BfArM
**Bundesinstitut für Arzneimittel
und Medizinprodukte**

Risiken durch medizinische Handschuhe aus Naturkautschuklatex

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte hat eine Bewertung von Risiken durch medizinische Handschuhe aus Naturkautschuklatex durchgeführt, da hier der Schwerpunkt der Latexallergie-Problematik im medizinischen Bereich gesehen wird. Bei den betroffenen Produkten handelt es sich um Medizinprodukte im Sinne des Medizinproduktegesetzes und der Richtlinie 93/42/EWG.

In die Bewertung wurden insbesondere die wissenschaftliche Literatur, die Ergebnisse des Expertengesprächs vom 12.11.1997 und der Sondersitzung vom 24.08.1998, klinische Stellungnahmen, Angaben der betroffenen Hersteller und Verbände sowie Stellungnahmen des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin einbezogen.

Wir bedanken uns deshalb an dieser Stelle bei allen beteiligten Kreisen für ihre Unterstützung, insbesondere bei den Referenten des Expertengesprächs für die Überlassung ihrer Vortragsmanuskripte, bei allen Experten für ihre umfangreichen Stellungnahmen und bei den deutschen Herstellern und verantwortlichen Inverkehrbringern für ihre Produktangaben, die eine Marktanalyse möglich gemacht haben.

INHALT

I DERZEITIGER SACHSTAND

1 Epidemiologie und Klinik
1.1 Klinische Symptome
1.2 Risikofaktoren
1.3 Häufigkeiten
1.4 Kreuzreaktionen

2 Allergierisiken durch Handschuhe aus Naturkautschuklatex
2.1 Natürliche Latexproteine
2.1.1 Proteingehalt
2.1.2 Allergen- und Proteinbestimmung
2.1.2.1 Allergenbestimmung
2.1.2.2 Proteinbestimmung
2.1.2.3 Wahl der Bestimmungsmethode

2.2 Handschuhpuder
2.2.1 Aerogene Allergenfreisetzung
2.2.2 Erhöhter Gehalt an löslichen Proteinen
2.2.3 Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut
2.2.4 Auslöser von Soforttyp-Allergien
2.2.5 Erhöhter Endotoxingehalt
2.2.6 Übertragung von Krankheitserregern
2.2.7 Stimulation von Granulom- und Adhäsionsbildung bei Operationen
2.2.8 Beeinflussung anderer Medizinprodukte
2.2.9 Erhöhtes Sensibilisierungsrisiko gegenüber Latexallergenen

2.3 Produktionshilfsstoffe

2.4 Andere Inhaltsstoffe
2.4.1 Ethylenoxid
2.4.2 Endotoxine

3 Schwellenwerte für die Sensibilisierung und Allergieauslösung
3.1 Allgemeines
3.2 Soforttyp-Allergie gegen Latexproteine

4 Technologische Möglichkeiten zur Allergenreduktion

5 Alternativen zu gepuderten Naturkautschuklatex-Handschuhen
5.1 Chlorierung
5.2 Synthetische Polymerbeschichtung
5.3 Ersatzpolymere

II RISIKOBEWERTUNG

III MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

IV WEITERES VORGEHEN

V LITERATURVERZEICHNIS

I DERZEITIGER SACHSTAND

1 Epidemiologie und Klinik

Latexallergien vom Soforttyp (Typ I) gegen natürliche Latexproteine sowie vom Spättyp (Typ IV) gegen Produktionshilfsstoffe stellen in der Bundesrepublik ein erhebliches Problem dar. Im Bereich der Medizinprodukte liegt der Schwerpunkt der Allergieproblematik bei der Anwendung medizinischer Einmalhandschuhe im OP- und Untersuchungsbereich.

Literaturangaben weisen in Deutschland auf eine Zunahme von Latexallergien hinsichtlich ihrer Häufigkeit und des Schweregrades hin, wobei vor allem von einem Anstieg der IgE-vermittelten Soforttyp-Allergien berichtet wird. Als eine Ursache hierfür wird der zunehmende Einsatz von Latexhandschuhen als Infektionsschutz verantwortlich gemacht, wobei Einmalartikel wiederverwendbare Handschuhe ersetzt haben. Als weiterer möglicher Grund für einen Anstieg der Sensibilisierung kommt in Betracht, daß vor allem in den 80er Jahren durch Umstellung der Produktionsprozesse, mit dem Ziel der Kostenersparnis, eine große Zahl von „Billighandschuhen“ mit sehr hohen Allergengehalten auf den Markt gelangt ist (Stehlin, 1992; Weiss, 1995; Przybilla, 1996; Przybilla & Ruëff, 1996; Brehler et al., 1997). Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand werden Latexallergien vom Soforttyp durch bis zu 60 verschiedene extrahierbare Proteine hervorgerufen, die natürliche Bestandteile von Naturkautschuklatex sind (Baur, 1996).

1.1 Klinische Symptome

Latexhandschuhe können allergische Reaktionen induzieren, die sich klinisch als lokalisierte oder generalisierte Kontakturtikaria, Asthma bronchiale, Rhinokonjunktivitis, orolaryngeale und gastrointestinale Symptome bis hin zu anaphylaktischen Schockreaktionen manifestieren. In Veröffentlichungen wird berichtet, daß sich der Prozentsatz der schwerwiegenden Reaktionen zwischen 1990 und 1995 von ca. 10 auf 45 % erhöht hat (Untersuchungen an der Dermatologischen Universitätsklinik Erlangen, Heese et al., 1995; Heese, 1997a). Dabei wird eine überproportionale Zunahme von Soforttyp-Allergien (Typ I) gegen die natürlichen Proteinbestandteile von Naturkautschuklatex im Vergleich zur Kontaktdermatitis (Typ IV) beschrieben (Heese, 1997a; Przybilla & Ruëff, 1996). Als mögliche Ursache dafür wird die relativ kurze Zeit, die zwischen dem Beginn der regelmäßigen Handschuhexposition und der Manifestation der klinischen Symptomatik (Allmers et al., 1996a) bei der Soforttyp-Allergie liegt, diskutiert (3,3 Jahre gegenüber einer Latenzzeit von 12,7 Jahren bei Spättyp-Allergien; Heese, 1997a).

Neben den genannten allergischen Reaktionen können Latexhandschuhe auch irritative Hautreaktionen, meist in Form einer Kontaktdermatitis, hervorrufen. Die unmittelbaren Auslöser dafür können sehr vielfältig sein, mechanische Belastung z. B. durch Handschuhpuder (Brehler et al., 1998a) oder auch Rückstände von Produktionschemikalien oder Ethylenoxid aus dem Sterilisationsprozeß. Kontaktdermatitis wird ebenfalls begünstigt durch eine Vorschädigung der Haut durch Waschen mit aggressiven Detergentien. Die durch Irritationen beeinträchtigte Barrierefunktion der Haut ermöglicht ein leichteres Eindringen allergen wirkender Latexproteine oder Chemikalien und begünstigt die Entstehung von Allergien (Akl, 1996; Heese, 1996).

1.2 Risikofaktoren

Zu den Risikofaktoren für eine Soforttyp-Allergie zählen neben einer häufigen Exposition, wie bei Beschäftigten im medizinischen Bereich und in der Fertigung von Latexprodukten, auch eine atopische Veranlagung als wichtigster Prädispositionsfaktor (Watts et al., 1998), häufige Operationen, wie bei Kindern mit Spina bifida oder anderen angeborenen Fehl-

bildungen (Niggemann et. al. 1998), und bestehende Vorerkrankungen der Haut, wie Handekzeme und Kontakturtikaria (Heese, 1997b; Akl, 1996). Die Risikofaktoren atopische Veranlagung und Allergenexposition verhalten sich dabei synergistisch, wobei beim Vorliegen beider Faktoren von einem Risiko für eine Latexallergie von ca. 36 % ausgegangen wird (Moneret-Vautrin et al., 1993).

1.3 Häufigkeiten

Aus der aktuellen Literatur (Allmers et al., 1998; Ebo, 1998; Warshaw, 1998) ergeben sich, je nach der verwendeten Testmethode und dem untersuchten Kollektiv, verschiedene Häufigkeiten für das Auftreten von Latexallergien (siehe Tabelle 1). Beim medizinischen Personal, in der Risikogruppe der Atopiker und bei Kindern mit Spina bifida wurden besonders viele Latexallergiker identifiziert. Der Anteil in der Gesamtbevölkerung wird mit 0 bis 7,9 % angegeben.

Dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte gingen im Rahmen des Medizinprodukte-Beobachtungs- und -Meldesystems bisher nur vereinzelte Meldungen über Vorkommnisse mit allergischen Reaktionen nach Anwendung latexhaltiger Medizinprodukte zu, die vor allem im Zusammenhang mit der Verwendung von Latex-Kofferdam im Dentalbereich stehen. Die möglichen Gründe für diese geringe Zahl von Meldungen sind, daß zum einen die Medizinprodukte-Betreiberverordnung, die Betreiber und Anwender zur Meldung schwerwiegender Vorkommnisse mit Medizinprodukten verpflichtet, erst seit Juli 1998 in Kraft ist, zum anderen ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer allergischen Reaktion und einem bestimmten latexhaltigen Produkt (insbesondere bei Schockreaktionen während einer Operation) oft nicht erkennbar ist.

In der Fachliteratur werden jedoch zahlreiche Einzelfälle von Latexallergien mit schwerwiegenden, teilweise sogar lebensbedrohlichen Reaktionen beschrieben (siehe Beispiele in Tabelle 2). Bei anaphylaktischen Reaktionen, die im Rahmen operativer Maßnahmen auftraten, wurden bei Kindern als Hauptursache (über 70 %) Reaktionen gegen Latex festgestellt. Bei Erwachsenen waren die anaphylaktischen Reaktionen in ca. 10 % der Fälle latexbedingt (Holzman, 1993; Murat, 1993).

1.4 Kreuzreaktionen

Verbunden mit der Latexallergie können außerdem Kreuzreaktionen auftreten, vor allem mit Früchten, wie Avokado, Kartoffel, Banane, Mango, usw., wobei verwandte Pflanzenproteine als Auslöser in Frage kommen (Heese, 1997a; Lavaud et al., 1997; Levy & Leynadier, 1997; Ortiz et al., 1998). Außerdem wurden Kreuzreaktionen mit Pollen (Hemmer et al., 1998) und der beliebten Zimmmerpflanze *Ficus benjamina* (Brehler et al., 1998b) beschrieben. Eine Sensibilisierung über diese Kreuzallergene ist jedoch bisher wissenschaftlich nicht belegt.

2 Allergierisiken durch Handschuhe aus Naturkautschuklatex

Die Risiken, die von Latexhandschuhen ausgehen, beruhen auf verschiedenen Auslösern, wie natürlichen Latexproteinen, Produktionshilfsstoffen und anderen Inhaltsstoffen, wie Ethylenoxid oder Endotoxinen.

2.1 Natürliche Latexproteine

2.1.1 Proteingehalt

Als Auslöser für Soforttyp-Allergien gegen Latexhandschuhe wurden natürliche Latexproteine identifiziert, wobei der Gehalt löslicher Proteine in medizinischen Handschuhen erheblich variiert. Insgesamt liegen dem BfArM Proteingehalte für 140 verschiedene Handschuhmarken vor, bei 86 Produkten handelt es sich um ungepuderte, bei 54 um gepuderte Latexhandschuhe (Herstellerumfrage 1998). 81 % der ungepuderten Handschuhmarken haben Proteingehalte unter 30 µg/g Handschuh (gemessen mit der modifizierten Lowry-Methode, siehe 2.1.2). Dagegen weisen bei den gepuderten Handschuhmarken nur 19 % Proteingehalte unter 30 µg/g auf; 46 % der Werte liegen dagegen bei über 100 µg/g. Die höchsten Proteinwerte, die angegeben wurden, betragen bei ungepuderten Handschuhen zwischen 100 - 150 µg/g und bei gepuderten zwischen 1000 - 1500 µg/g. Sowohl bei gepuderten als auch bei ungepuderten Handschuhen sind die Proteingehalte der OP-Handschuhe im unteren Bereich zu finden, die höchsten Werte wurden immer bei Untersuchungshandschuhen ermittelt (siehe Abbildung 1).

