

M. Raulf-Heimsoth
I. Sander
H.-P. Rihs
R. Merget
T. Brüning

Latexallergie: Aktuelle Bestandsaufnahme

Latex Allergy: State of the Art

Zusammenfassung

Die Latexallergie ist vor allem ein Phänomen des ausgehenden 20. Jahrhunderts, da hier infolge der AIDS-Prophylaxe der Verbrauch von gepuderten Latex-Einmalhandschuhen in den Krankenhäusern und Arztpraxen stark anstieg. Latex ist wegen der enormen gesundheitlichen und volkswirtschaftlichen Bedeutung eine der am meisten untersuchten Allergenquellen geworden. Anstrengungen wurden unternommen, die Ursachen und Auslöser zu identifizieren, eine Diagnostik aufzubauen und diese laufend zu verbessern sowie präventive Maßnahmen zu etablieren.

Abstract

Latex allergy is a phenomena of the last decade of the 20th century, because the prevalence of natural rubber latex (NRL) has reached epidemic proportions among workers who use or who are exposed to powdered latex products for e. g. AIDS prophylaxis. NRL allergy has become a widespread concern that has extensive health and economic implications and results in intensive scientific efforts to identify the allergen source, to establish sufficient diagnosis and preventive strategies.

Geschichte der Latexallergie

Der Gummibaum *Hevea brasiliensis* (Familie Euphorbiaceae; Wolfsmilchgewächse) war ursprünglich in der Amazonas-Region (Südamerika) beheimatet. Bereits im 15. Jahrhundert verwendeten südamerikanische Indianer Gummi von diesem Baum, um Bälle, Schuhe und Flaschen zu erzeugen. 1870 führten die Briten Gummibäume nach Südostasien ein, legten dort den Grundstock für riesige Plantagen und entwickelten die Naturgummiindustrie. Heute wird ausschließlich der *Hevea brasiliensis* paragummibaum verwendet, der um 1876 nach Malaysia und Ceylon importiert wurde. Naturgummi kann bereits aus Bäumen, die sechs bis sieben Jahre alt sind, gewonnen werden, wobei dieser Gewinnungsvorgang bis zu 30 Jahre fortgesetzt werden kann.

Berichte über Fälle von Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Gummiprodukte wurden bereits in den 20er-Jahren des letzten Jahrhunderts veröffentlicht. 90 Jahre zuvor hatte Charles Goodyear (1838) die Vulkanisierung erfunden, ein Verfahren das die Herstellung der ersten dauerhaft gebrauchsfähigen und elastischen Kautschukprodukte ermöglichte. Die ersten Berichte, in denen Latexprodukte als Initiatoren einer immunologischen Reaktion erkannt wurden, beschreiben Fälle von Kontaktekzemen, lokalisiert an den Händen nach Gebrauch von Gummihandschuhen [1]. Dabei handelte es sich um verzögerte Überempfindlichkeitsreaktionen (zellvermittelte Reaktion vom Typ IV), hervorgerufen durch niedermolekulare Chemikalien, die im Verlauf des Handschuhherstellungsprozesses der Latexmilch zugesetzt wurden. Obwohl bereits 1927 in Deutschland zum ersten Mal von Stern [2] und im selben Jahr auch von Grimm [3] von einer „Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urtikaria

Institutsangaben

Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA),
Institut der Ruhr-Universität Bochum

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. M. Raulf-Heimsoth · Bereich Allergologie/Immunologie · Berufsgenossenschaftliches
Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin (BGFA) · Bürkle-de-la-Camp-Platz 1 · 44789 Bochum · E-mail:
raulf@bgfa.ruhr-uni-bochum.de

Bibliografie

Akt Dermatol 2003; 29: 176–184 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0340-2541

und Quinckeschem Ödem“ berichtet wurde, stellte die IgE-vermittelte Soforttyp-Reaktion gegen naturlatexhaltige Produkte damals kein großes medizinisches Problem dar und geriet zunächst in Vergessenheit. Erst mit der „Wiederentdeckung“ der latexinduzierten Allergie vom Soforttyp 1979 durch Nutter und damit ihrer „Einführung“ in die englischsprachige medizinische Literatur wurde man erneut auf dieses Problem aufmerksam. Nutter dokumentierte urtikarielle Reaktionen auf Handschuhe und eine positive Hauttestreaktion auf Handschuhextrakt, Latex und Blätter von *Hevea brasiliensis* [4]. Der erste Bericht über eine anaphylaktische Reaktion auf einen chirurgischen Latexhandschuh wurde 1984 von Dr. Kristina Turjanmaa als Abstrakt publiziert [5]. Dieser Beschreibung folgten in den nächsten Jahren zahlreiche Berichte über allergische und anaphylaktische Reaktionen im Zusammenhang mit Naturlatexkontakt [6,7]. In den USA wurden zwischen 1987 und 1992 der FDA 1133 Erkrankungsfälle, davon 15 mit tödlichem Ausgang, im Zusammenhang mit dem Gebrauch von naturlatexhaltigen medizinischen Produkten gemeldet.

