-forbindelser, er i stand til at fremkalde kontaktallergi hos mennesker. Allergisk kontaktdermatitis er den kliniske manifestation af allergi, som udløses lokalt hos sensibiliserede personer, eksponeret for det allergifremkaldende stof over et vist niveau. Kontaktallergi kaldes også Type IV allergi eller forsinket hypersensitivitet. Sidstnævnte indikerer, at den kliniske reaktion i form af eksem, som regel først optræder 18-48 timer efter eksponeringen, da immunsystemets reaktion indebærer en række celledierede processer, som tager tid.



Figur 5.1
EKSEMPLER PÅ KONTAKTALLERGI OVER FOR PRODUKTER AF CHLOROPRENGUMMI (FOTOS STILLET TIL RÅDIGHED AF VIDENCENTER FOR ALLERGI).

I Danmark antages det, at mindst 10% af befolkningen lider af kontaktallergi over for et eller flere stoffer (Videncenter for Allergi)⁴. Det vides endnu ikke med sikkerhed, hvorfor nogle mennesker lettere udvikler kontaktallergi end andre, men faktorer som arvelig disposition, hudens proteinsammensætning og forskellige miljøfaktorer anses at spille en rolle. Blandt miljøfaktorerne er kontaktallergenets potens, koncentrationen af allergenet, varighed og hyppighed af eksponeringen samt eventuel samtidig eksponering for hudirriterende stoffer (Videncenter for Allergi)⁵.

Kontaktallergener er overvejende haptener, dvs. lavmolekylære stoffer, der kan trænge ind i huden og reagere med proteiner i det øverste hudlag, hvorved der dannes immunogene hapten-proteinkomplekser, der opfattes som fremmede af kroppen. Men også stoffer, som ikke umiddelbart reagerer med proteiner, kan udløse kontaktallergi ved bioaktivering til reaktive forbindelser i huden. Disse såkaldte prohaptener indeholder strukturelle elementer, der er følsomme for metabolisk transformation og dannelse af protein-reaktive forbindelser, der kan udløse kontaktallergi. Denne transformation kan også finde sted i huden ved hjælp af cytokrom P450 enzymer.

Som udgangspunkt udvikles allergien i to faser, en indledende sensibiliseringsfase eller induktion og en efterfølgende provokation eller eliciteringsfase.

⁴ <http://www.videncenterforallergi.dk/>

⁵ <http://www.videncenterforallergi.dk/allergi-eksem-sygdomsmekanisme.html>

I sensibiliseringsfasen reagerer immunsystemet på eksponeringen, hvor de dannede haptent-proteinkomplekser opfanges af de såkaldte Langerhans celler, som transporterer stofferne til de drænende lymfeknuder. Her kommer de i kontakt med T-lymfocytter, som derved aktiveres og bliver i stand til at genkende det allergifremkaldende stof ved næste eksponering.

Cellerne deler sig og danner en klon af T-celler, der spredes i blodbanen og lymfekarrene og vil være i stand til at genkende haptent-proteinkomplekset ved efterfølgende eksponering for allergenet. Herved er allergien dannet. Der ses ingen symptomer i denne fase.

Ved den næste eksponering genkendes allergenet af T-cellerne, som vil stimulere dannelsen af en række signalstoffer, der igen aktiverer andre celler i immunsystemet, blandt andet makrofager. Makrofagerne vil herefter angribe celler med allergenet på overfladen og frigive destruktive enzymer, som medfører vævsødelæggelse og eksem på de områder af huden, hvor eksponeringen finder sted. Denne fase kaldes eliciteringsfasen, og symptomerne viser sig normalt 24-48 timer efter eksponeringen.

Meget potente allergener kan virke sensibiliserende ved den første kontakt, mens mindre potente allergener først virker sensibiliserende efter flere års udsettelse.

Kontaktallergi anses normalt for at være en tærskel-effekt, men individuelle forskelle i følsomhed er dog afgørende for induktions- og eliciteringsniveauerne. Derfor ses store variationer fra person til person, og fastsættelse af en DNEL-værdi⁶ i forbindelse med risikovurdering kan være vanskelig. Allergens potens vil influere på tærskelværdien for især induktion, mens elicitering er mindre afhængig heraf. I forbindelse med eksponerings- og risikovurdering, er den dosis, der tilføres per hudareal afgørende (WHO, 2008). Induktions- og eliciteringstærsklen kan benyttes som et mål for stoffets potens og beregnes på baggrund den testede koncentration, størrelsen af applikationsstedet (eksponeret areal) og applikationsvolumenet.

Almindeligt accepterede metoder til test af kemiske stoffers allergene egenskaber er alle baseret på dyreforsøgsmodeller. Testene er primært designet til at sige noget om induktionsrisikoen, dvs. risikoen for raske for at udvikle allergi.

Den mest udbredte model har tidligere været Guinea Pig Maximization Test (GPMT), hvor teststoffet injiceres i marsvin sammen med Freund's komplette adjuvans (en opløsning af antigener der tilsættes for at booste immuniseringen). En allergisk reaktion udløses efterfølgende ved en lukket lappetest, hvor stoffet påføres hudoverfladen i en koncentration, der ligger lidt under den koncentration, der kan medføre irritation. Testen har været anvendt til potensvurdering på baggrund af antal dyr, der reagerer ved testen, men giver ikke information om tærskeldosis, da der som oftest kun testes et sæt koncentrationer.

I dag foretrækkes især test i lokale lymfeknuder i mus og disse tests er også mere velegnede til at vurdere potens. Princippet i Local Lymph Node Assay (LLNA) testen er, at allergifremkaldende stoffer forårsager en øget deling af hvide blodlegemer i den lymfeknude, som afdræner området, hvor det allergifremkaldende stof påføres. Jo mere stof der applikeres, og jo mere potent det er, desto kraftigere deling sker der af de hvide blodlegemer i lymfeknuden.

⁶ DNEL står for *Derived No Effect Level* som angiver det eksponerings-niveau, under hvilket der ikke vil forventes sundhedsmæssige effekter.

Graden af celledeling sammenlignes med ikke behandlede kontroldyr. Forholdet mellem behandlede og ikke behandlede mus kan udtrykkes i et indextal, og dette index skal være mindst 3, for at man regner stoffet for muligt allergifremkaldende.

I en mere følsom udgave af lymfeknude-testen, Sensitive Lymph Node Assay (SLNA), bestemmes sensibiliseringspotentialen ved at vurdere den samlede aktivitet i lymfeknuden.

Viden om induktionsniveauer kan også fås fra raske menneskers almindelige brug af konkrete produkter med et kendt indhold af allergifremkaldende stoffer. Imidlertid vides det ofte ikke, hvad indholdet har været i produkter, som er anvendt, og induktionsfasen giver ingen symptomer. Derfor bliver man først opmærksom på problemet, når der opstår eksem, dvs. elicitering. Generelt set vil den mængde, der skal til for at inducere allergi, være højere end den dosis, som kan provokere eksem hos den sensibiliserede (elicitering). Anvender man eliciteringsniveauet som tærskelværdi i risikovurdering, vil man beskytte raske fra at udvikle allergi og de allerede sensibiliserede fra at udvikle allergiskeksem.

Risikoen for både induktion og elicitering afhænger i praksis af, hvordan man konkret udsættes f.eks. hyppighed af applikationer, hudområder, vehikler mm.

Viden om elicitering fås i praksis udelukkende fra undersøgelser af mennesker, som har udviklet allergi over for de konkrete stoffer.