Anhand einer Übersicht über die Marktdaten (GPI, 1998) wurden die Proteinwerte in Relation zur Zahl der tatsächlich verwendeten Handschuhe gesetzt. Dabei konnten insgesamt 51 % (ca. 430 Mio. Einheiten) der in Deutschland im Gesamtjahr 1997 eingekauften Handschuhe erfaßt werden. Dies entspricht 98 % bei den ungepuderten und 28 % bei den gepuderten Handschuhen. Bei 97 % der erfaßten ungepuderten Handschuhe liegen die Proteinwerte unter 30 µg/g Handschuh. Nur 11 % der gepuderten Handschuhe haben Proteingehalte unter 30 µg/g, während der Großteil der gepuderten Handschuhe (77 %) Proteingehalte über 60 µg/g aufweist. Proteinwerte von unter 10 µg/g wurden für 51 % der ungepuderten und 3 % der gepuderten Handschuhe angegeben (siehe Abbildung 2).

Obige Daten zeigen, daß sowohl im Untersuchungs- als auch im OP-Bereich Proteingehalte unter 10 µg/g Handschuh technisch realisierbar sind. Diese Werte sind für ungepuderte und gepuderte Handschuhe theoretisch erreichbar, in der Praxis werden diese sehr niedrigen Werte jedoch in erster Linie von ungepuderten Produkten erreicht.

2.1.2 Allergen- und Proteinbestimmung

2.1.2.1 Allergenbestimmung

Um das von Latexhandschuhen ausgehende allergene Potential zu quantifizieren, bietet sich prinzipiell die Bestimmung des Gehalts an extrahierbaren Allergenen an. Dafür existieren zahlreiche immunologische Methoden, wie RAST- oder ELISA-Inhibitionstests (Yunginger et al., 1994; Beezhold et al., 1996; Turjanmaa et al., 1997; Palosuo et al., 1998). Diese Methoden ermöglichen zwar eine spezifische Allergenbestimmung, sind jedoch derzeit noch nicht routinemäßig einsetzbar, da sie nicht standardisiert und die Ergebnisse nicht vergleichbar sind. Erschwert wird eine Standardisierung und Validierung durch unterschiedliche Mengenverteilungen der Proteine und Allergene in verschiedenen Latexextrakten und dadurch, daß zwar sogenannte Hauptallergene nachgewiesen werden können, verschiedene Latexallergiker jedoch eine beträchtliche individuelle Variabilität hinsichtlich ihres Allergenspektrums zeigen. Das Hauptproblem bei der Standardisierung der immunologischen Testmethoden stellt die Verfügbarkeit und Verläßlichkeit repräsentativer Allergikerseren dar, wobei zusätzlich die Antigenquelle, die Art der Festphase und die Immobilisierungsreaktion eine Rolle spielen.

2.1.2.2 Proteinbestimmung

Als Alternative zum Allergennachweis bietet sich die Bestimmung des Gesamtproteingehalts an. Dabei ist zu beachten, daß von den über 250 verschiedenen löslichen Proteinen und Polypeptiden, die im Rohmaterial Latexmilch enthalten sind, nur für ca. 60 Proteine allergene Eigenschaften nachgewiesen werden konnten. Die Extrakte aus den vulkanisierten Endprodukten enthalten deutlich weniger verschiedene Proteine, wobei Abbauprodukte mit niedrigen Molekulargewichten dominieren.

Für die Proteinbestimmung in Latexhandschuhen existieren ebenfalls verschiedene Methoden. Da auch hier die Ergebnisse nicht vergleichbar sind, haben sich die Normungsorganisationen CEN, ASTM und ISO inzwischen auf die modifizierte Lowry-Methode als Standardmethode für die Bestimmung des Gesamtproteingehalts geeinigt, wobei auch das Extraktionsverfahren standardisiert wurde (siehe prEN 455-3).

Die modifizierte Lowry-Methode ist relativ empfindlich, gut reproduzierbar, einfach und schnell durchführbar, international harmonisiert und läßt sich gut in Beziehung zu den klinischen Daten setzen. Die untere Nachweisgrenze der Methode liegt bei etwa 10 µg Gesamtprotein/g Handschuh (siehe prEN 455-3, Anhang A), wobei jedoch unter Einbeziehung des Extraktionsverfahrens eine erhöhte Streuung bei niedrigen Proteinwerten zu beobachten ist.

In Einzelfällen können bei Anwendung der modifizierten Lowry-Methode durch interferierende Substanzen, zugesetzte Fremdproteine (z. B. Casein) oder Oberflächeneffekte verfälschte, meist zu hohe Proteinwerte resultieren. In diesem Fall wird eine Überprüfung der Ergebnisse durch Aminosäureanalyse nach Totalhydrolyse mittels HPLC empfohlen (prEN 455-3).

2.1.2.3 Wahl der Bestimmungsmethode

Die modifizierte Lowry-Methode gilt gegenwärtig als eine praktikable und die einzige international standardisierte Methode für die Bestimmung des extrahierbaren Proteingehaltes, der als Maß für das allergene Potential von Latexhandschuhen dient. Die Tatsache, daß keine Bestimmung der Allergene, sondern des Gesamtproteins durchgeführt wird, erscheint vertretbar, da nach Veröffentlichungen von Beezhold et al. (1996), Hamilton & Adkinson (1996), Koch & Heese (1997), Palosuo et al. (1998) und den Ergebnissen des EU-Forschungsprojekts MAT 1-CT 940060 (1998) ein Zusammenhang zwischen der Menge an extrahierbarem Gesamtprotein und der Pricktest-Reaktion besteht, die als Maß für die klinische Allergiereaktion angesehen werden kann (Hadjiliadis et al., 1996).

Wird hingegen der Proteingehalt nicht in Beziehung zur tatsächlichen klinischen Reaktion, sondern zum Allergengehalt gesetzt, ergibt sich nicht unbedingt ein direkter Zusammenhang (Lundberg et al., 1997a; Baur et al., 1998). Dies steht jedoch nicht im Widerspruch zu obiger Aussage, sondern läßt sich durch die große Variabilität der immunologischen Methoden erklären. Außerdem gilt nur die klinische Reaktion als ein verläßliches Maß für die Allergenität.

Aus den genannten Gründen stellt die Bestimmung des löslichen Gesamtproteins mit der modifizierten Lowry-Methode derzeit die praktikabelste Methode dar, die die einzigen international standardisierten Werte zur Beurteilung des allergenen Potentials von Latexhandschuhen liefert. Eine Methodik zur spezifischen Bestimmung des Allergengehalts ist aber in jedem Fall anzustreben.

Eine immunologische Bestimmung ist auch im Hinblick auf die Diagnostik der Latexallergie wünschenswert. Es existieren zwar einige Serumtests für latexspezifisches IgE, jedoch gibt es keinen universell akzeptierten und standardisierten Test für Patienten mit Soforttyp-Latexallergie (Cohen et al., 1998; Kim et al., 1998).

2.2 Handschuhpuder

Puder dient in erster Linie dazu, den Trägern das Anziehen der Handschuhe zu erleichtern. Dazu wurden seit den 70er Jahren die früher verwendeten Lycopodium-Sporen oder der Talkumpuder (hydratisiertes Magnesiumsilikat) durch modifizierte Maisstärke ersetzt, die nach Herstellerangaben heute ausschließlich Verwendung findet. Die Bezeichnung gepudert/ ungepudert bezieht sich bei medizinischen Einmalhandschuhen im wesentlichen auf die Innenpuderung. Die Außenschicht der Handschuhe enthält als Formtrennmittel immer Puder, wobei dort jedoch vor allem Calciumcarbonat verwendet wird und die eingesetzten Mengen deutlich geringer sind. Die geschätzte Gesamt-Pudermenge für einen gepuderten Handschuh mittlerer Größe beträgt 100 - 400 mg (CDRH Glove Powder Report, 1997; Herstellerangaben, 1998). Um einen Handschuh als „ungepudert“ bezeichnen zu können, ist ein Pudergehalt von 2 mg/Handschuh nicht zu überschreiten (CDRH Glove Powder Report, 1997).

Es gibt keine medizinische Indikation, die den Einsatz gepuderter Handschuhe erforderlich macht (Baur, Bergmann, Brehler, Drexler, Fuchs, Hallier, Heese, Niggemann, Przybilla & Ruëff, Vieluf, persönliche Stellungnahmen, 1998).

Der Marktanteil von gepuderten Untersuchungs-Handschuhen lag in der Bundesrepublik im 1. Halbjahr 1997 bei etwa 74 %, im 2. Halbjahr bei etwa 55 % (GPI, 1998). Der Anteil gepuderter OP-Handschuhe aus Naturkautschuklatex ist von etwa 87 % im 1. Halbjahr 1997 auf etwa 83 % im 2. Halbjahr gesunken. Diesen Zahlen liefern Hinweise auf einen Trend zum Einsatz ungepuderter Latexhandschuhe.

Aus folgenden Gründen erhöht die Verwendung von gepuderten (Maisstärke) Latexhandschuhen die Risiken für die Gesundheit:

2.2.1 Aerogene Allergenfreisetzung

Bei Verwendung gepuderter Handschuhe steigt der Gehalt an Latexallergenen in der Luft (Tarlo et al., 1994; Allmers et al., 1996b). Die Ursache dafür ist, daß lösliche Latexproteine aus der Handschuhmatrix in den Puder übergehen können und so in die Raumluft freigesetzt werden (Baur et al., 1992; Beezhold & Beck, 1992; Jaeger et al., 1992). Auf diesem Weg können Allergene in klinisch relevanten Mengen in die Raumluft gelangen und sich auch auf Oberflächen und der Kleidung ablagern (Swanson et al., 1994; Tarlo et al., 1994; Chen & Baur, 1997). Die maximalen Allergenkonzentrationen, die bei der Verwendung gepuderter Latexhandschuhe gemessen wurden, liegen bei ca. 1000 ng Allergen/m^3 Luft. Auf aerogenem Weg kann es dadurch sowohl zur Sensibilisierung als auch zur Allergieauslösung kommen (Baur et al., 1995). Aufgrund einer relativ instabilen Bindung der Latexallergene an die Stärkepartikel kann eine gute Wechselwirkung der allergenen Proteine mit dem Organismus erfolgen (Lundberg, 1997b).

Über den inhalativen Weg wird bei Verwendung gepuderter Handschuhe ein unkontrollierbar großer Personenkreis gefährdet. Die Allergengehalte in der Luft sinken nach Umstellung auf ungepuderte Handschuhe innerhalb kurzer Zeit (Newsom & Shaw, 1997a; Allmers et al., 1998). Bei ausschließlicher Verwendung ungepuderter Handschuhe liegen die Werte unter der Nachweisgrenze von 0,02 ng Allergen/m^3 Raumluft, gemessen mit einem Immuninhibitionstest (Tarlo et al., 1994), wie dem CAP-System von Pharmacia (Uppsala, Schweden), (Allmers et al., 1998).

2.2.2 Erhöhter Gehalt an löslichen Proteinen

Gepuderte Handschuhe weisen aufgrund ihres Herstellungsverfahrens im Durchschnitt einen mehrfach höheren Gehalt extrahierbarer Latexproteine auf als ungepuderte (Yunginger et al., 1994; Williams et al., 1997; nach Heese, 1997a: durchschnittlich 2,3fach höher). Dadurch wird sowohl die inhalative Belastung als auch das Risiko für allergische Hautreaktionen weiter erhöht.

2.2.3 Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut

Durch Handschuhpuder kann es zu einer Beeinträchtigung der Barrierefunktion der Haut kommen (CDRH Glove Powder Report, 1997), hervorgerufen durch eine Hydratation der Hornschicht, eine Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich und durch mechanische Effekte (Brehler et al., 1998a). Der durchschnittliche pH-Wert für gepuderte Handschuhe liegt, bedingt durch zugesetztes Magnesiumoxid, bei ca. pH 8, verglichen mit etwa pH 6 bei ungepuderten (Heese, 1997a). Durch diese Effekte werden irritative Hautreaktionen als Wegbereiter für allergische Reaktionen begünstigt.

2.2.4 Auslöser von Soforttyp-Allergien

In der klinischen Praxis wird von einigen wenigen Fällen berichtet, bei denen Handschuhpuder selbst als auslösendes Allergen für allergische Reaktionen vom Soforttyp in Frage kommen kann (Seggev et al:, 1990; Crippa & Pasolini, 1997).