Als Ursache für die Zunahme von Sensibilisierungen gegen Naturlatex ab 1990 können folgende Zusammenhänge angeführt werden [6–8]:

- a) **erhöhter Verbrauch an Latexhandschuhen.** Handschuhe aus Naturlatex stellen bzw. stellen einen integralen Bestandteil moderner Krankenhaushygiene dar. Ab 1987 wurde in der westlichen Welt zum Schutz vor HIV und anderen durch Blutkontakt übertragbaren Infektionserkrankungen (u. a. Hepatitis-Infektionen) vermehrt die Verwendung von Schutzhandschuhen im medizinischen Bereich empfohlen. Latexhaltige Handschuhe haben dabei im Vergleich zu Handschuhen aus verschiedenen vollsynthetischen Kunststoffen sowohl mechanische (höhere Barrierefunktion gegen infektiöses Material) als auch preisliche Vorteile. Darüber hinaus zeichnen sie sich durch einen besseren Tragekomfort aus. Allein in Deutschland wurden 1996 etwa acht Millionen Einmalhandschuhe verwendet. Im 10-Jahres-Zeitraum von 1984–1993 erhöhte sich der Verbrauch von latexhaltigen Einmalhandschuhen in Großkliniken erheblich.
- b) **verändertes Herstellungsverfahren.** Die gesteigerte Nachfrage nach Naturgummiprodukten hat zu einer Verlagerung der Handschuhproduktion in die latexproduzierenden Länder mit einer raschen Produktionssteigerung geführt. Dabei wurden zumindest in den 80er-Jahren, um dem Kostendruck standzuhalten, Einmalhandschuhe auf den Markt gebracht, die sich produktionsbedingt durch einen hohen Protein- und damit auch Allergenanteil auszeichneten und damit ein hohes Sensibilisierungspotenzial aufwiesen.

Darüber hinaus darf nicht außer Acht gelassen werden, dass seit der Entdeckung der Latexallergie, ein gesteigertes Interesse an dieser Allergie zu verzeichnen ist, wie der Anstieg der Publikationen zum Thema „Latexallergie“ zeigt (eine Publikation in 1979 und 130 bis 160 pro Jahr bis Ende der 90er-Jahre). Latex ist wegen der enormen gesundheitlichen und volkswirtschaftlichen Bedeutung eine der am meisten untersuchten Allergenquellen geworden. Anstrengungen wurden unternommen, die Ursachen und Auslöser zu identifizieren, eine Diagnostik aufzubauen und diese laufend zu verbessern sowie präventive Maßnahmen zu etablieren.

Häufigkeit und Ursachen der Sensibilisierung gegen Naturlatex

Wie Studien aus den Jahren 1988 bis 1998 zeigen, besteht ein erhöhtes Risiko an einer Latexallergie zu erkranken unter Personen, die häufig und lang andauernd Kontakt zu Gegenständen aus Naturlatex haben. Durch die umfangreiche Verwendung von naturlatexhaltigen Gebrauchsgegenständen und -geräten sind insbesondere Personen im medizinischen Bereich betroffen. Dies gilt sowohl für beruflich Tätige (Ärzte, Pflege- und Laborpersonal) als auch für Patienten, die einer häufigen und ständigen Versorgung bedürfen. Studien beschrieben eine Prävalenz der Sensibilisierung gegen Naturlatex in medizinischen Berufen bis zu 17% [9]. Jede fünfte Hauterkrankung im Gesundheitswesen war auf Latex zurückzuführen [10]. Die Klinik einer Latexallergie wird weitgehend durch die Art des Allergenkontakts bestimmt: Hautkontakt führt zu Urtikaria (lokalisierte bzw. generalisierte), aerogene Expositionen lösen bei vielen Sensibilisierten über allergisch-entzündliche Veränderungen an den Schleimhäuten der oberen und unteren Atemwege eine konsekutive Rhinitis und Pharyngitis, eine bronchiale Hyperreaktivität und letztlich ein allergisches Asthma aus. Intraoperativer Kontakt, d. h. wenn Latexallergene direkt in die Blutbahn gelangen, kann zu einem anaphylaktischen Schock führen.