Diagnostisering af kontaktallergi hos mennesker foregår ved hjælp af lappe-test, også kaldet epikutantest, hvor patienten udsættes for små mængder af det allergifremkaldende stof i et lille kammer, som fastgøres på ryggen med plaster. Her får det lov til at sidde i 48 timer, hvorefter hudreaktionen på det pågældende sted aflæses efter en international standard. Reaktionen kan være op til 8-14 dage om at manifestere sig.

En ordliste med relevante termer benyttet i forbindelse med kontaktallergi er vist i boksen nedenfor.

Allergener er stoffer, der kan fremkalde allergi.

Kontaktallergi er specifik cellemedieret allergisk reaktion i huden over for lavmolekylære stoffer (haptener), som optages i huden og aktiverer immunsystemet i form af T-celler, der er i stand til at genkende stoffet ved efterfølgende eksponering. Kontaktallergi udvikles i to faser kaldet *induktion* eller *sensibilisering* og *elicitering*. Kontaktallergi kaldes også Type IV-allergi eller forsinket hypersensitivitet. Begge faser er afhængige af flere faktorer, blandt andet stoffets potens og eksponeringens størrelse, dvs. koncentration, varighed og hyppighed.

Symptomerne på kontaktallergi er eksem, som viser sig ved rødme og hævelse af huden. Det kan være knopper og småblærer, der bliver til sår. Hvis eksemet ikke behandles, kommer der revner i huden. Huden bliver stiv og skællet, og eksemet kan blive kronisk. Eksemet opstår først på det hudområde, hvor man har været i kontakt med det allergifremkaldende stof.

Induktion eller **sensibilisering** er den fase, hvor personen første gang udsættes for det allergifremkaldende stof, som opfanges af immunsystemets Langerhans celler. Disse celler transporterer stoffet til de dybereliggende lymfekar og videre til de lymfeknuder, hvor der sker en aktivering af specifikke T-celler. T-cellerne deler sig og spredes i blodbanen, hvor de efterfølgende vil være i stand til at genkende det allergifremkaldende stof. Induktionsfasen er symptomfri.

Elicitering eller **provokation** er den fase, hvor den sensibiliserede person udsættes for det allergifremkaldende stof, som genkendes af de aktiverede T-celler. T-cellerne bindes til allergenet og udløser en reaktion i immunsystemet, der fører til lokal vævsødelæggelse og symptomer i form af eksem.

Eliciteringstærskelen er den højeste koncentration (i %) eller dosis per hudareal ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) af allergenet, der ikke udløser en allergisk reaktion i et sensibiliseret individ. Som udgangspunkt vil denne koncentration være lavere end den koncentration, der medfører induktion.

MET₁₀ (MET = minimum elicitation threshold) er minimum eliciteringsniveauet, som inducerer et respons i 10% af de testede individer.

Potens kan defineres som kemikaliets relative evne til at inducere sensibilisering, som igen bestemmes af den mængde af kemikalie per arealenhed af huden, som er nødvendig for at sensibilisere et ikke tidligere eksponeret individ (WHO, 2008). Data til vurdering af potens kan komme fra både humane erfaringer/studier, tests i lokale lymfeknuder i mus (LLNA/SLNA) og eventuelt andre dyreforsøg (Guinea Pig Maximization Test og Buehler test). Resultater fra sidstnævnte tests kan dog sjældent kvantificeres.

Haptener er lavmolekylære stoffer, der ikke i sig selv kan fremkalde et immunrespons, men som ved binding til et større molekyle, f.eks. et protein, kan virke sensibiliserende.

Prohaptener er stoffer, som først kan aktivere immunsystemet efter metabolisering og bioaktivering i huden.

Lappetest (epikutantest) er en veletableret metode til diagnosticering af allergisk kontakteksem. Ved testen udsættes patienten for et eller flere allergener, som kan fremprovokere en eksemreaktion, såfremt personen er sensibiliseret. Teststofferne påsættes huden under okklusion (tildækning) enten ved hjælp af testkamre og plastre eller "ready-to-use" testpræparationer eller en lav koncentration af allergenet sættes på ryggen. Efter 2 dage fjernes plasteret, og man kan da inden for en uge se, om der er kommet en reaktion på huden, hvor prøven Lappetestreaktioner vurderes ud fra en international standard, og en reaktion kan klassificeres som henholdsvis tvivlsom (+/-), svag (+), stærk (++) eller ekstrem positiv (+++).

Klinisk relevans af kontaktallergi over for et stof er defineret som kontakteksem opstået eller forværret som følge af en sandsynliggjort/dokumenteret udsættelse for det pågældende allergen. Kontakteksemet skal således helt eller delvist kunne forklares ved udsættelsen for det pågældende allergen, hvad angår tidsmæssig sammenhæng, lokalisering og eksponeringens intensitet, ideelt koncentrationen af allergen.

Kilder: Videncenter for Allergi; ECHA, 2010; AMI, 2004; Dansk Kontaktdermatitis Gruppe, 2005

5.2 SAMMENFATNING AF DEN EKSISTERENDE VIDEN OM KONTAKTALLERGI FORBUNDET MED EKSPONERING FOR THIOUREA-FORBINDELSER

Meget af den tilgængelige litteratur om kontaktallergi udløst af thiourea-forbindelser i chloroprengummi stammer fra kasuistikker, der demonstrerer den allergene effekt af forbindelserne hos personer eksponeret for forskellige produkttyper, der indebærer tæt hudkontakt, blandt andet gummihandsker, knæbind/støtter, waders, våddragter, håndledsstøtter til tastaturer, løbesko og gummiremme (Gudi *et al.*, 2004; Kroft and Valk, 2007; Liipo *et al.*, 2011; Martínez-González *et al.*, 2009; Aplin *et al.*, 2001; Alcántara *et al.*, 2000; Buus *et al.*, 2002; Mizuno *et al.*, 2011; Munoz *et al.*, 2008; Woo *et al.*, 2004; Yokota *et al.*, 2007; Friis *et al.*, 2011).

Herudover er der rapporteret retrospektive analyser af lappetestresultater fra store grupper af patienter mistænkt for gummikemikalieallergi i Nordamerika, Sverige, Tyskland og Finland.

I de større retrospektive undersøgelser af brede patientgrupper skelnes ofte mellem erhvervsmæssig relevans af allergien og generel klinisk relevans.

Analyserne fra det nordamerikanske kontaktdermatitisselskab (NACDG) er fra henholdsvis perioden 1998-2000 og 1992-2004. MDTU (mixed dialkyl thiourea = DETU+DBTU) har været en fast del af NACDG-standard testpakken siden 1991, hvor stofferne testes i 1% petrolatum. MDTU blev valgt til årets allergen i 2009 af NACDG på grund af den højeste rate for klinisk relevans blandt stofferne i NACDG's standardbatteri. Fra 1998 til 2000 blev der blandt 5.807 patienter lappetestet af NACDG med MDTU fundet 1,1% positive reaktioner. Heraf blev klinisk relevans anset for sikker for 15,6%, sandsynlig for 25% og mulig for 42,2%. (Anderson, 2009; Comfere *et al.*, 2005)

NACDG's resultater for 22.025 patienter med allergi testet i perioden 1992 til 2004 viste, at 225, svarende til 1%, reagerede positivt på MDTU. Af disse var 173 (76,9%) klinisk relevante og 29 (17,1%) erhvervsmæssigt relevante. Positive reaktioner over for andre gummikemikalier var signifikant højere hos de patienter, som reagerede positivt på MDTU sammenlignet med de, der ikke reagerede. Endvidere konkluderes det, at det er nødvendigt at inddrage flere individuelle thiourea-forbindelser i fremtiden for bedre at kunne karakterisere epidemiologien, krydsreaktivitet, kilder og klinisk signifikans af allergisk kontakt dermatitis fra thiourea-forbindelser. (Warshaw *et al.*, 2008)

Resultater fra perioden januar 1999 - juni 2001 fra Mayo Klinikken (USA) kontaktdermatitisgruppe viste 1,2% positive reaktioner blandt 1.321 testede patienter. Der blev anvendt samme kriterier til evaluering af testresultaterne gennem hele testperioden. I perioden 2001 til 2002 viste resultater fra NACDG en rate på 0,8% positive blandt 4.897 patienter. Af disse blev 18,4% anset for sikre med hensyn til relevans, hvilket på det tidspunkt placerede MDTU på en andenplads efter epoxyresin. Fodtøj ansås for den væsentligste årsag sammen med handsker anvendt i erhvervsmæssig sammenhæng. Resultaterne førte til en anbefaling af, at MDTU blev overvejet i forbindelse med screeningtests. Det vurderes, at screening med MDTU fanger op til 75% af relevante thiourea-reaktioner (McCleskey og Swerlick, 2001).