2.2.5 Erhöhter Endotoxingehalt

Bei gepuderten Latexhandschuhen, verglichen mit ungepuderten, wurde ein durchschnittlich viermal höherer Endotoxingehalt bestimmt, wobei die Endotoxinwerte bei gepuderten Untersuchungshandschuhen am höchsten waren (Williams & Halsey, 1997). Endotoxine können entzündliche Reaktionen auslösen. Außerdem besteht die Möglichkeit, daß durch Endotoxine sowohl eine Verstärkung der allergischen Reaktionen auf Latex als auch ein synergistischer Effekt bei der Sensibilisierung hervorgerufen werden (Brown-Beasley, 1997; Charous et al., 1997; Williams & Halsey, 1997).

2.2.6 Übertragung von Krankheitserregern

Stärkepartikel können in Krankenhäusern als Träger für die aerogene Verbreitung von pathogenen Bakterien in Frage kommen. Dies zeigt eine erste Auswertung einer Studie von Newsom und Shaw (1997b).

2.2.7 Stimulation von Granulom- und Adhäsionsbildung bei Operationen

Wenn Handschuhpuder vor Operationen nicht vollständig entfernt wird, besteht die Möglichkeit der Stimulation von intraabdominalen Granulombildungen (dies gilt vor allem für das früher verwendete Talkum). Auch Maisstärke kann diese Eigenschaft haben (McEntee et al., 1990; Hunt et al., 1994; Hunt, 1996), insbesondere wenn sie nach Bestrahlung, durch Magnesiumoxid-Zusatz oder durch Kontamination mit nicht resorbierbaren Partikeln nicht mehr genügend gut abgebaut werden kann. Neben Stärkegranulomen kann die Freisetzung von Entzündungsmediatoren auch zu Entzündungsreaktionen, wie Adhäsionsbildung und Peritonitis, führen (Renz und Gemsa, 1997). Ebenso kann es zu einer verzögerten Wundheilung kommen (Woods et al., 1997).

2.2.8 Beeinflussung anderer Medizinprodukte

Es konnte gezeigt werden, daß beispielsweise Epiduralkatheter durch die Handhabung mit gepuderten Handschuhen mit Stärkepartikeln kontaminiert werden. Dadurch kann es möglicherweise zu Infektionen im Epiduralraum und zu okklusiven Effekten durch eine verstärkte Anlagerung von Fibrinnetzwerken an der Katheteroberfläche kommen (Green, 1997).

2.2.9 Erhöhtes Sensibilisierungrisiko gegenüber Latexallergenen

In zahlreichen Veröffentlichungen werden die Risiken für eine Sensibilisierung gegenüber Latexallergenen durch Handschuhpuder diskutiert:

Eine vergleichende Studie von Brehler et al. (1997), die die Zahl der latexsensibilisierten Schwestern und Ärzte in je zwei deutschen und englischen Krankenhäusern gegenüberstellt, ergibt einen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Anzahl sensibilisierter Personen zwischen beiden Ländern (z. B. OP-Schwestern in Münster 22,2 %, in London 7,7 % und in Brighton 3,1 %). Dieses Ergebnis und die Tatsache, daß im deutschen Krankenhaus nur gepuderte und in England über mehrere Jahre nur ungepuderte Handschuhe verwendet wurden, legen den Schluß nahe, daß die Benutzung gepuderter Handschuhe mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer Latexallergie verbunden ist.

Zu anderen Ergebnissen kommt dagegen eine einjährige prospektive Studie an 435 Beschäftigten im Gesundheitswesen (Sussman et al., 1998a), die zeigt, daß bei Benutzung gepuderter Handschuhe ca. 1 % der Probanden eine allergische Symptomatik entwickelten. Die Zahl der im Prick-Test positiv reagierenden Personen erhöhte sich allerdings auch in der Kontrollgruppe (Verwendung ungepuderter Handschuhe) um 0,9 %, wobei jedoch hier alle Anwender asymptomatisch blieben. Eine erneute Testung dieser positiv reagierenden Personen aus der Gruppe „puderfreie Handschuhe“ lieferte jedoch ca. zwei Jahre später sowohl im Prick-Test mit Rohlatex- als auch mit Handschuhextrakten negative Ergebnisse (Sussman et a., 1998b). Zu bedenken sind weitere Grenzen dieser Studie: Es erfolgte keine statistische Auswahl der Teilnehmer, sondern es wurden nur diejenigen Beschäftigten im Gesundheitswesen in die Studie aufgenommen, die zu Beginn asymptomatisch waren, teilweise auch nach langjährigem Kontakt mit Latex. Weiterhin war die Teilnehmerzahl mit ca. 200 Probanden in jeder Gruppe relativ klein. Im zeitlichen Verlauf der Studie nahm außerdem der Proteingehalt der verwendeten gepuderten Latexhandschuhe ab.

Eine ähnliche Untersuchung wurde von Levy et al., 1998 in Paris durchgeführt. Sie vergleicht eine Gruppe von 59 Zahnmedizinstudenten, die über fast 2 Jahre nur ungepuderte Handschuhe mit niedrigem Allergengehalt (< 25 µg/g) benutzte, mit einer Vergleichsgruppe von 44 Personen (gepuderte Handschuhe, hoher Proteingehalt, 335-635 µg/g). In der letzten Gruppe zeigten 15 % eine positive Prick-Test Reaktion, während bei ausschließlicher Verwendung ungepuderter, allergenarmer Handschuhe keine Neusensibilisierung auftrat. Diese Studie liefert Hinweise, daß beim Ersatz gepuderter, proteinreicher Handschuhe durch ungepuderte, allergenarme Handschuhe die Sensiblisierungshäufigkeit gegenüber Latexallergenen reduziert werden kann.

Eine prospektive einjährige Studie von Allmers et al. (1998) untersucht die Auswirkungen der Umstellung von gepuderten auf ungepuderte Latexhandschuhe bzw. auf synthetische Alternativprodukte bei Krankenhauspersonal mit nachgewiesener Latexsensibilisierung. Zu Beginn waren bei 10 von 90 Beschäftigten (11 %) latexspezifische IgE-Antikörper nachweisbar. In sechs Fällen, mit einem anfänglichen latexspezifischen IgE-Serumspiegel über 1 kU/l, zeigte sich nach der Umstellung innerhalb von 12 Monaten eine deutliche Abnahme dieser Serumwerte um durchschnittlich 50 %. Trotz Symptomfreiheit dieser

Allergiker kam es in keinem Fall zu einem völligen Verschwinden der latexspezifischen Antikörper. Neusensibilisierungen traten nach der Umstellung nicht auf. Die Allergenkonzentration in der Raumluft fiel nach der Umstellung innerhalb von 24 Stunden unter die Nachweisgrenze.

2.3 Produktionshilfsstoffe

Das größte allergene Potential hinsichtlich der Auslösung kontaktallergischer Reaktionen haben unter den Produktionshilfsstoffen die Reaktionsbeschleuniger aus der Gruppe der Thiurame (Thiuramdi- und -monosulfide) (von Hintzenstein et al., 1991; Frosch, et al., 1987; Fuchs, 1997; Knudsen & Menné, 1997; Wilkinson & Burd, 1998; EU-Forschungsprojekt MAT 1-CT 940060, 1998). In einer prospektiven Studie von Heese an 116 Patienten waren bei ca. 80 % der untersuchten Patienten Thiuramverbindungen als Ursache für allergische Kontaktekzeme verantwortlich (Heese, 1997a).

Nach Herstellerangaben werden derzeit in der Bundesrepublik in erster Linie Dithiocarbamate oder diese in Kombination mit Mercaptobenzothiazol als Reaktionsbeschleuniger eingesetzt. Der Großteil der auf dem Markt befindlichen Latexhandschuhe wird also bereits ohne Einsatz von Thiuramen hergestellt (BGW-Liste, 1997). Als positiver Effekt ist die Zahl der Typ IV-Allergien nach Literaturangaben (EU-Forschungsprojekt MAT 1-CT 940060, 1998) zurückgegangen.

Wenn auch den anderen eingesetzten Hilfsstoffen nach derzeitigem Erkenntnisstand ein geringeres allergenes Potential zuzuordnen ist als den Thiuramen, bleibt vor allem hinsichtlich der Dithiocarbamate zu bedenken, daß diese Verbindungen aufgrund ihrer strukturellen Verwandschaft mit den Thiuramen zum einen als Kreuzallergene wirken, zum anderen zu Thiuramverbindungen abgebaut bzw. umgewandelt werden können (Fuchs, 1995). Es besteht also auch beim Ersatz von Thiuramen ein noch nicht zu quantifizierendes Restrisko durch andere, aus allergologischer Sicht ebenfalls bedenkliche Hilfsstoffe, wie z. B. Dithiocarbamate, Mercaptobenzothiazole, Diphenylguanidin. Dies macht die möglichst weitgehende Minimierung aller potentiell allergenen Zusatzstoffe empfehlenswert.

2.4 Andere Inhaltsstoffe

Neben den Allergierisiken durch natürliche Latexproteine, Handschuhpuder und Produktionshilfsstoffe können auch andere Inhaltsstoffe von Latexhandschuhen, wie Sterilisationsrückstände oder Kontaminationen durch Mikroorganismen gesundheits-schädliche Effekte haben.

2.4.1 Ethylenoxid

Ethylenoxid wird häufig zur Sterilisation von Medizinprodukten verwendet, vor allem wenn diese hitze- oder strahlungsempfindlich sind. Das stark alkylierende Gas, das einen sehr hohen Diffusionskoeffizienten besitzt, dringt auch in versiegelte Plastikhüllen oder Kartonverpackungen ein. Bei der Verwendung dieser Sterilisationsmethode im Zusammenhang mit Latexprodukten ist zu beachten, daß Latex relativ große Mengen an Ethylenoxid adsorbiert und entsprechend lange „Ausgasungszeiten“ nötigt sind. Die verbleibenden Rückstände an Ethylenoxid und vor allem das Abbauprodukt Ethylenchlorhydrin können toxisch wirken, was sich bei Hautkontakt in Form von irritativen Reaktionen, einer Kontaktdermatitis oder einer Urtikaria manifestieren kann. Wie Latexallergene kann auch Ethylenoxid durch Adsorption an Puderpartikel zu einem aerogenen Auslöser von Asthma werden (Verraes & Michel, 1995).

2.4.2 Endotoxine

Unter Endotoxinen versteht man Lipopolysaccharide der äußeren Zellmembran gram-negativer Bakterien. Sie können unspezifische klinische Reaktionen, wie Irritationen, Rhinokonjunctivitis, Asthma oder Fieber auslösen. Darüber hinaus wurde in *in vitro*-Maussystemen die Induktion von Entzündungsmediatoren und die erhöhte Freisetzung antigenspezifischer Mediatoren beobachtet. Bei Übertragbarkeit dieser Effekte auf die menschliche Reaktion *in vivo* könnte durch Endotoxine sowohl eine Verstärkung der allergischen Reaktionen auf Latex als auch ein synergistischer Effekt bei der Sensibilisierung resultieren (Brown-Beasley, 1997; Charous et al., 1997; Williams & Halsey, 1997). Vereinzelt wurden, vor allem in gepuderten Untersuchungshandschuhen, hohe Endotoxin-Konzentrationen nachgewiesen (Williams & Halsey, 1997).

3 Schwellenwerte für die Sensibilisierung und Allergieauslösung

3.1 Allgemeines

Heute gilt als gesichert, daß eine Vielzahl von Faktoren die Ausbildung von Allergien beeinflußt. Dazu gehören endogene Parameter, wie genetische Disposition, bestehende virale Infektionen, der generelle Immunstatus und auch exogene Faktoren wie Umweltschadstoffe, Ernährungsweise und psychische Belastungen. Darüber hinaus ist für Allergien im allgemeinen von einer Dosis-Wirkungsbeziehung auszugehen, das heißt, die Stärke der allergischen Reaktion und die Häufigkeit mit der sie auftritt ist von der Menge des Allergens abhängig. Weiterhin spielen die Art und Dauer der Exposition (Haut-, Schleimhautkontakt, usw.) eine Rolle.