Hauptallergenträger im medizinischen Bereich sind die gepuderten Latexhandschuhe [11,12], aber auch Endotrachealtuben, Beatmungsmasken, Infusionsbestecke, Blasenkatheter, Kompressionsstrümpfe und Pflaster sind häufig latexhaltig. Aus den Schläuchen, Kathetern und Tuben können Allergene herausgelöst und direkt mit den Infusionslösungen oder den Narkosegasen in den Patienten transportiert werden. Der Handschuhpuder dient den Latexallergenen als Trägersubstanz, die damit zu aggressiven Aeroallergenen werden können, die respiratorische Probleme bei den exponierten und sensibilisierten Personen hervorrufen können. So ist nicht nur der unmittelbare Träger der Latexhandschuhe den Latexallergenen ausgesetzt, sondern über die Raumluft kommen Mitarbeiter und Patienten damit in Berührung. Insbesondere in Operationssälen wird bei Gebrauch von gepuderten OP-Handschuhen eine signifikante Latexallergenmenge freigesetzt [13]. Die maximalen Allergenkonzentrationen, die bei der Verwendung gepudelter Latexhandschuhe gemessen werden, liegen bei ca. 1000 ng Allergen/m³ Luft. Derartige Belastungen sind mit der Entwicklung IgE-vermittelter Sensibilisierungen und respiratorischer Symptome assoziiert. Interventionsstudien belegen, dass die Umstellung auf puderfreie Naturlatexhandschuhe innerhalb von 24 Stunden die Raumluftkontamination beseitigt [14].

Spina-bifida-Patienten stellten ebenfalls eine bedeutende Risikogruppe dar [15]. Prävalenzraten bis zu 72% wurden für diese Patientengruppe beschrieben [16]. Innerhalb dieser Hochrisikogruppe sind schwere allergische Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock zu verzeichnen. Die Spina-bifida-Patienten werden bereits im frühesten Lebensalter zahlreichen Operationen mit entsprechendem Latexkontakt unterzogen. Untersuchungen belegten, dass mit steigender Anzahl an Operationen das Risiko, latexspezifisches IgE zu bilden, deutlich erhöht war [17]. Es wird vermutet, dass die Antikörperbildung dabei durch die ersten Operationen, die unmittelbar nach der Geburt erfol-

gen, initiiert und durch die zahlreichen nachfolgenden operativen Eingriffe stimuliert wird. Entsprechend den Empfehlungen des „Task Force Committee on Allergic Reaction of Latex“ (1993) fanden in zahlreichen Kliniken alle operativen Eingriffe bei Kindern mit Spina bifida in latexfreien Operationsräumen statt und Untersuchungen wurden mit latexfreien Materialien durchgeführt. Den Erfolg dieser Primärprophylaxe, insbesondere bei Operationen, zeigen Untersuchungen von Cremer et al. [18]; die Sensibilisierungshäufigkeit von Spina bifida-Patienten ging deutlich zurück.

Für Personen mit beruflicher Naturlatexexposition außerhalb des Medizinbereiches (z.B. Arbeiter in der Naturgummilatax-Industrie) wurden Sensibilisierungshäufigkeiten bis 11% [19,20] beschrieben.

Aber auch außerhalb des medizinischen und beruflichen Bereiches ist intensive Naturlatexexposition mit einem erheblichen Sensibilisierungsrisiko verknüpft. So werden im Alltag zahlreiche latexhaltige Produkte, u.a. Kondome, Latexmatratzen, Beruhigungssauger (Schnuller), Gummihandschuhe, Gummisohlen, Luftballons usw. verwendet.

Bereits 1987 beschrieb die finnische Arbeitsgruppe um Turjanmaa [21] die Häufigkeit einer Latexsensibilisierung in einem Kollektiv aus der Allgemeinbevölkerung als unter 1%, wobei hier die Latexsensibilisierung mittels Scratchtest unter Verwendung von Latexhandschuhen ermittelt wurde. In der von Gautrin et al. [22] publizierten Studie an 758 Lehrlingen, die ihre Ausbildung in der Tierpflege, in Konditoreien und in der Zahnpflege antraten, konnte im Hauttest mit einem kommerziell verfügbaren Latexextrakt eine Latexsensibilisierungsfrequenz von unter 0,7% nachgewiesen werden. Auf serologischen Testungen basierte Prävalenzzahlen in der Allgemeinbevölkerung zeigen in den meisten Fällen höhere Sensibilisierungsraten an (z.B. 6,4% in der Studie von Ownby [23] unter 1000 freiwilligen Blutspendern), ohne Aussagen über eine klinische Relevanz der erhöhten latexspezifischen IgE-Antwort treffen zu können.

Dass Atopie einen Risikofaktor darstellt, unterstreichen zahlreiche Untersuchungen [24–27], wobei die atopische Diathese deutlich die Schwelle sowohl für die Sensibilisierung gegen Latex als auch für die Ausprägung der klinischen Symptomatik verringert.

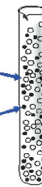
Latexallergene – Auslöser der Typ-I-Sensibilisierung

Die Latexallergie vom Typ I stellt eine klassische Soforttypreaktion mit IgE-Vermittlung dar. Auslöser dieser Allergie sind die Proteine des Naturlatex. Die Bezeichnung Latex für den aus dem unter der Rinde gelegenen Milchröhrensystem durch Anritzen austretenden weißen Saft stammt vom portugiesischen Wort für „Milch“ ab. In England wurde um 1770 für den getrockneten Latex, der sich vorzüglich zum Ausradieren „rub out“ von Bleistiftstrichen eignete, die Bezeichnung „Rubber“ geprägt. Im Deutschen bürgerte sich die aus der Indianersprache für „weiner Baum“ abgeleitete Bezeichnung Kautschuk ein.