I en svensk analyse viste 28 (1,1%) ud af 2.491 rutinetestede patienter på universitetshospitalet i Lund positiv reaktion over for DPTU. Stoffet blev testet, da dermatologiafdelingen på hospitalet i mange år havde benyttet en tape til lappetest, som viste sig at indeholde DPTU. 15 af de 28 DPTU-positive blev yderligere testet med fortyndinger af DPTU, og 11 blev testet med fortyndinger af phenylisothiocyanat (PITC). En patient reagerede ned til en koncentration på 0,000001% DPTU. Alle patienter, der reagerede på DPTU, reagerede også på PITC. Det er dog ikke klart, om patienterne er sensibiliseret for begge stoffer eller kun det ene af dem, da begge stoffer er forurenede med det andet. Det vides heller ikke, om der evt. er tale om sensibilisering for andre stoffer, som findes sammen med stofferne eller dannes i huden. Koncentrationerne af DPTU i tapen var lavere end de 0,3-0,5% (w/w) tilsat PVC-materialet, da det nedbrydes af varme under produktionsprocessen. Men den lille tilbageværende mængde var tilstrækkelig til at elicitere. De fleste patienter reagerede på koncentrationer ned til 0,001% (DPTU $0,4 \times 10^{-4}$ mol/L, PITC $0,8 \times 10^{-4}$ mol/L). (Fregert *et al.*, 1982)

I en tysk undersøgelse blev 67.188 patienter, som var mistænkt for at have gummihandskeallergi, lappetestet i perioden 1995-2001 på hudafdelinger hørende til "Information Network of Departments of Dermatology" på universiteter i Göttingen og Erlangen. Blandt patienter med erhvervsbetinget handskeallergi blev 1.443 lappetestet med DPTU og 1.436 med DBTU. Positive reaktioner sås hos henholdsvis 0,3 og 0,1% af patienterne. Reaktioner på andre kemikalier (bl.a. thiuram) i gummihandsker sås hos en større andel af patienterne og det konkluderes, at thiourea-forbindelser spiller en mindre rolle i forbindelse med gummihandsker og kontaktallergi. (Geier *et al.*, 2003)

En finsk undersøgelse omfattede 15.100 patienter, som blev lappetestet på fem forskellige hospitaler med en blanding af DETU (0,5%), DBTU (0,5%) og DPTU (0,5%). 1.500 reagerede positivt på blandingen. Blandt 1.500 mistænkt for gummiallergi viste 59 (0,39% af alle undersøgte patienter) patienter positiv reaktion over for thiourea-blandingen, 35 af disse med en reaktion på 2+. De enkelte thiourea-forbindelser blev testet på 33 af de 59 positive over for blandingen. DETU gav en positiv reaktion hos 24 (73%), DPTU hos 5 (15%) og kun 1 (3%) reagerede på DBTU. Mænd med kontaktallergi over for thiourea-forbindelser var gennemsnitligt 10,5 år yngre end kvinderne, hvilket forventes være forårsaget af mere udstrakt kontakt med sportsudstyr. Positiv reaktion over for blandingen men ikke de enkelte thioureaforbindelser sås hos 4 personer. Forfatterne forventer, at en højere koncentration af stofferne (1%) kunne have udløst en positiv reaktion. (Liippo *et al.*, 2010)

Krydsreaktioner mellem de enkelte thiourea forbindelser er ikke rapporteret i nogen af de refererede undersøgelser og anses for at være ualmindeligt (Liippo *et al.*, 2010).

For at klarlægge mekanismen bag kontaktallergi fremkaldt af DPTU har Samuelsson *et al.* (2010) undersøgt om DPTU er et prohaptent, der aktiveres ved metabolisme i huden. Metabolitter dannet ved behandling med P450 enzymer og levermikrosomer omfattede 1-diphenylurea (DPU), phenylisothiocyanat (PITC) og phenylisocyanat (PIC). Disse metabolitter blev sammen med DPTU testet i lokale lymfeknude-test i mus (LLNA) hvor to ud af tre metabolitter var stærkt sensibiliserende hvorimod DPTU, som tidligere vist, ikke giver positivt resultat. Dette kan forklare at lappetest med DPTU kan give falsk negative reaktioner, da hudgennemtrængeligheden er begrænset og koncentrationen dermed bliver meget lille. Samtidig foreslår forfatterne, at metabolitterne inddrages i screeningstest for at øge mulighederne for at diagnosticere kontaktallergi udløst af DPTU. Denne anbefaling fremkommer i store dele af den refererede litteratur, da underdiagnostisering af kontaktallergi over for thiourea-forbindelser i gummi ved brug af standardserier til screening, er et erkendt problem.

Allergisk kontaktdermatitis forårsaget af thiourea forventes generelt at være underrapporteret, da thiourea-forbindelserne ikke har været fast andel af lappetest-serier anvendt i klinikken. Samtidig er brugen af chloroprengummi til blandt andet beskyttelsesudstyr til ældre steget og kan føre til en ændring af opfattelsen af thiourea-sensibilisering som en mere sjælden årsag til gummi-allergi (Sakata *et al.*, 2006).

Med hensyn til sandsynlige induktions- og eliciteringsniveauer er litteraturen noget begrænset. Baseret på en kasuistik oplyses det i en undersøgelse fra det danske Videncenter for Allergi, at sko med indhold af DETU på 192-251 ppm udløste en allergisk reaktion (Friis *et al.*, 2011). I en anden case sås allergisk reaktion ved et indhold af DETU på 76-77 ppm i arbejdshandsker. Det

understreges dog samtidig, at det skal bekræftes i nye studier om dette er de generelle eliciteringskoncentrationer for chloropren-gummiprodukter (Friis *et al.*, 2011).

I den svenske undersøgelse var indholdet af DPTU i den tape, der forårsagede allergiske reaktioner 0,005-0,10% (w/w) i flest prøver dog 0,01-0,02% (w/w) (100-200 ppm). Indholdet af PICT var 0,001-0,003% (w/w). Ved lappetest reagerede patienter på fortyndinger af DPTU og PICT ned til 0,001% (10 ppm) (Fregert *et al.*, 1981).

Rapporteret indhold af thiourea-forbindelserne i testmaterialet til lappetest var i den finske undersøgelse 0,5-1% (w/w).

På baggrund af den tilgængelige litteratur er det vanskeligt at skelne præcist mellem induktionsniveauer og eliciteringsniveauer, da det ikke i alle tilfælde er klart, hvad der er årsag til sensibiliseringen.

En opsummering af resultaterne af de retrospektive undersøgelser fra den refererede litteratur er vist i tabel 5.1.

TABEL 5.1
OVERSIGT OVER VÆSENTLIGE RESULTATER VEDRØRENDE KONTAKTALLERGI TIL THIOUREAFORBINDELSER.