Für Kontaktallergene (diese führen in der Regel zu zellvermittelten Immunreaktionen vom Spättyp) konnte der Dosis-Wirkungszusammenhang klar gezeigt werden, während für Inhalationsallergene (mit der Folge IgE-vermittelter Sofortreaktionen) die Datenlage zwar noch sehr lückenhaft ist, in der klinischen Praxis jedoch auch für Soforttyp-Allergien ein Zusammenhang zwischen Allergenmenge und Reaktionsstärke, bei sehr ausgeprägter individueller Variabilität, beobachtet wurde. Ebenso wird ein Zusammenhang zwischen der Allergenmenge und dem Sensibilisierungsrisiko als wahrscheinlich angesehen, wobei auch hier die individuelle Prädisposition einen entscheidenden Faktor darstellt (Baur, Brehler, Drexler pers. Stellungnahmen 1998). Für das Allergen der Hausstaubmilbe konnte diese Abhängigkeit gezeigt werden (Nowak, 1998). Bei Kindern mit einer Soforttyp-Allergie gegen Hausstaubmilben ergibt sich eine Abhängigkeit zwischen der Expositionsdosis und dem Alter, bei dem zum ersten mal allergisches Asthma auftritt (Sporik et al., 1990).

3.2 Soforttyp-Allergie gegen Latexproteine

Auch für Latexallergie existieren zahlreiche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der klinischen Symptomatik und der Menge löslicher Proteine: Klinische Beobachtungen, die *in vivo* Prick-Test-Reaktionen von Latexallergikern in Beziehung zum Allergen- bzw. Proteingehalt von Latexhandschuhen setzen, weisen auf eine Zunahme sowohl der Anzahl der positiven Reaktionen (Beezhold et al., 1996; Heese, 1997a) als auch der mittleren Reaktionsstärke (Koch und Heese, 1997; EU-Forschungsprojekt MAT 1-CT 940060, 1998; Palosuo et al., 1998) mit steigendem Proteingehalt bzw. steigendem Allergengehalt hin (Palosuo et al., 1998).

Darüber hinaus ist aufgrund von Erfahrungen in der klinischen Praxis ein Zusammenhang zwischen der Allergenmenge und dem Risiko für eine Sensibilisierung als wahrscheinlich anzunehmen, wobei jedoch bisher keine umfassenden epidemiologischen Untersuchungen

vorliegen. Problematisch ist bei derartigen Studien vor allem die Exposition von genügend großen Kollektiven mit Handschuhen definierter Proteinkonzentration über einen ausreichend langen Zeitraum. Beim heutigen Stand des Wissens (wenn auch nicht statistisch einwandfrei belegt) ist auch die Zustimmung einer Ethikkommission zu einer entsprechenden Studie kaum zu erwarten, da man davon ausgehen kann, daß sich dadurch die Zahl von Allergikern erhöht.

Nach Berichten von Beezhold (1996) und Sussman & Beezhold (1997) reagieren 58 % der Allergiker im Prick-Test bei einem Proteingehalt von 50 µg/g Handschuh positiv. Als Schwellenwert für die inhalative Allergieauslösung kann nach neuesten Untersuchungen von Baur et al., (1998) eine Konzentration von 0,6 ng Allergen/m^3 Raumluft angegeben werden (gemessen mit dem CAP-System von Pharmacia, einem Immuninhibitionstest).

Von Baur und Chen (1998) und Heese (1997a) werden zur Reduzierung des Risikos, auf der Basis praktischer klinischer Erfahrungen, Grenzwerte für extrahierbares Protein von 10 bzw. 30 µg /g Latexhandschuh als sinnvoll angesehen. Diese Empfehlungen beziehen sich auf ungepuderte Handschuhe; auf gepuderte sollte ganz verzichtet werden.

Es kann derzeit auf wissenschaftlicher Basis weder für die Sensibilisierung noch für die Ausbildung allergischer Reaktionen ein unbedenklicher Proteingehalt angegeben werden, unterhalb dessen ein Risiko ausgeschlossen werden kann. Den Maßnahmen zur Risikominimierung kann somit nur ein pragmatischer Grenzwert zugrundegelegt werden.

Aus diesem Grund ist auch die allgemein verbreitete Bezeichnung "hypoallergen" ungeeignet und mißverständlich. Sie impliziert fälschlicherweise, daß diese Produkte auch von Latexallergikern gefahrlos angewendet werden können, obwohl kein "sicherer" Schwellenwert existiert.

Nach Vieluf (pers. Stellungnahme, 1998) erscheint auch die Angabe eines Grenzwertes für die Pudermenge pro Handschuh nicht sinnvoll, da die Zahl der benutzten Handschuhe und die Belüftungsverhältnisse der Räumlichkeiten (Baur et al., 1998; Newsom & Shaw, 1997a) den tatsächlichen Allergengehalt der Raumluft entscheidend bestimmen.

4 Technologische Möglichkeiten zur Allergenreduktion

Es existieren verschiedene Möglichkeiten zur Reduktion des Gehalts löslicher Proteine im gesamten Produktionsweg. Als erster Schritt kann eine gezielte Auswahl proteinarmer Chargen Rohlatex für die Handschuhherstellung erfolgen. Dieser Weg der Rohstoffüberwachung wird von einem Großteil der Hersteller praktiziert. Weiterhin kann während der Produktion und im Endprodukt die Reduktion löslicher Proteine durch wiederholte intensive Waschvorgänge und durch Dampfsterilisation (Leynadier et al., 1991) erreicht werden. Auch diese „Leaching“-Verfahren werden nach Herstellerangaben bereits eingesetzt. Andere Ansätze zur Verringerung des Proteingehalts, wie die Hitzebehandlung, Gamma-Bestrahlung oder der enzymatische Abbau von Proteinen, sind noch in der Entwicklungsphase (Zehr et al., 1994; Zimmermann, 1997).
Eine Möglichkeit, die Menge an Produktionshilfsstoffen insgesamt drastisch zu reduzieren, stellt das sog. „Prä-Vulkanisierungs-Verfahren“ dar. Hierbei wird eine Vernetzung der Isopreneinheiten bereits vor der endgültigen Verarbeitung eingeleitet, so daß während der eigentlichen Produktion auf den Einsatz von Reaktionsbeschleunigern weitgehend verzichtet werden kann (Thiel, 1997). Darüber hinaus lassen sich die hochallergenen Thiurame durch andere Klassen von Reaktionsbeschleunigern mit bedeutend geringerem allergenen Potential ersetzen. Eine deutliche Qualitätsverbesserung kann insbesondere durch eine Kombination der genannten Möglichkeiten erreicht werden.

5 Alternativen zu gepuderten Naturkautschuklatex-Handschuhen

Wie bereits in Abschnitt 2.2 ausgeführt, dient Handschuhpuder dazu, die Klebrigkeit von Latex zu verringern und somit das Anziehen der Handschuhe zu erleichtern. Es existieren jedoch auch andere Möglichkeiten um dieses Ziel zu erreichen, wie Chlorierung oder Beschichtung mit hydrophilen Polymeren. Alternativ können medizinische Handschuhe aus synthetischen Polymeren hergestellt werden.

5.1 Chlorierung

Durch Chlorierung der Handschuhoberfläche wird die natürliche Klebrigkeit von Latex verringert und so eine Puderung überflüssig. Weitere Vorteile dieser Methode sind, daß der Allergengehalt im Endprodukt durch dieses Behandlungsverfahren deutlich sinkt. Einige lösliche Latexproteine werden immobilisiert und durch nachgeschaltete Waschvorgänge erfolgt eine Verringerung des Gehalts löslicher Proteine. Ungepuderte, chlorierte Handschuhe weisen daher im Durchschnitt einen erheblich niedrigeren Proteingehalt auf (vergleiche 2.2 Handschuhpuder).

Als Nachteil dieser Methode wird genannt, daß durch den Chlorierungsprozeß die mechanischen Eigenschaften der Handschuhe, wie Reißfestigkeit und Dehnbarkeit, im Verlauf der Alterung des Materials negativ beeinflußt werden können (Walsh et al., 1996; CDRH Glove Powder Report, 1997; Woods et al., 1997). Um die angesprochenen negativen Effekte zu minimieren, ist eine Optimierung des Chlorierungsverfahrens hinsichtlich der Konzentration der eingesetzten Lösungen und der Behandlungsdauer erforderlich (Aziz, 1993).

5.2 Synthetische Polymerbeschichtung

Eine weitere Möglichkeit, Handschuhpuder zu ersetzen, besteht darin, die Innenseite von Latexhandschuhen mit synthetischen Polymeren zu beschichten. Hierzu werden beispielsweise Fäden aus Hydrogel, Silikon oder anderen Polymeren verwendet. Diese Beschichtung erleichtert das Anziehen der Handschuhe.

5.3 Ersatzpolymere

Es werden gegenwärtig eine Vielzahl von Handschuhen aus synthetischen Polymeren für die unterschiedlichsten Einsatzbereiche hergestellt. Dabei sind Handschuhe aus Kunstgummi (wie Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol, Styrol-Butadien, Polychloropren, Nitrilkautschuk) oder aus anderen Kunststoffen (wie z. B. Polyvinylchlorid, Polyethylen, Polyethylen-Copolymer) auf dem Markt. Zum allergenen Potential dieser Ersatzmaterialien liegen bisher keine Daten vor.

Synthetische Polymere erreichen nur sehr schwer alle günstigen Materialeigenschaften von Naturkautschuklatex, wie hohe Dehnbarkeit und Reißfestigkeit. Daher sind sie, abhängig vom jeweiligen Material, zum Teil nur für bestimmte Anwendungsgebiete geeignet. Im OP-Bereich finden vor allem synthetische Copolymere und Neopren Verwendung, während im Untersuchungsbereich auch Polyethylen und Vinyl zum Einsatz kommen. Vinylhandschuhe sind beispielsweise aufgrund ihrer begrenzten Sicherheit nicht zum Infektionsschutz geeignet.

Die auf dem Markt befindlichen Produkte (chlorierte, beschichtete, Ersatzpolymer-Handschuhe) erfüllen laut Herstellerangaben alle Sicherheitsanforderungen der entsprechenden Normen. Auch eine Untersuchung von Newsom et al. (1998) zeigte, daß sich die Reißfestigkeit eines neuen, latexfreien OP-Handschuhs von einem normalen Latexhandschuh nicht

signifikant unterscheidet, betrachtet man die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Undichtigkeiten während der Operation.
Der Marktanteil von latexfreien, synthetischen OP-Handschuhen aus synthetischen Materialien lag in Deutschland 1997 bei nur 1 %. Bei Untersuchungs-Handschuhen betrug der Anteil von Alternativmaterialien 18 %, wobei vor allem Polyethylen (10 %) und Vinyl (7 %) verwendet wurden (GPI, 1998).

II RISIKOBEWERTUNG

Latexhandschuhe enthalten natürliche Proteine, die zur Sensibilisierung und zum Teil zu schwerwiegenden allergischen Reaktionen führen können. In der Literatur werden eine Vielzahl von Latexallergiefällen und die zunehmende Bedeutung der Problematik beschrieben. Unter Berücksichtigung aller vorliegenden Daten, Erkenntnisse und Mitteilungen aus der klinischen Praxis besteht nach Auffassung des BfArM der begründete Verdacht einer Gefährdung der Gesundheit von Patienten und Anwendern durch

1. die Verwendung von (ungepuderten) medizinischen Handschuhen aus Naturkautschuk-latex, deren Proteingehalt nicht minimiert wurde,

2. die Verwendung gepuderter medizinischer Handschuhe aus Naturkautschuklatex,

3. die Verwendung von medizinischen Handschuhen aus Naturkautschuklatex, die Thiurame enthalten.

Das Risiko allergischer Reaktionen auf Naturkautschuklatex hängt unter anderem vom Proteingehalt (Gehalt an extrahierbaren Proteinen) der Produkte ab, der hilfsweise als Maß für die Allergenität angesehen werden kann. Mit zunehmendem Proteingehalt steigt grundsätzlich das Allergierisiko, aber auch bei sehr niedrigen Proteingehalten wurden allergische Reaktionen beobachtet. Ein unbedenklicher Grenzwert kann wissenschaftlich nicht begründet werden. Im Hinblick auf die „Grundlegenden Anforderungen an Medizinprodukte“ gemäß Anhang I der Richtlinie 93/42/EWG (insbesondere die Nummern 2 und 7.5) ist somit eine möglichst weitgehende Reduzierung des Proteingehalts und damit gleichzeitig der Allergene - unter Berücksichtigung der produktionstechnischen und analytischen Möglichkeiten - geboten.