- Saft des Kautschukbaumes *Hevea brasiliensis*



Gummiartikel
wasserlösliche
Proteine



Verwendung für
Handschuh-
herstellung
Gummiartikel
+ Proteine
C-Serum
25-30%
Gesamtprotein
Nichtkautschuk-
Bestandteile
(Lutoid)

- milchige Flüssigkeit
- Naturgummi besteht aus cis-1,4-Polyisopreneinheiten
- 1-2% der Gesamtlataxmilch sind Proteine

Abb. 1 Gewinnung von Latexmilch und Separation in die drei relevanten Fraktionen.

Naturgummilatax ist eine milchige Flüssigkeit, die durch Anschneiden des Gummibaums *Hevea brasiliensis* gewonnen wird (Abb. 1), und zu einem Hauptanteil aus cis-1,4-Polyisopreneinheiten, dem eigentlichen Rohstoff für die industrielle Latexproduktion, besteht. Mittels Zentrifugation kann die Latexmilch in drei Fraktionen getrennt werden: auf der Oberfläche schwimmen die Latexpartikel, der Bodensatz besteht überwiegend aus Nicht-Kautschukbestandteilen wie Zellfragmenten (B-Fraktion), dazwischen befindet sich eine wässrige Phase, das so genannte C-Serum. 25–30% der Gesamtproteine sind an Latexpartikel gebunden, während sich der Hauptproteinanteil im C-Serum und im Bodensatz befindet. Obwohl der Proteinanteil nur relativ gering ist (etwa 2%), liegt eine komplexe Mischung aus mehr als 240 Proteinen bzw. Polypeptiden in nicht-ammoniakalischer Latexmilch vor. Mehr als 60 IgE-bindende Strukturen konnten in der Latexmilch detektiert werden und zahlreiche Proteine ließen sich mittels Ansequenzierung identifizieren [Übersichten 28–33]. Mittlerweile sind 16 Latexallergene (inklusive Isoformen) nach der IUIS Allergennomenklatur Hev b 1 bis Hev b 13 (Hev b leitet sich von *Hevea brasiliensis* ab) bezeichnet worden (<http://www.allergen.org/List.htm>). Diese Proteine besitzen ein Molekulargewicht von 4,7 kD bis 60 kD (Tab. 1). Exemplarisch werden einige wichtige Allergene näher beschrieben.

Czuppon et al. [34] konnten 1993 den „rubber elongation factor“ (REF) als erstes Latexallergen identifizieren und gemäß der internationalen Allergennomenklatur als Hev b 1 einführen. Hev b 1 besitzt ein Molekulargewicht von 14,6 kD und ist aufgrund der Untersuchung von Dennis et al. [35] ein Protein, das bei der Synthese des Gummis wesentlich beteiligt ist. Hev b 1 stellt ein latextypisches Protein dar, da es mit keinem bekannten Protein aus anderen Pflanzenarten homolog ist. Die Bedeutung von Hev b 1 als Allergen konnten zahlreiche Untersuchungen [36–39] belegen. Darin wurde gezeigt, dass Hev b 1 nicht nur ein allergenes Potenzial für Spina-bifida-Patienten hat (je nach Studie haben 67 bzw. 81% der Spina-bifida-Patienten Hev b 1-spezifisches IgE), sondern auch bei Beschäftigten im Gesundheitswesen als Allergen von Bedeutung ist [37]. Im Hev b 1 konnten sowohl B- als auch T-Zellepitope identifiziert werden [40].

Tab.1 *Hevea-brasiliensis*-Latexallergene

IUIS Name	Beschreibung	MW (kD)	Vorkommen
Hev b 1	Rubber Elongation Factor	14,6	Gummipartikel
Hev b 2	β -1,3-Glucanase	34–36	B-Serum
Hev b 3	kleine Gummipartikel-Proteine (SRPP) (Prenyltransferase)	24–27	Gummipartikel
Hev b 4	Mikroheli	50–57	B-Serum
Hev b 5	saures Protein	16–24	C-Serum
Hev b 6.01	Prohevein	20	B-Serum
Hev b 6.02	Hevein	4,7	B-Serum
Hev b 6.03	C-Domäne des Proheveins	14	B-Serum
Hev b 7.01	Patatin homolog	42	B-Serum
Hev b 7.02	Patatin homolog	44	C-Serum
Hev b 8	Profilin	14	C-Serum
Hev b 9	Enolase	51	C-Serum
Hev b 10	Mn-Superoxid Dismutase	26	B-Serum
Hev b 11	Klasse I Chinitase (PR3)	32	B-Serum
Hev b 12	Lipidtransferprotein	9	?
Hev b 13	Esterase (EN SP)	42	B-Serum

Hev b 3 gehört ebenso wie Hev b 1 zu den partikelgebundenen Proteinen. Die sensibilisierende Wirkung dieses 23-kD-Protein wurde erstmals von Alenius et al. [38] beschrieben. Ebenso wie Hev b 1 wird Hev b 3 vor allem von latexsensibilisierten Patienten mit *Spina bifida* erkannt (67–83%). Dies beruht v.a. auf homologen Aminosäureabschnitten zwischen Hev b 3 und Hev b 1. Nur in einzelnen Fällen besitzen latexsensibilisierte Personen aus dem Gesundheitsbereich spezifische IgE-Antikörper, die gegen Hev b 3 gerichtet sind.