Stof	Antal undersøgte	Produkter	Type af undersøgelse	Resultat
DETU+DBTU	5.807 (patienter lappetestet med standardbatteri)	Ikke kendt/rapporteret	Retrospektiv analyse (NACDG/USA) 1998 - 2000	1,1% positive heraf 15,6% sikre, 25% sandsynlige og 42,2% mulige
DETU+DBTU	21.898 (patienter lappetestet med standardbatteri)	Fodtøj (20%) og handsker (12,9%) hyppigste årsag til allergien	Retrospektiv analyse (NACDG/USA) 1992 - 2004	1% positive (225) 76,9% (173) klinisk relevante og 17,1% (29) erhvervs-mæssigt relevante 25% af de 173 'positive' reagerede positivt på andre gummikemikalier
DETU, DBTU, DPTU, ETU	1.368 (patienter lappetestet med standardbatteri)	Ikke kendt/rapporteret	Retrospektiv analyse (Mayo Clinic/USA) 1999 - 2001	2,4% positive dag 5. Heraf 42% klinisk relevante reaktioner.
DPTU, PICT ¹⁾	2.491 (patienter lappetestet med 1% DPTU i petrolatum og 0,1% i acetone)	Tape backing benyttet til lappetest. Leukoflex® samme batch: 0,005-0,10% (w/w) men flest prøver med 0,01-0,02%. PICT: 0,001-0,003%. I DPTU anvendt til test: 0,007% PICT. I PICT anvendt til test: 0,19% DPTU.	Patientundersøgelser, Lund, Universitetshospital	28 positive overfor DPTU i konc. lavere end 1%. Alle testede patienter sensitive over for DPTU reagerede på PICT. Ikke klart om patienterne reagerer på både DPTU og PICT - eller en af dem. Begge er forurenede med den anden. 0,3-0,5% (w/w) DPTU i PVC og 0,5-1,5% i gummi. I PICT anvendt til test og udsat for lys steg DPTU-indholdet fra 0,007% til 1% over to uger.
DPTU, DBTU	67.188 patienter lappetestet i perioden 1995-2001 af Information Network Departments of Dermatology (IVDK). 9.551 havde arbejdsbetinget kontaktdermatitis	Gummihandsker	Retrospektiv analyse (Information Network Departments of Dermatology (IVDK) Tyskland) 1995 - 2001	Positiv respons hos patienter med arbejdsbetinget kontaktallergi og handskallergi på DPTU: 0,3% af 1443 og DBTU: 0,1% af 1436 Thiourea og 1-DPG ser ud til at spille en mindre rolle i

Stof	Antal undersøgte	Produkter	Type af undersøgelse	Resultat
	tis. 3.786 blev testet for handskeallergi. 2047 opfyldte begge kriterier.			gummihandskeallergi. Gummihandskeallergi ses mest hyppigt hos sundhedsarbejdere og dernæst rengøringspersonale.
DBTU, DETU, DPTU	15.100 patienter lappedestet i perioden 2002 til 2007 på fem finske dermatologiske klinikker. 1.500 med mistænkt gummiallergi blev testet med gummikemikalieserien.	Knæstøtter, fodtøj, sports- og fiskeudstyr og gummihåndtag.	Patientundersøgelse (Dermatologiklinikker, Finland) Konc. af TU-forbindelser i blanding: 0,5% Konc. af enkeltstoffer: 1%	Blandingen: 59 positive (0,39%). Hos 35/59 var reaktionen 2+ eller mere. DETU positiv i 33/59 (73%). DPTU positiv i 5/33 (33%). DBTU positiv i 1/33 (3%). 4/59 reagerede ikke på de enkelte thiourea-forbindelser, men tre på thiuram. Krydsreaktioner mellem individuelle thiourea-forbindelser blev ikke set. Thiourea-sensibilisering hos 0,30% af de finske dermatologi-patienter med mistænkt kontaktallergi. I en tilsvarende amerikansk undersøgelse reagerede 1% positivt på thiourea. Klinisk relevans var lidt lavere i den amerikanske undersøgelse. Mænd var gennemsnitlig 10,5 år yngre end kvinderne (forklares med sportsudstyr).

¹⁾ Phenylthioisocyanat

En opsummering af resultaterne fra kasuistikker gennemgået i den refererede litteratur er vist i tabel 5.2.

TABEL 5.2
OVERSICHT OVER KASUISTIKKER VEDRØRENDE KONTAKTALLERGI OVER FOR THIOUREAFORBINDELSER (SE REFERENCER I BESKRIVELSEN OVENFOR).

Stof	Antal undersøgte	Produkter	Type af undersøgelse	Resultat
DBTU, DETU, DPTU	1 kvinde, 51 år, tidligere historik med astma og rhinitis	Slimming suit (slanke- dragt)	Kasuistik, Lappetest: Test af produkt, DPTU, DETU, DBTU. Positiv for DPTU.	Kløende erythema-vesiculært udbrud på lår og endeballer. Ingen krydsreaktion til DETU og DBTU
DBTU, DETU, DPTU	1 kvinde, 55 år, ingen tidligere historik med allergi eller atopi.	Ortopædisk hofteholder med chloroprengummi- kanter indeholdende DPTU.	Kasuistik, Lappetest:	Kløende erythema-vesiculært udbrud på lår og talje. Lappetest: positiv reaktion for DPTU. Testet 2 måneder efter første reaktion. Krydsreaktioner diskuteret.
DETU, DBTU	1 mand, 29 år	Våddragt	Lappetest	Eksem på hals, ryg og krop. Positiv for DBTU (+) og DE- TU (+++) samt våddragten.

Stof	Antal undersøgte	Produkter	Type af undersøgelse	Resultat
EBTU, DETU, DBTU	1 mand, 59 år	Knæstøttebind	Lappetest	Kløende dermatitis, der spredtes fra knæet til hele kroppen. Stærk reaktion på DETU og DBTU samt EBTU og knæstøtte.
TUs	1 kvinde, 50 år	Brystimplantat	Lappetest	Granulomatøs reaktion. ACD fra thiourea og thiuram kan være underdiagnostiseret, da de ikke er en fast del af standardtest.
DETU	1 mand, 22 år 1 mand, 44 år	1) Våddragt/løbesko Indhold i sko: 192-251 ppm DETU. 2) Armstøtte / chloropren-gummihandsker Indhold i handsker: 76-77 ppm DETU	Lappetest	1) Positiv respons på DETU og chloroprengummidelen af sko 2) Positive respons på DETU og handsker Sandsynlige eliciteringsniveauer: Indhold i sko: 192-251 ppm DETU. Indhold i handsker: 76-77 ppm DETU. Skal yderligere undersøges om dette er de generelle niveauer for elicitering
DPTU, DBTU	1 kvinde, 28 år	Våddragt	Lappetest med standard gummi og tekstil-serien.	Kløe og erythem over hele kroppen 4 timer efter brug af våddragt. Positiv reaktion på DBTU og våddragt i lappetest efter 48 og 96 timer. Ingen krydsreaktion overfor andre thiourea-forbindelser.
MDTU, DBTU, DETU	1 mand, 55 år	Gummiprodukter, årepresse	Lappetest standard	Kløende eksem på hænder og øjenlåg. Positiv reaktion overfor MDTU, DBTU og DETU. Standard lappetests fanger ikke 25% af thiourea-allergierne. Anbefaler brug af R-1000 serierne, især til sundhedsarbejdere.
MDTU, DETU	1) Kvinde, 43 år 2) Kvinde, 19 år	Chloroprengummihåndtag på rullevojn	Lappetest	1) Dermatitis på håndflader, fingre, håndled og arme 2) håndflader og fingre Positiv reaktion hos begge over for MDTU og DETU Historik med børneeksem
DETU	1 mand, 41 år, atopisk dermatitis som barn.	Chloroprengummi waders	Lappetest	Kløende erythem på underben bredt til ryg og arme. Positiv respons på DETU i lappetest.
DBTU, DETU, DPTU	1) Kvinde, 60 år 2) Mand, 49 år 3) Kvinde, 68 år	Knæstøtte Håndledsstøtte til keyboard Iltmaske (gummirem)	Lappetest	1) Positiv DETU 2) Positiv TU og DETU 3) Positiv DETU og DBTU.
MDTU	1 mand, 62 år	Benprotese	Lappetest	Positiv respons i lappetest overfor MDTU