Im Hinblick auf die analytische Schwankungsbreite im Bereich der Nachweisgrenze sowie die Fehlermöglichkeiten des analytischen Verfahrens, ist nach Auffassung des BfArM der Proteingehalt von medizinischen Handschuhen aus Naturkautschuklatex dann als minimal anzusehen, wenn er – bestimmt mit der modifizierten Methode nach Lowry – nicht mehr als das Dreifache der analytischen Nachweisgrenze, d. h. nicht mehr als 30 µg Protein /g Handschuh beträgt. Dieser Wert wird als pragmatischer Grenzwert empfohlen.

Die sich aus der Tatsache ergebende Unschärfe, daß anstelle des tatsächlichen Allergengehalts der Proteingehalt (Gesamtgehalt an extrahierbaren Proteinen) den Überlegungen zur Risikominimierung zugrunde gelegt wird, stellt die Eignung des geforderten Proteingrenz-wertes zur Minimierung der Risiken nicht in Frage. Grundsätzlich ist davon auszugehen, daß eine entsprechende Minimierung des Proteingehalts auch zu einer ausreichenden Reduktion des Allergengehalts und damit des Allergierisikos der Produkte führt. Bei „ungünstiger“ Proteinzusammensetzung im Einzelfall, das heißt hohem Allergen- bei relativ niedrigem Proteingehalt, könnte ein Produkt trotz minimierten Proteingehalts unter Umständen ein höheres allergenes Potential aufweisen (auch im Vergleich zu einem Produkt, dessen Proteingehalt den empfohlenen Grenzwert geringfügig übersteigt). Dies kann sich

theoretisch zum Nachteil der Anwender und Patienten auswirken, muß aber mangels spezifischer analytischer Routineverfahren in Kauf genommen werden. Keineswegs läßt sich jedoch durch diese Überlegung die Akzeptanz von medizinischen Handschuhen aus Naturkautschuklatex begründen, deren Proteingehalt über dem empfohlenen Grenzwert liegt.

Ein besonderes Allergierisiko geht von gepuderten Handschuhen aus Naturkautschuklatex aus. Durch Emission von (an Puderpartikeln anhaftenden) Latexallergenen und deren Inhalation wird ein unkontrollierbar großer Personenkreis gefährdet. Bei aerogener Exposition ist zudem ein höheres Risiko von schwerwiegenden bronchialen Soforttyp-Reaktionen anzunehmen. Ein unbedenklicher Schwellenwert läßt sich auch hier wissenschaftlich nicht definieren, da allergische Reaktionen schon bei sehr niedrigen Raumluftkonzentrationen beobachtet wurden. Die Konzentration der Latexallergene in der Raumluft hängt zudem nicht nur vom Protein- und Pudergehalt der gepuderten Handschuhe, sondern auch von der Häufigkeit der Verwendung, der Raumgröße und den Belüftungsbedingungen ab, so daß die Festlegung von Grenzwerten für den Protein- und Pudergehalt hier nicht zum Ziel führt. Insbesondere kann dem aus der aerogenen Exposition resultierenden Risiko der Auslösung allergischer Reaktionen durch Minimierung des (z. Zt. gegenüber ungepuderten Handschuhen in der Regel deutlich höheren) Proteingehalts nicht angemessen begegnet werden, da klinisch relevante Raumluftkonzentrationen bereits bei sehr niedrigen Proteingehalten erreicht werden können. Ein erhöhtes Sensibilisierungsrisiko bei der Verwendung gepuderter Handschuhe wird noch diskutiert.

Weitere Risiken - nach derzeitigem Erkenntnisstand allerdings von untergeordneter Bedeutung - bestehen in erhöhten Endotoxingehalten, der Begünstigung von Hautirritationen beim Träger, der Stimulation von Granulomen bei operierten Patienten und der möglichen aerogenen Verbreitung von Krankheitserregern. In Einzelfällen kann die Maisstärke des Puders selbst allergische Soforttyp-Reaktionen auslösen.

Reaktionsbeschleuniger aus der Gruppe der Thiurame besitzen ein hohes allergenes Potential hinsichtlich von Spättyp-Reaktionen. Diese verlaufen klinisch in Form von Kontaktekzemen. Symptomatische Kennzeichen sind vorwiegend Erytheme sowie andere lokale Hautreaktionen. Auch andere Hilfsstoffe, insbesondere Dithiocarbamate weisen ein allergenes Potential auf, das allerdings deutlich geringer ausfällt.

Diese dargestellten Risiken sind auch im Hinblick auf die unbestrittenen nützlichen Wirkungen medizinischer Handschuhe als nicht vertretbar anzusehen. Entsprechend dem aus den „Grundlegenden Anforderungen“ resultierenden Gebot der Risikominimierung (siehe oben) ist, selbst bei einer positiven Nutzen-Risiko-Relation, zu fordern, daß mögliche Maßnahmen zur weiteren Reduzierung des Risikos getroffen werden. In den einschlägigen Normen bzw. Normentwürfen zum Risikomanagement wird diese Forderung als ALARP (= as low as reasonably practicable)-Konzept näher konkretisiert. Im übrigen muß eine Nutzen-Risiko-Betrachtung immer auch die Verfügbarkeit risikoärmerer Alternativen berücksichtigen.

Im Falle der medizinischen Handschuhe stehen risikoärmere Alternativen grundsätzlich zur Verfügung. Handschuhe aus Naturkautschuklatex mit hohem Proteingehalt können durch solche mit minimiertem Proteingehalt ersetzt werden. Zahlreiche Handschuhmarken mit Proteingehalten unter 10 µg/g Handschuh sind bereits auf dem Markt. Es gibt keine medizinische Indikation für die Verwendung gepuderter Handschuhe aus Naturkautschuklatex, so daß diese generell verzichtbar sind und durch proteinarme ungepuderte Handschuhe geeigneter Qualität ersetzt werden können. Die Verwendung anderer Reaktionsbeschleuniger

in möglichst geringer Menge anstelle der Thiurame oder die Umstellung auf Produktionsverfahren, die den Einsatz von Reaktionsbeschleunigern in der letzten Produktionsphase nicht mehr erfordern, sind nicht mit erkennbaren Nachteilen verbunden. Ferner kommen grundsätzlich auch aus synthetischen Polymeren hergestellte Handschuhe als Alternativen in Betracht. Sie sind, in Abhängigkeit vom jeweiligen Material, zum Teil aber nur für bestimmte Anwendungsgebiete geeignet.

Zu bedenken ist in diesem Zusammenhang jedoch, daß eine Umstellung auf risikoärmere Handschuhe nicht kurzfristig realisiert werden kann, da die alternativen Produkte nach den im BfArM vorliegenden Informationen derzeit noch nicht in einer für die Versorgung des gesamten deutschen Marktes ausreichenden Menge verfügbar sind. Solange ein ausreichendes Angebot an risikoärmeren Produkten noch nicht besteht, sind die Gesichtspunkte des Infektionsschutzes gegen das Allergierisiko abzuwägen.

III MASSNAHMEN ZUR RISIKOMINIMIERUNG

Nach Auffassung des BfArM können die Risiken durch folgende Maßnahmen minimiert werden:

- Reduktion des Proteingehalts von medizinischen Handschuhen aus Naturkautschuklatex auf das technisch erreichbare Minimum (möglichst ≤ 30 µg/g, gemessen mit der modifizierten Lowry-Methode).
- Ersatz gepuderter durch ungepuderte Handschuhe aus Naturkautschuklatex oder Handschuhe aus Alternativmaterialien.
- Vermeidung von Thiuramen und Prüfung der Möglichkeit, auch andere allergene Hilfsstoffe zu reduzieren.

Die Umsetzung der Maßnahmen muß zur Gewährleistung des erforderlichen Infektionsschutzes so erfolgen, daß eine ausreichende Marktversorgung mit medizinischen Handschuhen nicht gefährdet ist.

IV WEITERES VORGEHEN

Das BfArM stellt den zuständigen Behörden den Entwurf einer Empfehlung an medizinische Einrichtungen und Anwender zur Verfügung. Diese Betreiber-/Anwenderempfehlung enthält Informationen über geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung. Die Empfehlung ergänzt die TRGS 540 und die Maßnahmen der für den Arbeitsschutz zuständigen Behörden.

Hinsichtlich der von den Herstellern zu treffenden Maßnahmen ist, im Hinblick auf den freien Warenverkehr im Binnenmarkt, ein abgestimmtes Vorgehen auf europäischer Ebene geboten. Dies kann durch eine Konkretisierung der „Grundlegenden Anforderungen“ für medizinische Handschuhe aus Naturkautschuklatex in Form von Leitlinien erreicht werden, die detaillierte Anforderungen an die Konformitätsbewertung hinsichtlich des Sicherheitsstandards dieser Produkte enthalten.

Die Erarbeitung entsprechender Leitlinien zur Konformitätsbewertung medizinischer Handschuhe aus Naturkautschuklatex wurde in der kürzlich etablierten „Ad hoc working group on

medical devices manufactured from natural latex“ auf Initiative des BfArM bereits in Angriff genommen. In einem zweiten Schritt wird sich die Arbeitsgruppe auch mit weiteren Medizinprodukten aus Naturkautschuklatex befassen.

Darüber hinaus hält das BfArM die vorliegende Norm EN 455-3 (Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch - Teil 3: Anforderungen und Prüfungen für die biologische Bewertung) nicht für ausreichend, um den von medizinischen Handschuhen aus Naturkautschuklatex ausgehenden Allergierisiken wirksam zu begegnen. Das BfArM wird in Abhängigkeit von den noch ausstehenden europäischen Leitlinien auf eine Überarbeitung der Norm hinwirken.

V Literaturverzeichnis

Akl, M., Latex allergy. Resident & Staff Physican, 42, 1996, 21-26

Alenius, H., Mäkinen-Kiljunen S., Turjanmaa, K., Palosuo, T. and Reunala T., Allergen and protein content of latex gloves. Ann. Allergy, 73, 1994, 315-320

Allmers, H., Kirchner, B., Huber, H., Chen, Z., Walther, J. W. und Baur, X., Latenzzeit zwischen Exposition und Symptomen bei Allergie gegen Latex. Dtsch. med. Wschr., 121, 1996a, 823-828

Allmers, H., Kirov, A., Hagemeyer, O., Huber, H., Walther, J.W. und Baur, X., Latex-sensibilisierung und Latexallergenkonzentration in der Luft. Allergologie, 19, 1996b, 68-70

Allmers, H., Brehler, R., Chen, Z., Fels, H. und Baur, X., Reduktion der aerogenen Latex-allergen-Belastung durch Austausch von gepuderten Latexhandschuhen in einem Krankenhaus. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed., 33, 1998, 194-201

Aziz, N. A. A., Chlorination of gloves. Paper No. 5 of Latex Protein Workshop of the International Rubber Technology Conference, Kuala Lumpur, Malaysia, 06/93

Baur, X., International Rubber Technology Conference, Kuala Lumpur, Malaysia, 06/93

Baur, X., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Baur, X., Jäger, D., Engelke, T., Rennert, S. und Czuppon, A. B., Latexproteine als Auslöser respiratorischer und systemischer Allergien. DMW, 117, 1992, 1269-1273

Baur, X., Chen, Z., Allmers, H., Beckmann, U. and Walther, J. W., Relevance of latex aeroallergen for healthcare workers. Allergology International, 20, 1995, 105-111

Baur, X., Latexallergene: Charakterisierung und klinische Bedeutung. Vortrag zum 21. Interdisziplinären Forum „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ der Bundesärztekammer in Köln, 11/96

Baur, X. and Chen, Z., Vorschlag von Luft-und Produktgrenzwerten für Naturgummilatex-Allergene. Allergo. J., 7, 1998, 148-150

Baur, X., Chen, Z., Raulf-Heimsoth, M. and Degens, P., Protein and allergen content of various natural latex articles. Allergy, 52, 1997, 661-664

Baur, X., Chen, Z. and Allmers, H., Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? J. Allergy Clin. Immunol., 101, 1998, 24-27

Beezhold, D. and Beck, C., Surgical glove powders bind latex antigens. Arch. Surg., 127, 1992, 1354-1357

Beezhold, D., Pugh, B., Liss, G. and Sussman, G., Correlation of protein levels with skin prick test reactions in patients allergic to latex. J. Allergy Clin. Immunol., 98, 1996, 1097-1102