Hev b 2 ist die Allergenbezeichnung für die basische β -1,3-Glucanase, die eine Untergruppe der „pathogenesis-related (PR)-Proteine“ darstellt, die von Pflanzen bei mikrobiellem Befall synthetisiert werden. Sunderasan et al. [41] isolierten β -1,3-Glucanase aus dem B-Serum von *Hevea-brasiliensis*-Latex, beschrieben die allergenen Eigenschaften und nannten es entsprechend den Kriterien der Allergennomenklatur Hev b 2. Sowohl Patienten mit *Spina bifida* als auch Latexallergiker aus dem Gesundheitswesen zeigten IgE-Reaktivität gegen das native Hev b 2.

Hev b 5 wurde unabhängig von zwei Arbeitsgruppen isoliert und umfassend charakterisiert [42,43]. Es ist ein saures ($pI \sim 3,5$), prolinreiches Protein mit 46% Homologie zu einem sauren Protein aus der Kiwifrukt (pKIWI 501). Das Protein konnte als Fusionsprotein rekombinant hergestellt werden. Im serologischen IgE-Test reagierten 92% der erwachsenen Latexallergiker aus dem Gesundheitswesen und 56% der *Spina-bifida*-Patienten mit dem rekombinanten Hev b 5 [43]. Es stellt somit ein weiteres Latexhauptallergen dar.

Ein ebenfalls wichtiges Latexallergen ist **Hev b 6** (Prohevein Hev b 6.01). Das Vorläuferprotein Prohevein (Hev b 6.01) wird posttranslational in eine N-terminale (4,7 kD; Hev b 6.02) und in eine C-terminale (14 kD; Hev b 6.03) Untereinheit gespalten. Sequenzvergleiche zeigen für das Hevein Ähnlichkeiten zu bekannten Pflanzen-„PR-Proteinen“ [44], wobei homologe Strukturen einerseits zu Lektin und andererseits zu einigen Endochi-

tinasen vorliegen. Das häufige Vorkommen von Hev b 6.01-spezifischen IgE-Antikörpern in Seren von latexsensibilisierten Personen deutet darauf hin, dass Prohevein ein Hauptallergen darstellt, wobei Hevein als das dominierende IgE-Epitop ermittelt wurde [45–47]. Die Heveindomäne scheint insbesondere eine wichtige Bedeutung für die Kreuzreaktivität zwischen Nahrungsmitteln (Früchten) und Latex, insbesondere für die Avocado-Latex- [47] und für die Banane-Latex-Kreuzreaktivität [48], zu haben (siehe latexallergieassoziierte Nahrungsmittelallergie). Wie Untersuchungen von Rihs et al. [48] zeigten, ist die Überempfindlichkeit auf Hev b 6.02 unter den Latexallergikern aus dem Gesundheitswesen signifikant mit dem HLA-Haplotyp DQB1*0302 (DQ8)-DRB1*0401 (DR4) assoziiert. Im Gegensatz zu der Dominanz der IgE-Bindung an Hevein scheint die Prohevein-C-Domäne (Hev b 6.03) – in Abhängigkeit von der Untersuchungsmethode – nur für 15 bzw. 21% der Prohevein-Sensibilisierten eine IgE-bindende Kapazität zu besitzen.

Hev b 7 ist ein Latexallergen, das Sequenzhomologien zu den Patatinen (Speicherproteine) vor allem aus Nachtschattengewächsen (*Solanaceae*), zu denen u.a. Tomate und Kartoffel gehören, aufweist [50–52]. Hev b 7 wird bei den Latexallergikern als Minorallergen betrachtet, wobei die Ursache für die Kreuzreaktivität zwischen Latex, Kartoffel und Tomate auf das Patatin zurückzuführen sein könnte.