Stof	Antal undersøgte	Produkter	Type af undersøgelse	Resultat
MTDU, DETU	1 kvinde, 66 år	Knæstøtte	Lappetest	Allergisk reaktion efter 18 måneder. Positiv reaktion i lappetest på MDTU, DETU og knæstøtten
MDTU	1 Kvinde, 29 år	Computer håndledshviler	Lappetest	1) Positiv MDTU (+++)

I en lokal lymfeknude test i mus (LLNA - murine local lymph node assay), hvor fire thioureaforbindelser (diphenylthiourea (DPTU), dibutylthiourea (DBTU), dilaurylthiourea (DLTU) and diethylthiourea (DETU)) blev testet, blev kun DLTU klassificeret sensibiliserende. I den mere følsomme SLNA-test (sensitive mouse lymph node assay) blev alle fire stoffer fundet sensibiliserende.

Resultatet af *in vivo* dyreforsøg og ranking med hensyn til potens for sensibilisering er vist i tabel 5.3 (Ikarashi *et al.*, 1994).

TABEL 5.3
RESULTAT AF POTENSURDERING AF FIRE THIOUREAFORBINDELSER I HHV. GPMT- OG SLNA-TEST

Stof	Type af undersøgelse	Resultat
MDTU, DBTU, DETU	LLNA (murine local lymph node assay) SLNA (sensitive mouse lymph node assay) Sammenligning med GPMT (Guinea Pig Maximization Test)	Sensibiliserings - potens i GPMT: DPTU > DBTU > DLTU > DETU Sammenligneligt resultat ved SLNA: DPTU > DLTU > DBTU > DETU

5.3 ANDRE KRITISKE EFFEKTER AF THIOUREA-FORBINDELSER, RELEVANTE FOR RISIKOVURDERINGEN

I forbindelse med risikovurderingen kan andre kritiske effekter end allergi være relevante at inddrage, herunder langtidseffekter som kræft, reproduktionstoksicitet og hormonforstyrrende effekter.

Dette er aktuelt for thiourea (TU) og for ethylen thiourea (ETU).

TU er mistænkt for at fremkalde kræft og reproduktionsskader (klassificeret som henholdsvis kræftfremkaldende og reproduktionstoksisk i kategori 2 (Carc. 2 og Repr. 2 i CLP - mistænkt for at fremkalde kræft og skade det ufødte barn). Det skal understreges, at der ikke er fundet informationer om, at thiourea skulle anvendes i chloroprengummi, og stoffet er ikke påvist i de undersøgte prøver.

ETU er reproduktionstoksisk og klassificeret som sådan i kategori Repr.1B(CLP). ETU er på EU's liste over potentielt hormonforstyrrende stoffer. ETU er ikke påvist i de undersøgte prøver, men vides i et vist omfang at blive anvendt til produktion af chloroprengummi produkter.

Gennemgang af review-dokumenter fra WHO Environmental Health Criteria (1988), IRIS (Accessed January 2011 -- online, last revised 2003) og IARC (2001) for ETU og WHO Concise International Chemical Assessment Document 49 (2003) for TU gav følgende overblik over effektområderne.

Thiourea

Den kritiske effekt af TU er hæmning af thyroidea-funktionen, som er påvist hos både mennesker og dyr (WHO, 2003). TU blev tidligere anvendt som thyroidea-hæmmende middel mod forhøjet stofskifte (hyperthyroidisme), hvor doser på < 0,2 mg/kg lgv/dag ikke medførte hæmning, hvorimod doser på 1,0 mg/kg lgv/dag medførte bedring af tilstanden (WHO, 2003).

TU er undersøgt i en række carcinogenicitetsstudier i mus og rotter. Flest studier resulterede i effekter på thyroidea og påvirkning af kropsvægt. TU er ikke testet i standard guideline forsøg i gnavere. Der findes flere forsøg af ældre dato fra før midten af 1960'erne, og de beskriver forekomst af tumorer flere steder ud over i thyroidea, men fordelingen varierer mellem de enkelte studier. Desuden mangler væsentlige detaljer med henblik på tilstrækkelig vurdering af forsøgene. Der er ikke rapporteret om kræft som følge af udsættelse for TU hos mennesker (WHO, 2003).

Genotoxicitet er undersøgt i rotter i en mikronukleus test hvor dyrene fik to på hinanden følgende doser på 20% af LD₅₀-værdien (350 mg/kg lgv). Der sås ingen tegn på toksicitet. Øvrige *in vivo* og *in vitro* studier gav overvejende negative men ikke konsistente resultater. TU anses ikke for at være et genotoksisk carcinogen (WHO, 2003).

Test for reproduktionstoksicitet er ligeledes af ældre dato og typisk udført med kun én dosis. Et enkelt fertilitetsstudie er udført med doser i intervallet 5-500 mg/kg lgv, men de konkrete niveauer er ikke oplyst. Det fremgår dog, at en sandsynlig NOAEL er 35 mg/kg lgv per dag (WHO, 2003). Teratogene effekter i gnavere er ikke rapporteret. Derimod er der beskrevet effekter på fostre *in utero* hos får og lam.

Effekter på thyroidea er ligeledes rapporteret hos mennesker, der har været erhvervsmæssigt udsat for TU. I et russisk studie blev thyroidea hyperplasi observeret hos 17 af 45 arbejdere udsat for TU-koncentrationer i luften på 0,6-12 mg/m³ svarende til 0,07-1,4 mg TU/kg lgv/dag (lgv=70 kg; inhalationsrate: 1 m³/time i 8 timer/dag og fuldstændigt optag) viste en klar effekt. Der er ikke rapporteret detaljer om eksponeringens form og størrelse i øvrige studier. (WHO, 2003)

TU passerer placentabarrieren. Forsøg i rotter med doser, der var toksiske for moderdyrene (0,25% i drikkevand), var også toksiske for deres fostre.

Der er ikke fundet studier til belysning af langtidseffekter ved hudkontakt.

Ethylthiourea

Den kritiske effekt af ETU er forøget celledannelse i thyroideavæv (hyperplasi). ETU er desuden mistænkt for at være hormonforstyrrende og er optaget på EU's liste over potentielt hormonforstyrrende stoffer.

ETU er påvist at hæmme dannelsen af thyroidea-hormonerne T4 og T3 i forsøgsdyr, hvilket fører til forhøjede niveauer af thyroidea stimulerende hormon (TSH) i serum. Langvarig og vedvarende udsættelse for forhøjede niveauer fører til hypertrofi og hyperplasi i follikulære thyroidea celler hos rotter, mus, aber og hunde og i sidste instans til udvikling af adenomer og carcinomer hos rotter og mus (Charles *et al.*, 2000).

Forsøg med kort- og langtidseksponering af rotter gennem føden med forskellige doser indikerede, at LOAEL for thyroide hyperplasi var 5 mg/kg lgv/dag, og at NOAEL således ligger under 5 mg/kg lgv/dag.