BGW-Liste der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege, Merkblatt: Allergiegefahr durch Latex-Einmalhandschuhe. Stand: 05/97

Bergmann, K.-Ch., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Brehler, R., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Brehler, R., Kolling, R., Webb, M. and Wastell, C., Glove Powder - A Risc Factor for the Development of Latex Allergy? Eur. J. Surg., 579, 1997, 23-25

Brehler, R., Voss, W. and Müller S., Glove powder affects skin roughness, one parameter of skin irritation. Contact Dermatitis, 39, 1998a, 227-230

Brehler, R., Abrams, E. and Sedlmayr, S., Cross-reactivity between *Ficus benjamina* (weeping fig) and natural rubber latex. Allergy, 53, 1998b, 402-406

Brown-Beasley, M. W., Complications of cornstarch as a donning agent for latex gloves. J. Emerg. Nurs., 23, 1997, 343

CDRH Glove Powder Report, Center for Devices and Radiological Health / FDA, 1997

Charous, B. L., et al., Endotoxin: a role in latex allergy? Ann. Allergy Asthma Immunol., 79, 1997, 277-280

Chen, Z., Aerogene Belastungen durch Latexallergene in Krankenhausräumen und Arztpraxen. Vortrag bei Expertengespräch zum Thema „Latexallergie“ im BfArM, 11/97

Chen, X., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Chen, Z. und Baur, X., Aerogene Belastungen durch Latexallergene in Krankenhausräumen und Arztpraxen. Vortrag bei Expertengespräch zum Thema „Latexallergie“ im BfArM, 11/97

Cohen, D. E., Scheman, A., Steward, L., Taylor, J., Pratt, M., Trotter, K., Prawer, S., Warshaw, E., Rietschel, R., Watsky, K., Schwarzenberger, K., Zug, K., Shaman, S., Godwin, L., Klein Kosann, M. and Wilson, B. A., American Academie of Dermatology’s position paper on latex allergy. J. Am. Acad. Dermatol., 39, 1998, 98-106

Crippa, M. and Pasolini, G., Allergic reactions due to glove-lubricant-powder in health-care workers. Int. Arch.Occup. Environ Health 70, 1997, 399-402

Drexler, H., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

EU-Forschungsprojekt MAT 1-CT 940060, Determination of allergological relevant compounds in disposable gloves - Correlation of chemical, allergological and immunological data (final report) 1998. Dermatologische Uniklinik Erlangen, Österreichisches Institut für biomedizinische Werkstofftechnik Wien, Department of Dermatology Gentofte University Hospital København

Ebo, D., Manuskript für die „Ad hoc working group on medical devices manufactured from natural latex“, 1998

Frosch, P. J., Born, C. M. und Schütz, R., Kontaktallergien auf Gummi-, Operations- und Vinylhandschuhe. Hautarzt, 38, 1987, 210-217

Fuchs, T., Gummi und Allergie. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München -Deisthofen, 1995

Fuchs, T., Allergisches Kontaktekzem - besonders durch Schutz- und Operationshandschuhe. Vortrag bei Expertengespräch zum Thema „Latexallergie“ im BfArM, 11/97

Fuchs, T., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

GPI-Krankenhaus-Sachbedarf Gesamt-Deutschland. Statistik über den Einkauf von Krankenhausbedarf (Medizinischer Sachbedarf) in den Akut-Krankenhäusern, Frankfurt/ Main, 03/98

Green, M., Powder contamination of extradural catheters and implications for infection risk. Eur. J. Surg., 163, 1997, 39-40

Hadjiliadis, D., Banks, D. E. and Tarlo, S. M., The relationship between latex skin prick test responses and clinical allergic responses. J. Allergy Clin. Immunol., 97, 1996, 1202-1205

Hallier, E., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Hamilton, R. G. and Adkinson, N.F., Natural rubber latex skin testing reagents: Safety and diagnostic accuracy of nonammoniated latex, ammoninated latex, and latex rubber glove extract. J. Allergy Clin. Immunol., 98, 1996, 872-883

Heese, A., Allergien gegen Latexhandschuhe - Studien zu Ursachen, Häufigkeiten und Risikofaktoren. ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg, 1997a

Heese, A., Latexallergie - Risiko und Prävention. Wiesbaden, BVMed-Info-Veranstaltung 1997b

Heese, A., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Heese, A., Peters, K.-P., Koch, H. U. und Hornstein, O. P., Soforttyp-Allergien gegen Latexhandschuhe. Deut. Ärzteblatt, 92, 1995, B-2127-B-2135

Hemmer, W., Focke, M., Kriechbaumer, N., Götz, M. and Jarisch, R., Oilseed Rape (*Brassica napus*) pollen allergens cross-react with avocado, banana and latex. J. Allergy Clin. Immunol., 101, 1998, 202 (Abstract 834)

Hintzenstein von J., Heese, A., Koch, H. U., Peters, K.P. and Hornstein, O. P., Frequency, spectrum and ossupational relevance of type IV allergies to rubber chemicals. Contact Dermatitis, 24, 1991, 244-252

Holzman, R. S., Latex allergy: An emerging operating room problem. Anesth. Analg., 76, 1993, 635-641

Hunt, T. K., Slavin, J. P. and Goodson, W. H, Starch powder contamination of surgical wounds. Arch. Surg., 129, 1994, 825-828

Hunt, T. K., Can adhesions be prevented? J. Amer. Coll. Surgeons., 183, 1996, 406-407

Jaeger, D., Kleinhans, D., Czuppon, B. and Baur, X., Latex-specific proteins causing immediate-type cutaneous, nasal, bronchial and systemic reactions. J. Allergy Clin. Immunol., 89, 1992, 759-768

Kim, K. T., Safadi, G. S.and Sheikh, K. M., Diagnostic evaluation of type I latex allergy. Annals of Allergy Asthma & Immunol, 80, 1998, 66-70

Knudsen, B. B., Menné, T., contact allergy and exposure patterns to thiurams and carbamates in consecutive patients. Contact Dermatitis, 35, 1997, 97-99

Koch, H.-U. und Heese, A., Natürliche Latexproteine als Auslöser der Soforttyp-Allergie – Nachweismethoden. Vortrag bei Expertengespräch zum Thema „Latexallergie“ im BfArM, 11/97

Kujala, V. M. and Reijula, K. E., Glove-related rhinopathy among hospital personnel. A. J. Industr. Med., 30, 1996, 164-170

Lavaud, F., Sabouraud, D., Deschamps, F. and Perdu, D., Crossreactions involving natural rubber latex. Clinical Reviews in Allergy and Immunology, 15, 1997, 429-447

Levy, D. A. and Leynadier, F., Latex and food allergy. Rev. fr. Allergol., 37,1997, 1188-1194

Levy, D. A., Allowache, S., Brion, M., Valantin, C., Wolikow, M., Buck, D., Roth, F., Burney, P. and Leynadier, F., Effect of powdered vs nonpowdered latex gloves on the prevalence of latex allergy in dental students. J. Allergy Clin. Immunol., 101, 1998, 160

Leynadier, F., Tran Xuan, T. and Dry, J., Allergenicity suppression in natural latex surgical gloves. Allergy, 46, 1991, 619-625

Lundberg, M., Wrangsjö, K., Eriksson-Widblom, K. and Johansson S. G. O., Reduction of latex-allergen content in Swedish medical catheter balloons - a survey of 3 years’ production. Allergy, 52, 1997a, 1057-1062

Lundberg, M., Wrangsjö, K. and van Hage-Hamsten, M., Diagnosis of latex allergy. Allergy, 52, 1997b, 1042-2043

McEntee, G. P., Stuart, R. C., Byrne, P. J:, Leen, E. and Hennessy, T. P., Experimental study of starch - induced intraperitoneal adhesions. Br. J. Surg., 77, 1990, 113-114

Michael, T. and Niggemann, B., Risk factors for latex allergy in patients with spina bifida. Clinical and Experimental. Allergy, 26, 1996, 934-939

Moneret-Vautrin, D. A., Beaudouin, E., Widmer, S., Mouton, C., Kanny, G., Prestat, F., Kohler, C. and Feldmann, L., Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. J. Allergy Clin. Immunol., 92, 1993, 668-677

Murat, I., Anaphylactic reactions during paediatric anaesthesia; results of the survey of the French Society of Paediatric Anaesthetists 1991-1992. Paediatric Anaesthesia, 3, 1993, 339-343

Newsom, S. W. B. and Shaw, P., A survey of starch particle counts in the hospital environment in relation to the use of powdered latex gloves. Occup. Med., 47, 1997a, 155-158

Newsom, S. W. B. and Shaw, P., Airborne particles from latex gloves in the hospital environment. Eur. J. Surg., 163, 1997b, 31-33

Newsom S. W. B., Smith, O. and Shaw, P., A randomised trial of the durability of non-allergenic latex-free surgical gloves versus latex gloves. Ann. R .Coll. Surg. Engl., 80, 1998, 288-292

Niggemann, B., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Niggemann, B., Buck, D., Michael, T., Wahn, U., Latex provocation tests in patitients with spina bifida: Who is at risk of becoming symptomatic? J. Allergy Clin. Immunol., 102, 1998, 665-670

Nowak, D., Schwellenwerte und Dosis-Wirkungs-Beziehungen am Beispiel der Milben-allergene. Atemw. Lungenkrkh., 24, 1998, 86

Ortiz, G. J. C., Moyano, J. C., Alvarez, M. and Bellido, J., Latex allergy in fruit-allergic patients. Allergy, 53, 1998, 532-536

Palosuo, T., Mäkinen-Kiljunen, S., Alenius, H., Reunala, T., Yip, E. and Turjanmaa, K., Measurement of natural rubber latex allergen levels in medical gloves by allergen-specific IgE-ELISA inhibition. RAST inhibition, and skin prick test, Allergy, 53, 1998, 59 - 67

Porri, F., Lemière, C., Birnbaum, J., Guilloux, L., Didelot, R., Vervloet, D. and Charpin, D., Prevalence of Latex Allergy in atopic and non-atopic subjects from the general population. J. Allergy Clin. Immunol., 1995, 154

prEN 455-3 Medizinische Handschuhe zum einmaligen Gebrauch Teil 3: Anforderungen und Prüfungen für die biologische Bewertung. 1998

Przybilla, B., Gepuderte Handschuhe sollten weg vom Markt, Ärztl. Praxis, 1996

Przybilla, B., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Przybilla, B. and Ruëff, F., Zur gesundheitlichen Gefährdung durch Allergie vom Soforttyp gegenüber Naturlatex. Allergo J, 5, 1996, 185-192

Przybilla, B. und Ruëff, F., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Renz, H. and Gemsa, D., Effects of powder on infection risks and associated mechanisms. Eur. J. Surg., 163, 1997, 35-38

Ruëff, F. und Przybilla, B., Prävention der Latex-Allergie. Vortrag zum 21. Interdisziplinären Forum „Fortschritt und Fortbildung in der Medizin“ der Bundesärztekammer in Köln, 11/96

Seggev, J. S., Mawhinney, T. P., Yunginger, J. W. and Braun, S. R., Anaphylaxis due to cornstarch surgical glove powder. Annals of Allergy, 65, 1990, 152-155

Sporik, R., et al., Exposure to house-dust mite Allergen (Der pI) and the developement of asthma in childhood - a prospective study. N. Engl. J. Med., 323, 1990, 502-507

Stehlin, D., When rubber rubs the wrong way. FDA Consumer, 17, 09/92

Sussman, G. L., and Beezhold, D. H., New Developments in Latex Allergy. Journal of Long Term Effects of Medical Implants, 7, 1997, 219-223

Sussman, G. L., Liss, G. M., Deal, K., Brown, S., Cividino, M., Siu, S., Beezhold, D. H., Smith, G., Swanson, M. C., Yunginger, J., Douglas, A., Holness, D. L., Lebert, P., Keith, P., Wasserman, S. and Turjanmaa, K., Incidence of latex sensitization among latex glove users. J. Allergy Clin. Immunol., 101, 1998a, 705-743

Sussman, G. L., Liss, G. M. and Wasserman, S., Update on the Hamilton, Ontario latex sensitization study. J. Allergy Clin. Immunol., 102, 1998b, 333

Swanson, M. et al., Occupationally respiratory allergic disease from latex. J. Allergy Clin. Immunol., 89, 1992, 227

Swanson, M. C., Bubak, M. E., Hunt, L. W., Yunginger, J. W., Warner, M. A. and Reed, C. E., Clinical aspects of allergic disease - Qualification of occupational latex aeroallergens in a medical center. J. Allergy Clin. Immunol., 94, 1994, 445-451

Tarlo, S. M., Sussman, G., Contala, A. and Swanson, M. C., Control of airborne latex by use of powder-free latex glovesl J. Allergy Clin. Immunol., 93, 1994, 985-989

Thiel, M., Technologische Möglichkeiten zur Allergenreduktion in medizinischen Handschuhen. Vortrag bei Expertengespräch zum Thema „Latexallergie“ im BfArM, 11/97

Turjanmaa, K., Palosuo, T., Alenius, T., Leynadier, H., Autegarden, J.-E., Andr9, C., Sicard, H., Hrabina, M. and Tran, T. X., Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract. Allergy 52, 1997, 41-50

Verraes, S., Michel, O., Occupational asthma induced by ethylene oxide. Lancet 346, 1995, 1434.