Von Vallier et al. [53] konnte Profilin als eine IgE-bindende Komponente im Latex von *Hevea brasiliensis* identifiziert werden (**Hev b 8**). Obwohl Profiline in sehr vielen Pflanzen als kreuzreagierende Allergene auftreten, scheinen sie nur von untergeordneter Bedeutung für die Latex-Fruktkreuzreaktivität zu sein. Durch zweidimensionale gelektrophoretische Auftrennung von Latexproteinen, Immunoblot mit Seren von Latexallergikern und anschließender Mikrosequenzierung der IgE-bindenden Proteinspots konnten darüber hinaus auch die Enolase (**Hev b 9**) und eine Mangansuperoxiddismutase (**Hev b 10**) als Latexallergene identifiziert werden [54]. Im Falle von **Hev b 11** handelt es

sich um eine Klasse-I-Chitinase, die eine Heveindomäne besitzt und der damit eine Bedeutung als kreuzreagierendes Allergen zwischen Naturlatex, Avocado, Pfirsich, Banane usw. zukommt. Weitere Latexallergene sind das Hevamin, ein bifunktionelles Enzym mit Lysozym- und Chitinaseaktivität [55], das Lipidtransferprotein (**Hev b 12**) und eine Latex-Esterase aus dem B-Serum, die ein homologes Protein zum frühen nodusspezifischen Protein der Leguminosen (ENSP/**Hev b 13**) darstellt.

Seit der Herstellung des ersten rekombinanten Latexallergens (Hev b 1 [56,57]) konnten mehr als ein Dutzend Latexallergene in rekombinanter Form produziert werden, die zukünftig in der Diagnostik und ggf. auch in der Therapie Anwendung finden können. Der klare Vorteil von rekombinant produzierten Allergenen liegt im Gegensatz zu den aus nativen Allergenquellen (z. B. Latexmilch) isolierten Allergenen in der Möglichkeit, sie in großen Mengen und reproduzierbarer Qualität ohne Kontamination durch andere Latexproteine zu produzieren. Natürlich setzt ihr Einsatz die Validierung ihrer Allergenität, verglichen mit dem nativen Allergen, voraus. Die meisten rekombinanten Latexallergene konnten erfolgreich in *E.coli* produziert werden, da sie keine oder für die IgE-Reaktivität nicht bedeutsame posttranslationale Modifikationen aufweisen. Eine Ausnahme stellen bislang die Versuche dar, ein rekombinantes Hev b 2 herzustellen, dessen allergenes Potenzial einem Vergleich mit dem des nativen Hev b 2 stand hält [33].

Diagnostik der Latexallergie

Die exakte Diagnose einer Überempfindlichkeit gegen Naturlatex ist der initiale Schritt für ein effektives Management (Expositionsvermeidung und andere Schutzmaßnahmen) des Betroffenen mit der Erkrankung. Beginnend mit der Anamnese, die mögliche Risikofaktoren wie berufliche und private Exposition (u. a. Mehrfachoperationen), Atopie, Nahrungsmittelallergien, bestehende Handekzeme (defekte Barrierefunktion der Haut begünstigt die transkutane Allergenpenetration) und das Auftreten von Symptomen mit dem Kontakt zu latexhaltigen Materialien mit einschließt, werden für die Feststellung einer Typ-I-Latexsensibilisierung bzw. -allergie *in-vivo*- und/oder *in-vitro*-Teste durchgeführt. Zur Abklärung einer klinischen relevanten Latexallergie (fakultativ bei eindeutiger Sensibilisierung) sollte sich ein kontrollierter Expositionstest unter kontrollierten Bedingungen (eventuell auch mit Extrakten) anschließen. Eine Voraussetzung sowohl für eine valide Hauttestung als auch für einen spezifischen IgE-Nachweis *in vitro* sind standardisierte Hauttestextrakte und gut charakterisierte Allergenpräparationen für den serologischen IgE-Nachweis, die alle relevanten Allergene in ausreichender Quantität und Qualität enthalten. Obwohl die meisten latexsensibilisierten Patienten durch den Umgang mit Latexprodukten, insbesondere Latexhandschuhen, und nicht durch Latexmilch ihre Sensibilisierung erworben haben, erwiesen sich Allergenextrakte von z. B. Latexhandschuhen als problematische Diagnostika, da Latexhandschuhe in ihrer qualitativen und quantitativen Protein- bzw. Allergenzusammensetzung nicht homogen sind und eine Standardisierung nicht garantiert werden kann. Aus diesem Grunde wurde nicht-ammonikalische Latexmilch als Quelle für eine standardisierte Extrakterstellung bevorzugt [58]. Kommerziell sind in Europa und Kanada Latexextrakte mit