I et upubliceret 90-dages fødetoksicitetsstudie fra 1985 i rotter blev NOAEL fastsat til 1,72 mg/kg lgv/dag for hanner og 2,38 mg/kg lgv/dag for hunner på baggrund af forekomst af thyroide hyperplasi og hos hunnerne tillige forøget levervægt (IRIS, 2011- online).

Den amerikanske miljøstyrelse, U.S. EPA, har i 2007 udgivet en risikovurdering af ETU, der forekommer som metabolit fra en række dithiocarbamatfungicider (blandt andet manozeb). Risikovurderingen er fulgt op af et addendum i april 2011. Vurderingen refererer subkroniske og kroniske toksicitetsstudier i rotter, mus og hunde, hvor der sås reducerede niveauer af thyroidea hormon T4, ændringer i thyroidea hormon T3, stigning i niveauet af thyroidea stimulerende hormon (TSH), vægtøgning af thyroidea og mikroskopiske ændringer, hovedsagelig i form af hyperplasi. Tydelig nekrose i leveren rapporteres fra kroniske studier i hunde (EPA, 2007).

I et dansk studie (Axelstad *et al.*, 2011), der havde til formål at vurdere om perinatal udsættelse for manozeb (herunder metabolitten ETU) ville medføre udviklingsrelateret neurotoksicitet sås en dosisafhængig reduktion af hormon T4 hos moderdyrene, men ikke hos afkommet. Også dette forsøg bidrager til mistanken om ETUs hormonforstyrrende effekt.

I et kronisk toksicitetsstudie i rotter, der fik ETU administreret med føden, sås thyroidea adenomer og carcinomer i thyroidea i de to højeste dosisgrupper, som modtog hhv. 250 mg/kg føde og 500 mg/kg føde. Øget forekomst af thyroidea hyperplasi sås ved alle doser ned til 5 mg/kg føde (WHO, 1988 og IARC, 2001). Ethylthiourea forventes dog ikke at give anledning til kræft i mennesker i niveauer, som ikke ændrer thyroideahormon homeostasen (IARC, 2001).

ETU er evalueret af IARC (2001) og klassificeret i gruppe 3 (Kan ikke klassificeres mht. kræftfremkaldende effekt hos mennesker pga. manglende viden).

Studier til belysning af teratogenicitet i henholdsvis rotter, kaniner, marsvin og hamstre viste effekter på fostre ved dosisniveauer på 10 mg/kg lgv og derover. Undersøgelse af udviklingstoksicitet i rotter, som fik op til 250 ppm gennem føden og mus op til 1000 ppm gav anledning til at fastsætte en LOAEL for rotter på 18,8 mg/kg lgv/dag og en NOAEL på 6,2 mg/kg lgv/dag på baggrund af nedsat overlevelse af afkommet og reduceret tilvækst. Samme effekter hos mus indikerede en LOAEL på 150 mg/kg lgv/dag og en NOAEL på 49,5 mg/kg lgv/dag (IRIS, 2011 online, senest reviderede 2003; WHO, 1988).

U.S. EPA har vurderet, at nervesystemet er målorgan for ETU i studier til belysning af udviklingstoksicitet og effekter som eksempelvis exencephali, ventikeludvidelse, ødem og atrofi af hjernevæv. Dette er observeret i studier med rotter, hvor effekter sås ved koncentrationer ned 10 mg/kg lgv/d (LOAEL). NOAEL blev på den baggrund fastlagt til 5 mg/kg lgv/d (U.S. EPA, 2007).

I et to-generationsforsøg i rotter, der fik administreret fra 2,5 til 125 ppm ETU i føden sås ingen effekter på reproduktionen (U.S. EPA, 2007).

Der er ikke fundet studier til belysning af langtidseffekter ved hudkontakt.

NOAEL værdier

Tabel 5.4 viser de laveste NOAEL-værdier fundet i den refererede oversigtslitteratur vedrørende ETU og TU. Værdierne vil indgå i fastsættelsen af DNEL-værdier i forbindelse med risikovurderingen.

TABEL 5.4
NOAEL-VÆRDIER FOR ETU OG TU

Stof	Test	Effekt	Ekspone- ringsvej	NOAEL	Kilde
TU	Kronisk toksicitet i mus, 2 år	Forstørret thyroidea og reduktion af kropsvægt	Oral (drikkevand)	6,88 mg/kg lgv/d	WHO, 2003
ETU	90-dages fødetoksicitet (Anses ikke for acceptabelt af U.S. EPA (2007))	Thyroid hyperplasi	Oral	1,72 mg/kg lgv/d	IRIS, 2011 (2003)
ETU	Udviklingstoksicitet	Effekter på centralnervesystemet og hjernen inkl. exencephali	Oral	5 mg/kg lgv/d	U.S. EPA, 2007
ETU	Carcinogenicitet i rotte og kanin	Thyroid hyperplasi	Oral	5 mg/kg lgv/d (NOAEL for alle undersøgte effekter)	WHO, 1988

5.4 SUNDHEDSMÆSSIG RISIKOVURDERING

5.4.1 Kontaktallergi

I forbindelse med den sundhedsmæssige vurdering af thiourea-forbindelserne, er der ikke fundet data, der kan anvendes til fastsættelse af egentlige tærskelværdier for henholdsvis induktion og elicitering af allergi ved udsættelse for thiourea-forbindelserne. Data fra litteraturen refererer primært til undersøgelser af patienter, der allerede har udviklet en allergi. Generelt gælder det dog, at risikoen for at udvikle allergi vokser med den dosis man får, men stoffets potent er ligeledes afgørende. I den sammenhæng er DETU fundet mindre potent i dyreforsøg end DPTU og DBTU.

Som det fremgår af analyseresultaterne, blev kun DETU og DBTU fundet i koncentrationer over detektionsgrænsen i de undersøgte produkter. De højeste koncentrationer af DETU blandt de udvalgte produkter er fundet i produkter til børn, blandt andre våddragter, hvor DETU, der migrerer fra materialet, vil opsamles i sveden i den periode, børnene benytter dragten.

Indholdet af DETU i de undersøgte produkter var op til 720 mg/kg i badesko til børn, som var det produkt med størst indhold af DETU. Til sammenligning var indholdet af DETU i sko, der er påvist at kunne udløse en allergisk reaktion 192-251 mg/kg (Friis *et al.*, 2011), hvilket er lavere end koncentrationen fundet i flere af de undersøgte produkter. I en anden case sås allergisk reaktion ved et indhold af DETU på 76-77 mg/kg i arbejdshandsker (Friis *et al.*, 2011).

Migrationsraterne for DETU målt for de fem udvalgte produkttyper lå mellem 0,9 og 1,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$ svarende til totale doser mellem 5,6 og 10,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ i løbet af 6 eller 8 timers eksponeringstid. I tabel 4.6 ses, at den højeste migrationsrate på 1,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$ er fundet i test med lange våddragter til børn. Da der er direkte kontakt mellem huden og produkterne, kan der regnes med at eksponeringen per cm^2 svarer til migrationsraten. Den dermale dosis kan således beregnes til at være mellem 0,9 og 1,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$. Der er ikke fundet data, som kan bruges til sammenligning med denne estimerede dermale dosis.

For at sammenligne med de koncentrationer, som anvendes i forbindelse med lappetest af patienter, antages det, at der ophobes 0,1 mm sved på huden under en våddragt, som anvendes i luft (dvs. en brugssituation, hvor der ikke er vandgennemstrømning) i løbet af en eksponeringsperiode på 6 timer. Med en samlet migration på 12,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ svarer det til en koncentration i sveden på 0,126% DETU⁷, hvilket er lidt lavere end de niveauer, der benyttes i lappetest (typisk 0,5-1%), og som har vist sig at kunne fremkalde allergiske reaktioner hos sensibiliserede personer. Det skal dog understreges, at reaktioner også er set ved lavere niveauer. Med usikkerheden på beregningen af koncentrationen i sveden må man regne med, at koncentrationen godt kan komme op på de samme koncentrationer, som findes i lappetests.