Vieluf, D., persönliche Stellungnahme für das BfArM, 1998

Walsh, D. L. et al., Environmental degradation of latex gloves: The effects of elevated temperature on tensile strength. DMMS Report 96-05. FDA, Rockville, MD.

Warshaw, E. M., Latex allergy. Dermatology, 39, 1998, 1-25

Watts, D. N., Jacobs, R. R., Forrester, B. and Bartolucci, A., An evaluation of the prevalence of latex sensitiity among atopic and non-atopic intensive care workers. American Journal of Industrial Medicine, 34, 1998, 359-363

Weiss, P. P. W., Latex allergy a summery of current knowledge. 05/1995, Arbeitspapier der CEN/TC 252 WG5 TG1

Wilkinson, S. M. and Burd, R., Latex: A cause of allergic contact eczema in users of natural rubber gloves. J. of the Amerc. Academy of Dermatology, 39, 1998, 36-42

Williams, P., B. and Halsey, J., F., Endotoxin as a factor in adverse reactions to latex gloves. Ann. Allergy Asthma Immunol., 79, 1997, 303-310

Woods, J. A., Morgan, R. F., Watkins, F. H. and Edlich, R. F., Surgical glove lubricants: from toxicity to opportunity. J. Emerg. Med., 15, 1997, 209-220

Yunginger, J. W, Jones, R. T., Fransway, A. F., Kelso, J. M., Warner, M. A. and Hunt, L. W., Extractable latex allergens and proteins in disposable medical gloves and other rubber products. J. Allergy Clin. Immunol., 93, 1994, 836-842

Zehr, B. D., Gromelski, S. and Beezhold, D., Reduction of antigenic protein levels in latex gloves after Gamma irradiation. Biomedical Instrumentation & Technology, 1994, 481- 483

Zimmermann, C., Herstellung von Latexprodukten - Möglichkeiten der Allergiereduktion. Vortrag auf der BVMed-Informationsveranstaltung in Wiesbaden, 01/97

Abbildung 1: **Proteingehalt in med. Latexhandschuh-Marken (Deutschland 1997)**

(keine Darstellung der Marktanteile)

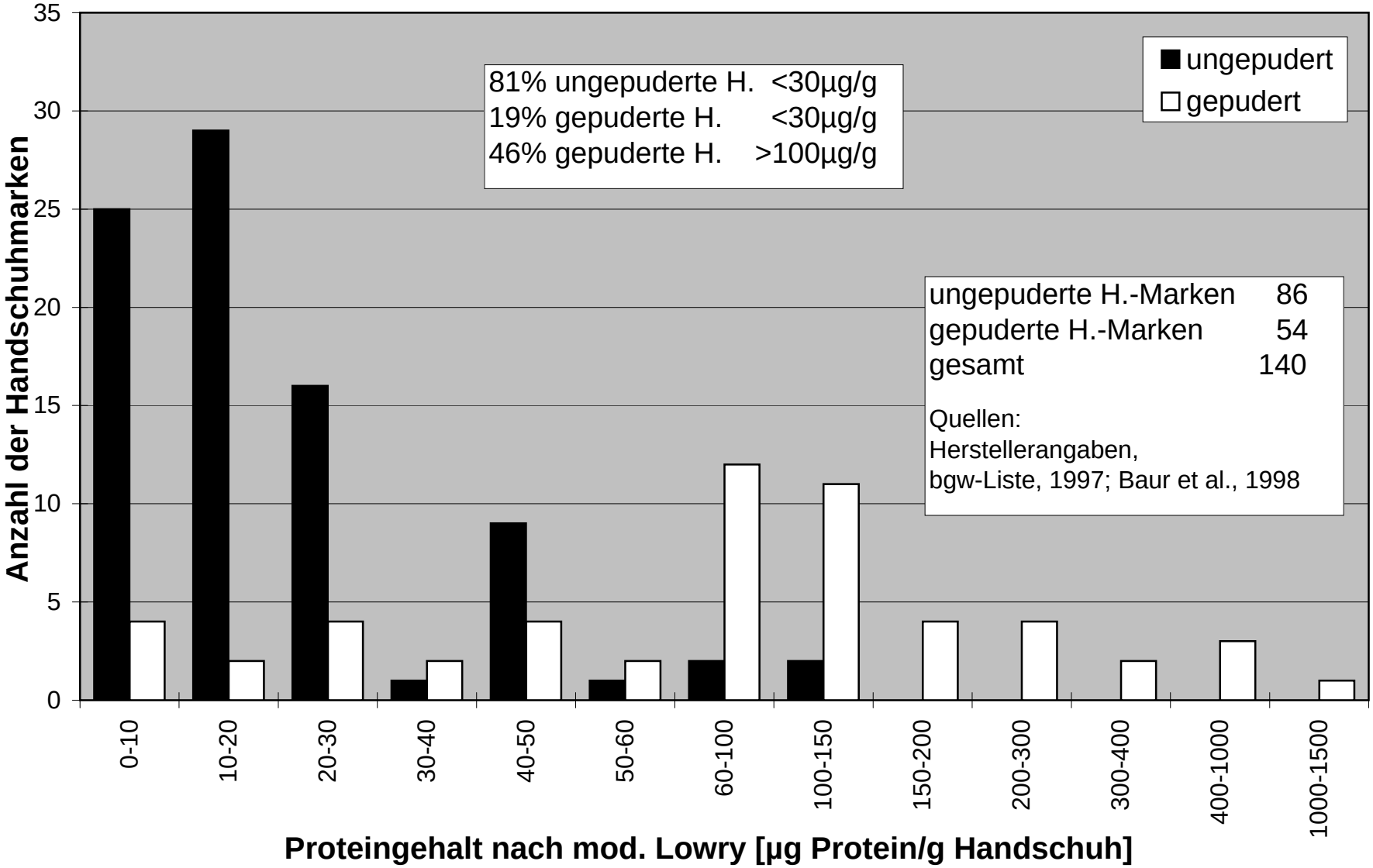
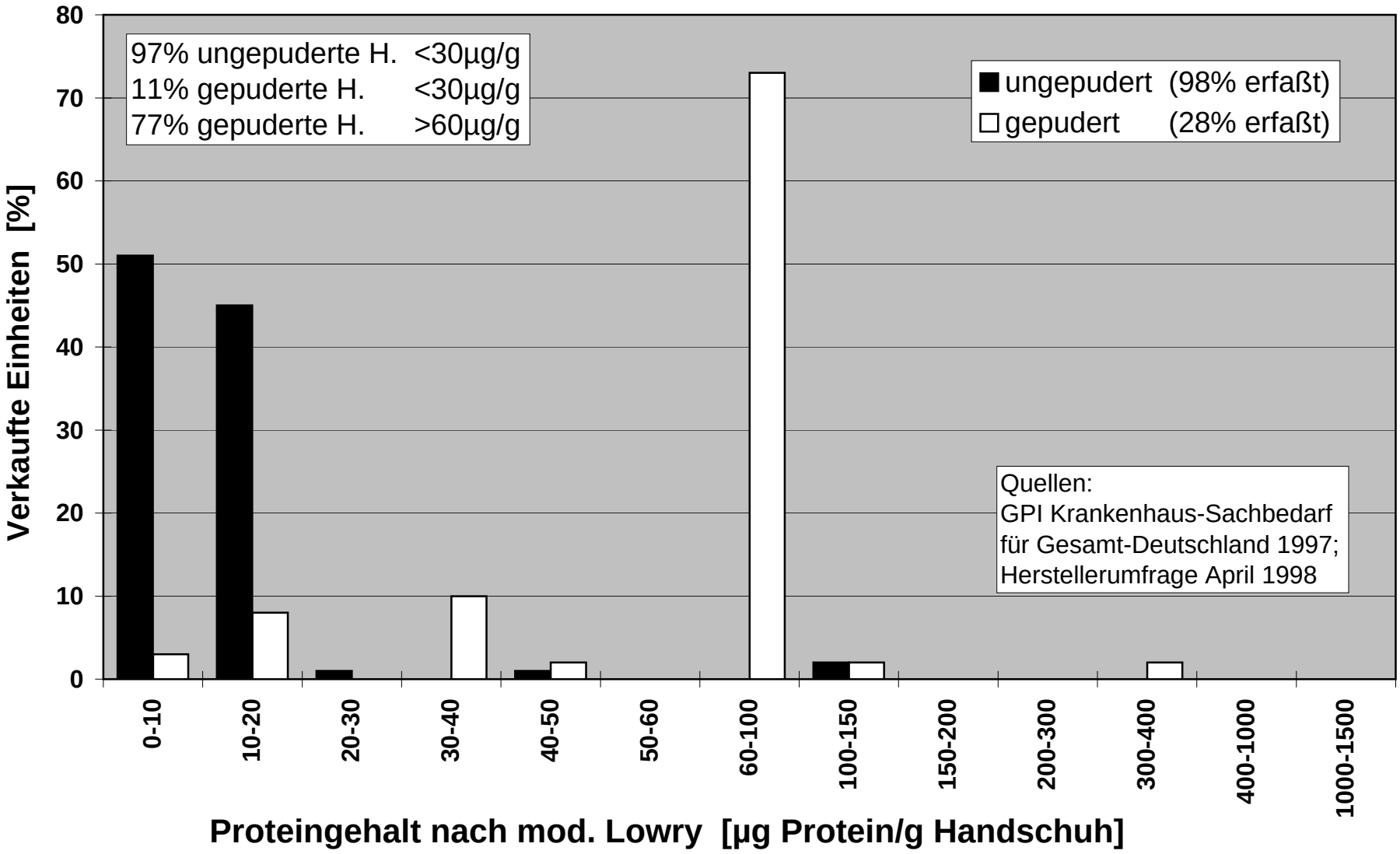


Abbildung 2: **Proteingehalt von med. Latexhandschuhen nach Marktanteilen (Deutschland 1997)**



<u>Tabelle 1:</u> Latexallergiehäufigkeiten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (1)

untersuchte Population	Probandenzahl	Latexallergie-häufigkeit (%)	Quelle*
Allgemeinbevölkerung			
Kontrollprobanden	207	0	Pequet 1990
	804	0,12	Turjanmaa 1995
Blutspender	1006	7,7	Merrett 1995
	1436	7,9	Merrett 1995
	1000	6,4	Ownby 1996
Bei Routineuntersuchungen	25	0	Pittman 1995
	365	2,3	Porri 1995
Präoperativ, allgemein	35	11	Slater 1991
Patienten in dermatologischer Ambulanz	130	0,8	Turjanmaa 1987
Patienten ohne Risikofaktor	272	0,4	Moneret-Vautrin 1993
Nicht-Atopiker	272	0,4	Moneret 1993
	170	5,6	Porri 1995
Atopiker	100	3	Arellano 1992
	180	9,4	Moneret 1993
	195	1,2	Porri 1995
	4709	0,85	Turjanmaa 1995
Asthma- u. Allergiepatienten	224	4,5	Hadjilia 1995
Kinder allgemein	45	2	Slater 1991
Kinder allgemein, präoperativ	310	7,4	Brehler 1996
Nicht-atopische Kinder mit Diabetes	70	0	Danne 1997
Atopische Kinder m. Diabetes	42	16,6	Danne 1997
Vielfach Operierte / Fehlbildungen			
Patienten mit aufeinanderfolgenden OPs	800	0,1	Turjanmaa 1994
Kinder, vielfach operierte	26	11,5	Pittman 1995
Kinder mit *Spina bifida*	32	34,0	Slater 1991
	74	64,0	Yassin 1992
	25	32,0	Moneret-Vautrin 1993
	83	50,6	Kelly 1993
	50	60,0	Ellsworth 1993
	93	38,0	Tosi 1993
	93	37,6	Slater 1994
	110	12,0	Pearson 1994
	75	59,0	Pittman 1995
	36	72,0	Konz 1995
	163	49,0	Michael 1996
	146	40,5	Cremer 1997
	93	4,3	Capriles 1997
Meningomyelocele	116	21,5	Shah 1998
Hämodialysepatienten	88	14,6	Stojanovic 98
Medullar traumata	50	0	Konz 1996
Cerebrovasculare Unfälle	10	0	Konz 1995