hoher Spezifität und Sensitivität verfügbar [59], während in den USA z. Z. noch kein standardisierter Latexextrakt für die Hauttestung von der FDA zugelassen ist [60], Letzteres aufgrund der im Vergleich mit anderen Allergenen relativ häufigen Induktion von systemischen Reaktionen bei der Hauttestung. Weitere Firmen und auch die FDA evaluieren z. Z. Latexmilchextrakte (Lot E5 und E8) für die Produktion von sicheren und effektiven Hauttestextrakten [61–63]. Der serologische Nachweis von latexspezifischem IgE stellt daher nicht nur eine ergänzende Methode, sondern in einigen Fällen auch die einzige Methode zum Nachweis einer Sensibilisierung gegen Latex dar. Vergleiche zwischen den beiden von der FDA empfohlenen serologischen Testsystemen (Pharmacia ImmunoCAP und AlaSTAT) für die Detektion von latexspezifischen IgE-Antikörpern zeigen unterschiedliche Sensitivitäten und Spezifitäten der beiden Testsysteme [64,65]. Zusätzlich belegt die Untersuchung von Hamilton et al. [62], dass serologische Testungen in 24 bis 27% der Fälle im Hauttest Latex positiv getestete Patienten nicht detektieren. Eine Ursache dieser falsch negativen *in-vitro*-Resultate, die auch von Chen et al. [66] beschrieben wurden, lag in der Abwesenheit eines Latexhauptallergens, des Hev b 5, in der Allergenmischung (k82), die für die Bindung der spezifischen IgE-Antikörper eingesetzt wurde. Die Präparation eines neuen ImmunoCAPs für die Bindung von latexspezifischem IgE, in dem rekombinantes Hev b 5 zusätzlich zum Latexallergenextrakt als Festphasenallergen dient („k82 gespikt mit rHev b 5“), ermöglichte in einem Teil der ursprünglich negativ getesteten Seren, den Nachweis von latexspezifischem IgE [67]. Diese Resultate zeigen eine neue Strategie für die Herstellung von standardisierten Allergiediagnostika auf: sollten relevante Allergene zu labil sein, um die Schritte der Produktion von standardisierten Allergenextrakten zu überstehen, so können stabile rekombinante Proteine während der Produktion zugeführt werden. Seit Frühjahr 2002 ist „k82 plus rHev b 5“ als ImmunoCAP kommerziell verfügbar, um die *in-vitro*-Latexdiagnostik zu verbessern.

Ob ggf. die Bestimmung der CD63-Expression auf aktivierten Basophilen im Durchflusszytometer (oder anderer zellulärer Aktivierungsmarker) von latexsensibilisierten Patienten als weiteres diagnostisches (Routine-)Verfahren [68] oder gar zur Unterscheidung zwischen latexsensibilisierten und -allergischen Patienten bzw. für eine Verlaufskontrolle bei der Immuntherapie von Bedeutung sein wird, bedarf der Überprüfung in entsprechenden Studien.

Latexallergie-assoziierte Nahrungsmittelallergie

In etwa einem Drittel der Latexallergiker lassen sich spezifische IgE-Antikörper gegen Nahrungsmittel nachweisen. Ursachen hierfür sind kreuzreagierende IgE-Antikörper, die mit gleich bzw. ähnlich strukturierten Epitopen auf unterschiedliche Allergene reagieren. Eine solche Kreuzreaktivität konnte zwischen Naturlatex und Avocado, Banane, Tomate, Paprika, Kartoffel, Kiwi, Esskastanie und zahlreichen anderen Nahrungsmitteln beobachtet werden. Klinisch relevant ist allerdings nur ein Teil dieser assoziierten Sensibilisierungen. Der Pflanzenstammbaum (Abb. 2) und die Zusammenhänge innerhalb der phylogenetischen Entwicklung zeigen, dass eine taxonomische Verwandtschaft zwischen *Hevea brasiliensis* und den genannten Pflanzen

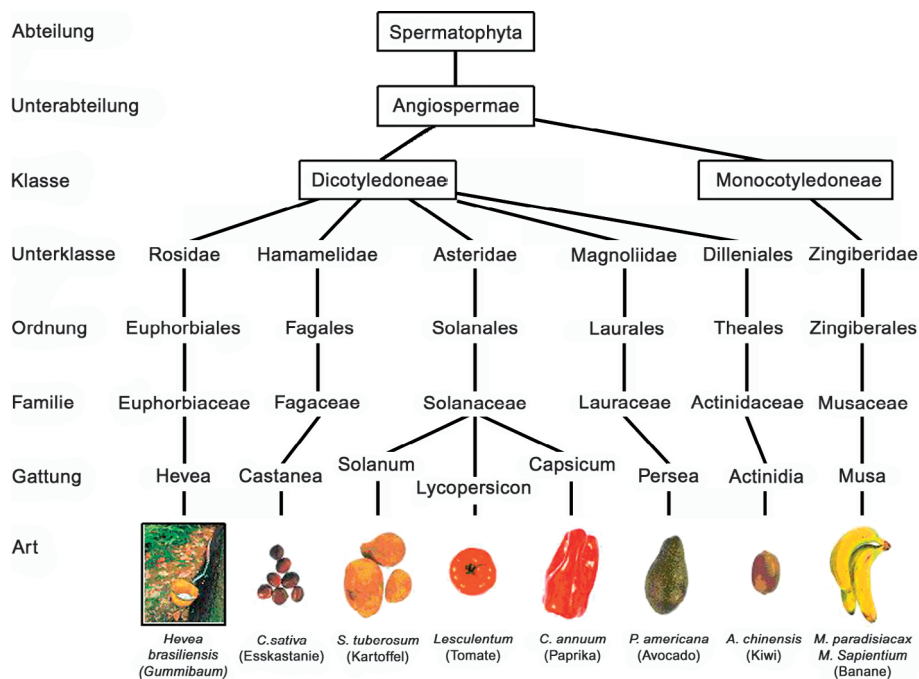


Abb. 2 Pflanzenstammbaum – *Hevea brasiliensis* und eine Auswahl der Nahrungsmittel mit kreuzallergenen Eigenschaften.

nicht vorliegt. Auch Aeroallergene, wie jene aus dem Pflanzensaft der als Zierpflanze verbreiteten Birkenfeige (*Ficus benjamina*) können mit Naturlatexallergenen kreuzreagieren [69].