Da der ikke er store forskelle mellem produkterne, hvad angår såvel indhold i produkterne som migrationsrater, må det antages, at alle de undersøgte produkter med påvist indhold af DETU eller DBTU vil kunne medføre udløsning af en allergisk reaktion hos sensibiliserede individer.

Der er ikke gennemført analyser, der viser, hvordan migrationsraten ændres over tid, og om raten vil være faldende og dermed også allergirisikoen.

5.4.2 Andre effekter

Da DETU ikke anses for at have langtidsskadelige effekter som TU og ETU, er der ikke foretaget yderligere risikovurdering af andre effekter.

Da der ikke er fundet TU og ETU i produkterne, er der ikke lavet risikovurdering af disse stoffer.

5.5 KONKLUSION

Koncentrationen af DETU fundet i 10 af 14 produkter (33-720 mg/kg) i denne undersøgelse er på samme niveau som koncentrationen i produkter, der er påvist at kunne resultere i kontakteksem, og det må forventes, at alle produkterne med DETU vil kunne medføre udløsning af en allergisk reaktion (elicitering) hos sensibiliserede personer. På basis af den eksisterende viden har det ikke været muligt at belyse, ved hvilke niveauer sensibiliseringen (induktion) kan forventes at finde sted.

DETU er fundet i en række forskellige produkter omfattende både produkter til vandsport og fritidsaktiviteter (våddragter, badesko, kajakhandsker og hætte) og i alle de undersøgte støtteindele. DETU er ikke fundet i de to prøver af sandaler, men antallet af prøver er for lille til at konkludere, at stoffer ikke vil kunne findes i denne type produkter.

⁷ Migration på 12,6 μg på 6 timer svarer til $12,6 \mu\text{g}/0,01 \text{cm}^3$ (6 timer) = 1.260 $\mu\text{g}/\text{g}$, som svarer til 0,126% DETU i sveden.

Der er ikke fundet eksempler på markedsføring af produkter af chloropren-gummi i Danmark, hvor det specifikt nævnes, at produkterne ikke indeholder thioureaforbindelser, og det må på det foreliggende grundlag forventes, at der inden for alle anvendelsesområder af forbrugerprodukter af chloroprengummi vil kunne findes produkter, der kan indeholder DETU.

ETU er ikke påvist i nogen af de 14 produkter, men da det vides, at stoffet i et vist omfang bruges til fremstilling af chloroprengummi, kan det ikke afvises fuldstændigt, at ETU kan forekomme i forbrugerprodukter. Det vides, at hovedparten af stoffet, lige som det er tilfældet med de andre thioureaforbindelser, vil omdannes til andre stoffer i det færdige materiale. Der er meget muligt, at stoffet har været brugt til fremstilling af nogle af produkterne, men at det er omdannet i et sådant omfang, at det forekommer i de færdige materiale i en koncentration under detektionsgrænsen.

6 Referencer

- Akrochem. 2011. Accelerator DETU. Akrochem Corp., Akron.
<http://www.akrochem.com/pdfs/thioureas/X-detu%20flake.pdf>
- Alcántara M, Martínez-Escribano J, Frías J, García-Sellés FJ. 2000. Allergic contact dermatitis due to diphenylthiourea in a neoprene slimming suit. *Contact Dermatitis*. 43(4):224-225.
- AMI. 2004. Dokumentationsrapport om risikofaktorer og forebyggelse af arbejdsbetingede hudlidelser ved vådt arbejde. Arbejdsmiljøinstituttet, København.
- Anderson BE. 2009. Mixed dialkyl thioureas. *Dermatitis*. 20(1):3-5.
- Aplin CG, Bower C, Finucane K, Sansom JE. 2001. Contact allergy to IPPD and diphenylthiourea in an orthopaedic brace. *Contact Dermatitis*. 45(5):301-302.
- Axelstad M, Boberg J, Nellemann C, Kiersgaard M, Jacobsen PR, Christiansen S, Hougaard KS, Hass U. 2011. Exposure to the widely used fungicide mancozeb causes thyroid hormone disruption in rat dams but no behavioral effects in the offspring. *Toxicol Sci*. 120(2):439-446.
- Bergendorff O, Persson CM, Hansson C. 2004. HPLC analysis of alkyl thioureas in an orthopaedic brace and patch testing with pure ethylbutylthiourea. *Contact Dermatitis*. 51(5-6):273-277.
- Buus SK, Andersen KE. 2002. Allergisk kontakteksem på grund af diethylthiourea i neoprengummi. *Ugeskr Læger*. 164(11):1475.
- Charles JM, Tobia A, van Ravenzwaay B. 2000. Subchronic and chronic toxicological investigations on metiram: the lack of a carcinogenic response in rodents. *Toxicol Sci*. 54(2):481-492.
- Comfere NI, Davis MD, Fett DD. 2005. Patch-test reactions to thioureas are frequently relevant. *Dermatitis*. 6(3):121-123.
- DuPont. 2008. A Guide to Grades, Compounding and Processing of Neoprene Rubber. DuPont Dow Elastomers technical information. Rev October 8. 20 Februar 2011 på:
<http://www.dupontelastomers.com/literature/neoprene/49E8B9407D62DB87301F7900D3712585.pdf>
- DuPont. 2010. DuPont™ Neoprene GW.
<http://www.dupontelastomers.com/literature/neoprene/D6E85D803ED3EEECD21B7900D3712585.pdf>
- Dansk Kontaktdermatitis Gruppe. 2005. Retningslinier for vurdering af relevans af kontaktallergi påvist ved lappetest. August 2005.
http://www.videncenterforallergi.dk/userfiles/files/vejledninger%20og%20guide%20lines/retningslinjer_vurdering_relevans_af_kontaktallergi08.pdf

ECHA. 2008. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8 - Characterisation of dose [concentration]-response for human health. European Chemicals Agency (ECHA), May 2008.

ECHA. 2010. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.15 - Consumer exposure estimation. European Chemicals Agency (ECHA), version 2, april 2010.

Fregert S, Trulsson L, Zimerson E. 1982. Contact allergic reactions to di-phenylthiourea and phenylisothiocyanate in PVC adhesive tape. *Contact Dermatitis*. 8(1):38-42.

Friis UF, Johansen JD, Krongaard T, Menné T. 2011. Quantitative assessment of diethylthiourea exposure in two cases of occupational allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 64(2):116-118.

Geier J, Lessmann H, Uter W, Schnuch A. 2003. Occupational rubber glove allergy: results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 1995-2001. *Contact Dermatitis*. 48(1):39-44.

Gudi VS, White MI, Ormerod AD. 2004. Allergic contact dermatitis from dibutylthiourea in a wet suit. *Dermatitis*. 15(1):55-56.

IARC. 2001. Ethylenethiourea. IARC Monographs Volume 79. International Agency of Cancer Research, Lyon.

Ikarashi Y, Ohno K, Momma J, Tsuchiya T and Nakamura A. 1994. Assessment of contact sensitivity of four thiourea rubber accelerators: Comparison of two mouse lymph node assays with the guinea pig maximization test. *Food Chem. Toxicol.* 32(11):1067-72.

IRIS. 2011 (2003). Integrated Risk Information Systems 2011 online version, last revised 2003. U.S. Environmental Protection Agency.

Kroft EB, van der Valk PG. 2007. Allergic contact dermatitis as a result of diethylthiourea. *Contact Dermatitis*. 57(3):194-195.