Tabelle 1: Latexallergiehäufigkeiten in verschiedenen Bevölkerungsgruppen (2)

untersuchte Population	Probandenzahl	Latexallergie-häufigkeit (%)	Quelle*
Beschäftigte im Gesundheitswesen			
Krankenhausmitarbeiter	512	2,8	Turjanmaa 1987
	907	2,5	Beaudouin 1990
	601	2,0	Akasawa 1993
	224	16,9	Yassin 1994
	202	4,0	Wrangsjo 1994
	273	4,7	Vandenplas 1995
	381	5,5	Kazmar 1996
	86	11,6	Allmers 1996
	504	6,0	Kaczmarek 1996
	135	8,2	Kibby 1997
	1526	33,0	Tipirneni 1997
	200	17,0	Eriksen 1997
	128	21,0	Harfi 1997
	1353	12,1	Sussman 1998
Krankenschwestern/ -pfleger	741	8,9	Grzybowski 1996
	140	22,0	Douglas 1997
Schwesternschüler	206	8,7	Heese 1996
	131	7,6	Tarlo 1997
Operationssaal/ Labor	512	2,8	Turjanmaa 1987
	101	10,0	Arellano 1992
	230	1,0	Salki 1993
	101	16,8	Konrad 1997
	80	2,5	Capriles 1997
OP-Schwestern	71	5,6	Turjanmaa 1987
	197	10,7	Lagier 1992
	547	8,2	Turjanmaa 1995
	157	10,0	Tusera 1995
Chirurgen	54	7,4	Turjanmaa 1987
	101	9,9	Arellano 1992
Ärzte	101	9,9	Arellano 1992
Zahnärzte/ Zahnmedizin-Studenten	1043	13,7	Berky 1992
	526	15,0	Rankin 1993
	202	3,5	Wrangsjö 1994
	177	33,0	Katelaris 1996
	43	0	Capriles-Hulett 1997
Berufsbedingte Exposition			
Berufsbedingte Exposition	39	33,0	Heese 1991
	31	29,0	Moneret-Vautrin 1993
Handschuhherstellung	64	10,9	Tarlo 1990
	81	11,0	Tarlo 1990
Puppenherstellung	22	9,0	Orfan 1994
Gewächshaus	418	18,0	Carillo 1995
Friseure	41	9,7	Van der Walle 1995
	48	10,0	Van der Walle 1995
Hauswirtschaftspersonal	50	8,0	Sussman 1995

* zitiert nach Allmers et al., 1998; Ebo, 1998 und Warshaw, 1998

<u>Tabelle 2:</u> Einzelfallberichte mit Beschreibung schwerer Reaktionen auf Latex

Autor	Quelle	Patient u. Vorkommnisbeschreibung (Allergienachweis)	vermutete Auslöser	Symptomatik und Folgen
Abeck (1994) **D**	Hautarzt	41jähr W, Raumpflegerin, Röntgen (dental) (SPT, RAST Klasse III positiv)	*Handschuhe*, Luftballon	Atemnot, Urtikaria
		26jähr W, Intensivkrankenschwester (SPT, RAST Klasse II positiv)	*Handschuhe*, Bananen, Luftball.	Anaphylaxie, asthmoide Beschwerden
		63jähr W, Blasenkatheter (5x täglich) (SPT, RAST Klasse IVpositiv)	Bananen, *Handschuh*e	Schwellungen, Urtikaria, systemische Rkt.
Abeck (1995) **D**	Hautarzt	23jähr M, Epileptiker (SPT, Scratch, RAST Klasse III positiv)	Braunülenpflaster	Haut- u. Atembeschwerden
Baur (1993) **D**	Arbeitsmed.	33jähr W, Hebamme, gyn. Untersuchung (SPT, Latex-IgE positiv)	*Handschuhe*	bis zum **anaphylaktischen Schock**
Baur (1997) **D**	Pneumologie	33jähr W, Ärztin, Ösophaguskatheterisierung (SPT, Latex-IgE positiv)	Ösophaguskatheter *Handschuhe*	Rhinokonjunktivitis, Atemnot, Kontakturtikaria
		29jähr W, MTA, 20 OPs (SPT, Latex-IgE positiv)	*Handschuhe*	Rhinitis, Atemnot, Kontakturtikaria
Bonnekoh (1993) **D**	Anästhesiol. Intensivmed Notfallmed Schmerzther.	20jähr W, Ovarkarzinom, 4x Laparotomie (SPT, RAST positiv)	während OP	**anaphylaktischer Schock** Blutdruckabfall, Bronchospasmus
		17jähr W, Arzthelferin, in der Praxis (Epikutan, SPT, RAST positiv)	*Handschuhe*	**anaphylaktischer Schock** Kollapszustand
Brehler (1995) **D**	Allergologie	29jähr W, (Doppelsensibilisierung ?) (SPT, Latex-IgE positiv)	Feigen	gen. Urtikaria, Kreislaufprobleme
		41jähr W, Altenpflegerin, Handekzem (SPT, Latex-IgE positiv)	Banane	beginnende **Schocksymptomatik** Urtikaria, Quincke-Ödem
		32jähr W, Krankenpflegerin (Hauttest, Latex-IgE positiv)	bei OP	**anaphylaktischer Schock**
Franz, Baur (1995) **D**	Allergo J	6jähr M, Nabelschnurbruch (Latex-IgE (CAP) positiv)	nach Narkoseeinleitung	Bronchospasmus
		3jähr M, Mekonium-Ileus, Mucoviszidose (SPT, CAP positiv)	nach Narkoseeinleitung	**anaphylaktischer Schock** Blutdruckabfall
Goeters (1991) **D**	Anästhesist	10jähr M, 2x OP, bei Appendektomie (SPT, RAST positiv)	nach Narkoseeinleitung	**anaphylaktischer Schock** Bronchspasmus, Blutdruckabfall
Goeters (1993) **D**	Anästhesiol.. Intensivm...	9jähr. M, oftoperiert, Skoliose OP (Epikutan, Scratch, RAST positiv)	nach Narkoseeinleitung Blasenkatheter	**anaphylaktischer Schock** Blutdruckabfall, Urtikaria
Klinge, Scharf (1994) **D**	Monatsschr Kinderheilk.	3jähr M, Blasenekstrophie (Latex-IgE positiv Klasse III)	bei Intubation	**✝ d. anaphylaktischen Schock**
Thomas (1995) **D**	DMW	3jähr M, urogenit. Mißbildg., einige OPs (SPT, RAST positiv)	nach Narkoseeinleitung Nahrungsmittelallergien	gen. Urtikaria, Bronchospasmus Gesichtsschwellung
Deusch (1996) **A**	Obstet Gynec	38jähr W, Kaiserschnitt (pos. SPT, Latex-IgE Klasse III)	nach Narkoseeinleitung	Quincke Ödem, Urtikaria, Blutdruckabfall

Gerber (1989) **CH**	Anesthesiol	10jähr M, Blasenekstrophie, 11 OPs (RAST Klasse I positiv)	nach Narkoseeinleitung, Laparatomie	**anaphylaktischer Schock** Bronchospasmus,Blutdruckabfall
		8jähr M, 29 OPs (RAST Klasse III positiv)	nach Narkoseeinleitung	**anaphylaktischer Schock** Bronchospasmus,Blutdruckabfall
Konrad (1996) **CH**	Anesth Analg	30jähr M, Anästhesiepfleger (SPT positiv, RAST Klasse II)	*Handschuhe*, Bananen	**anaphylaktischer Schock**
Konrad (1997) **CH**	Anesth Analg	40jähr W, Kaiserschnitt (SPT, RAST positiv)	*Klebestreifen* d. Cardiotocographie	schwere Kontakturtikaria
Kujala (1995) **FIN**	J Laryng Otolo	37jähr W, Schwester (SPT, RAST positiv)	*Handschuhe*	Urtikaria, Rhinitis
Axelsson (1988) **S**	Acta Päd. Scand	3 Kinder, Atopiker (SPT 3x positiv, RASTnut 1x positiv)	*Luftballon*	Angioödeme, Urtikaria
Gosgnach (1995) **F**	Anesthesiology	63jähr M, 2x Katheterisierung (RAST positiv)	*Ballonkatheter*	**anaphylaktischer Schock** Bronchospasmus, Ausschlag
Schwartz (1993) **USA**	J A Cl Imm	32jähr W, OP-Schwester, Infusion f Narkose (RAST positiv)	Stopfen und Schläuche von Infusionslösungen	**anaphylaktischer Schock** Blutdruckabfall, Ohnmacht
Myers (1995) **USA**	Catheterization Cardiovasc. Diag	65jähr M, Bypass-OP, Swan-Ganz-Kath. (keine erhöhten RAST-Werte nach 2 W)	*Ballonkatheter*	**anaphylaktischer Schock** Bronchospas., Atmungsstillstand
Zestos (1997) **CAN**	Can J. Anaesth	9jähr W, bei 3. subkutaner OP, Nävusentf. (SPT positiv)	subkutane Exposition?	**anaphylaktischer Schock** Blutdruckabfall, Urtikaria
Peng (1996) **USA**	Allergy, Anaphyl Craniof. Surgery	8jähr W, craniofaciale OP, zahlr. Vor-OPs (Latex-IgE positiv)	nach Narkoseeinleitung	Blutdruckabfall, Urtikaria
Santos (1997) **MEX**	Am J Obstet Gynecol	32jähr W, vaginale Unters., Schwangersch. (RAST positiv)	*U-Handschuhe*	Blutdruckabfall, ödem, Ausschlag
Vassallo (1995) **USA**	Anesth Analg	16jähr W, wiederholte Blasenkathet. (RAST positiv)	nach Öffnung d. Abdominalraums	**anaphylaktischer Schock** Bronchospasm., Blutdruckabfall
Barakat (1993) **USA**	Gynec Oncol	49jähr W, nach Mastektomie (SPT positiv)	nach Narkoseeinleitung *Handschuhe*	Blutdruckabfall, Erythem Athembeschwerden
Kleinhans (1995) **D**	Allergologie	32jähr W (SPT, Latex-IgE positiv)	*Kofferdam*	Schwellung im Gesicht, Arme, Beine
		39jähr W (SPT, Latex-IgE positiv)	*Kofferdam*	Schwellung im Gesicht, Kribbeln der Handteller
Rueff (1996) **D**	Cont Derm	41jähr W, aerogene Exposition (Latex-IgE negativ, aerogener Test positiv)		Rhinitis, Konjunctivits, Schwellung
Baur (1998) **D**	pers. Mitteilung	W Krankenschwester (Sensibilisierung auf Latex)	Koloskopie	Atemnot, ödem
		W Krankenschwester (Hauttest EAST Klasse II positiv)	Handschuhwechsel	Rhinokonjunktivitis, Atemnot
		W Arzthelferin Orthopädie (RAST Klasse IVpositiv)	Handschuhe	Fließschnupfen, Schwellungen
Papenfuß (1997) **D**	Allergo J	29jähr W, Altenpflegerin (SPT, RAST Klasse II positiv)	*Kondom*	gen. Urtikaria, Schwindelgefühl, Magen-Darmkrämpfe
Burke (95)**USA**	Quintess Int	**3** Patienten	Zahnbehandlung	Erytheme, ödeme im Mundbereich
Morales (1989) **SP**	Cl Exp Aller	**6** Patienten (SPT positiv)	*Handschuhe*	Urtikaria, Rhinokonjunktivitis, Blutdruckabfall, Asthma