Liippo J, Ackermann L, Hasan T, Laukkanen A, Rantanen T, Lammintausta K. 2010. Sensitization to thiourea derivatives among Finnish patients with suspected contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 63(1):37-41.

Liippo J, Ackermann L, Lammintausta K. 2011. Occupational allergic contact dermatitis caused by diethylthiourea in a neoprene handle of a cleaning trolley. *Contact Dermatitis*. 64(6):359-360.

Martínez-González MC, Goday-Buján JJ, Almagro M, Fonseca E. 2009. Allergic contact dermatitis to diethylthiourea in a neoprene wader. *Actas Dermosifiliogr.* 100(4):317-320.

McCleskey PE, Swerlick RA. 2001. Clinical review: thioureas and allergic contact dermatitis. *Cutis*. 68(6):387-396.

Mizuno J, In-Nami H. 2011. [Allergic contact dermatitis to synthetic rubber, neoprene in compression stockings]. *Masui*. 60(1):104-106. [in Japanese with English abstract].

Mueller Sports Medicine. 2011. Hg80 Mueller Mercury.
<http://www.muellersportsmed.com/hg80products.htm>

Munoz CA, Gaspari A, Goldner R. 2008. Contact dermatitis from a prosthesis. *Dermatitis*. 19(2):109-111.

Nilsson N, Pedersen V. 2004. Afgivelse af stoffer fra produkter af chloropren. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter, 51/2004. Teknologisk Institut for Miljøstyrelsen.

NTP. 2011. Ethylene Thiourea. Report on Carcinogens, Twelfth Edition (2011). National Toxicology Program, Department of Health and Human Services.
<http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/profiles/EthyleneThiourea.pdf>

RDC. 2011. PREMIX Products ACCELERATORS. R.D.C. S.r.l., Milano.
<http://www.rdc srl.com/database/listpremix.php?Cat=ACCELERATORS>

SafeRubber. 2011. A safer alternative replacement for thiourea based accelerators in the production process of chloroprene rubber.
<http://www.saferubber.eu/contact-info>

Sakata S, Cahill J, Nixon R. 2006. Allergic contact dermatitis to thiourea in a neoprene knee brace. *Australas J Dermatol*. 47(1):67-69.

Samuelsson K, Bergström MA, Jonsson CA, Westman G, Karlberg AT. 2011. Diphenylthiourea, a common rubber chemical, is bioactivated to potent skin sensitizers. *Chem Res Toxicol*. 14;24(1):35-44.

Sedo. 2011. Areas of application. Sedo Chemicals Neoprene GmbH, Berlin.
<http://www.sedochemicals.de/index2.php?sprache=en&id=fields>

SpecialChem. 2008. The polychloroprene drama. SpecialChem - Mar 26, 2008. <http://www.specialchem4adhesives.com/home/editorial.aspx?id=2230>

Terrapin. 2011. About wet suit material. Terrapin Wet Suits, New Braunfels
<http://www.terrapinwetsuits.com/materials.htm>

U.S. EPA. 2002. Child-Specific Exposure Factors Handbook. U.S. Environmental Protection Agency (EPA), September 2002.

U.S. EPA. 2007. Ethylenethiourea (ETU) from EBDCs: Health Effects Division (HED) Human Health Risk Assessment of the Common Metabolite/Degradate ETU. Document ID: EPA-HQ-OPP-2005-0308-0009 Document. United States Environmental Protection Agency, Offices of Prevention, Pesticides and Toxic Substances

Warshaw EM, Cook JW, Belsito DV, DeLeo VA, Fowler JF Jr, Maibach HI, Marks JG Jr, Mathias CG, Pratt MD, Rietschel RL, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Zug KA; North American Contact Dermatitis Group. 2008. Positive patch-test reactions to mixed dialkyl thioureas: cross-sectional data from the North American Contact Dermatitis Group, 1994 to 2004. *Dermatitis*. 19(4):190-201.

WHO. 1988. Dithiocarbamate pesticides, ethylenethiourea and propylene-thiourea: a general introduction. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 78. World Health Organization.

WHO. 2003. Thiourea. WHO Concise International Chemical Assessment Document 49.

WHO. 2008. Skin Sensitization in Chemical Risk Assessment. Harmonization Project Document No. 5. World Health Organization.

Woo DK, Militello G, James WD. 2004. Neoprene. *Dermatitis*. 15(4):206-209.

Yokota M, Fox LP, Maibach HI. 2007. Bilateral palmar dermatitis possible caused by computer wrist rest. *Contact Dermatitis*. 57(3):192-193.

Bilag 1 Resultater af analyser

Resultaterne af indholdsanalyserne af DETU og DBTU fremgår af nedenstående tabel. For de øvrige thiourea-forbindelser var indholdet under detektionsgrænsen. De målte værdier ligger for alle målinger inden for et interval af $\pm 8\%$ af gennemsnitsværdien.

TABEL A.1

RESULTATER AF ANALYSE AF INDHOLD AF THIOUREA-FORBINDELSER I CHLOROPRENGUMMIPRODUKTER.

Prøve nr.	Type af produkt	Indhold af DETU (mg/kg)			Indhold af DBTU (mg/kg)		
		Prøve 1	Prøve 2	Gennemsnit *	Prøve 1	Prøve 2	Gennemsnit*
1	Lang våddragt til børn	619	610	614	< d.g.	< d.g.	< d.g.
2	Kort våddragt til børn	364	332	348	< d.g.	< d.g.	< d.g.
3	Chloroprengummi t-shirt til børn	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.
4	Chloroprengummisokker til børn	31	35	33	< d.g.	< d.g.	< d.g.
5	Badesko til børn	770	661	715	< d.g.	< d.g.	< d.g.
7	Klip-klap, voksen, sort	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.
8	Sandal, voksen, grå-brun	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.
9	Håndledsstøtte, blå og sort	675	663	669	< d.g.	< d.g.	< d.g.
10	Albuestøtte, blå	137	134	135	< d.g.	< d.g.	< d.g.
11	Håndledsstøtte, sort	150	143	146	62	59	61
12	Lårbind, sort	476	491	483	< d.g.	< d.g.	< d.g.
13	Kajakhandsker, sort	46	48	47	< d.g.	< d.g.	< d.g.
15	Chloroprengummisleeve til I-PAD (taske)	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.	< d.g.
16	Hætte til kajak	149	131	140	< d.g.	< d.g.	< d.g.
Detektions- grænse, mg/kg		6	6		9	9	

< d.g. Under den angivne detektionsgrænse.

* Gennemsnit angivet afrundet i rapporten

Resultater af dobbeltbestemmelse af migrationsrater

TABEL A.2
RESULTATER AF ANALYSE AF MIGRATIONS RATER.

Nr.	Type af produkt	Samlet migration i løbet af ekstraktion, $\mu\text{g}/\text{cm}^2$			RSD% *1	Migrationsrate $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{time}$ *2
		Prøve 1	Prøve 2	Gennemsnit		
1	Lang våddragt til børn	10,7	10,6	10,6	0,7	1,8
2	Kort våddragt til børn	6,0	5,3	5,6	9,1	0,9
5	Badesko til børn	10,4	9,7	10,0	4,9	1,7
9	Håndledsstøttebind	9,0	8,1	8,6	7,3	1,1
12	Lårstøttebind	7,0	7,1	7,1	1,7	0,9

*1 Angiver den relative standardafvigelse på dobbeltbestemmelsen (relative standard deviation).

*2 Se overfladeareal mm i tabel 4.6



Miljøministeriet
Miljøstyrelsen

Strandgade 29
DK - 1401 København K
Tlf.: (+45) 72 54 40 00

www.mst.dk