Die Identifizierung und molekulare Charakterisierung der Latexallergene hat auch zur Aufklärung des so genannten „Latex-Frucht-Syndroms“ beigetragen (Abb. 3) [70]. Die Heveindomäne scheint eine wichtige Bedeutung für die Kreuzreaktivität zwischen Pflanzen, Nahrungsmitteln (Früchten) und Naturlatex zu haben. Dass Chitinasen im Zusammenhang mit dem „Latex-Frucht-Syndrom“ eine wichtige Rolle spielen, konnte anhand der Identifizierung einer Avocado-Endochitinase [71] belegt werden. Durch die Verfügbarkeit von rekombinanten Latex-einzelallergenen und der Möglichkeit, das Sensibilisierungsprofil eines Latexallergikers auf Einzelallergenebene zu bestimmen, gelang die Aufklärung der Kreuzreaktivität von Naturlatex und Acerola, der westindischen Kirsche: auch hier liegt die Ursache der Kreuzreaktivität im Hevein begründet [72].

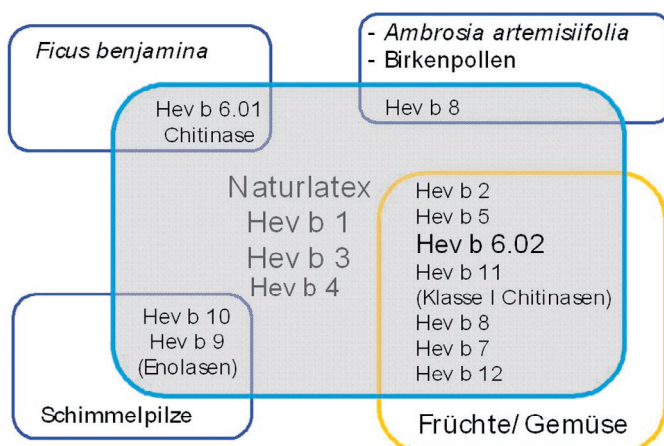


Abb. 3 Molekulare Zusammenhänge der Kreuzreaktivitäten.

Latexallergie – am Wendepunkt?

Die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung über die Allergenität der Latexprodukte sowie die Bedeutung des Puders als Träger von Latexallergenen und Vermittler der aerogenen Allergenbelastung, haben zahlreiche präventive Maßnahmen angeregt. Entsprechend den Empfehlungen des „Task Force Committee on Allergic Reaction of Latex“ (1993) finden in zahlreichen Kliniken alle operativen Eingriffe bei Kindern mit Spina bifida in latexfreien Operationsräumen statt und Untersuchungen werden mit latexfreien Materialien durchgeführt. Im Zusammenhang mit der Primärprophylaxe zeigten Untersuchungen von Cremer et al. [18] und Niggemann et al. [73], dass diese Maßnahmen, insbesondere die operativen Eingriffe in latexfreien Operationsräumen, bei Spina-bifida-Patienten zu einer deutlichen Verminderung der Häufigkeit von Latexsensibilisierungen führen.

Darüber hinaus wurden Naturlatex und naturlatexhaltiger Staub als atemwegs- und hautsensibilisierender Stoff in die TRGS 907 (Technische Regel für Gefahrstoffe) aufgenommen. Seit 1998 gilt die Austauschpflicht für gepuderte Latexhandschuhe. So heißt es in der TRGS 540 wörtlich: „Gepuderte Latexhandschuhe sind durch puderfreie, latexallergenarme oder andere geeignete Handschuhe zu ersetzen.“ Diese rechtsverbindliche Austauschpflicht und das besondere Engagement der Berufsgenossenschaft für Gesundheits- und Wohlfahrtspflege (BGW) (Initiierung einer Latexallergie-Aufklärungskampagne für Krankenhäuser und Arztpraxen), gemeinsam mit dem Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung und den Allergologen, haben dazu geführt, dass bereits 1999 ein Absinken der gemeldeten Verdachtsanzeigen auf Berufskrankheiten als Folge von Latexallergien zu verzeichnen war. Der Positivtrend scheint sich fortzusetzen (Abb. 4). Bisher liegen keine eindeutigen Daten zur Prognose der Latexallergie nach Karenz vor. Insbesondere für die Beschäftigten im Gesundheitswesen mit Latexallergie ist die Frage noch nicht eindeutig geklärt, ob sie an sanierte, d. h. latexfreie Arbeitsplätze zu-

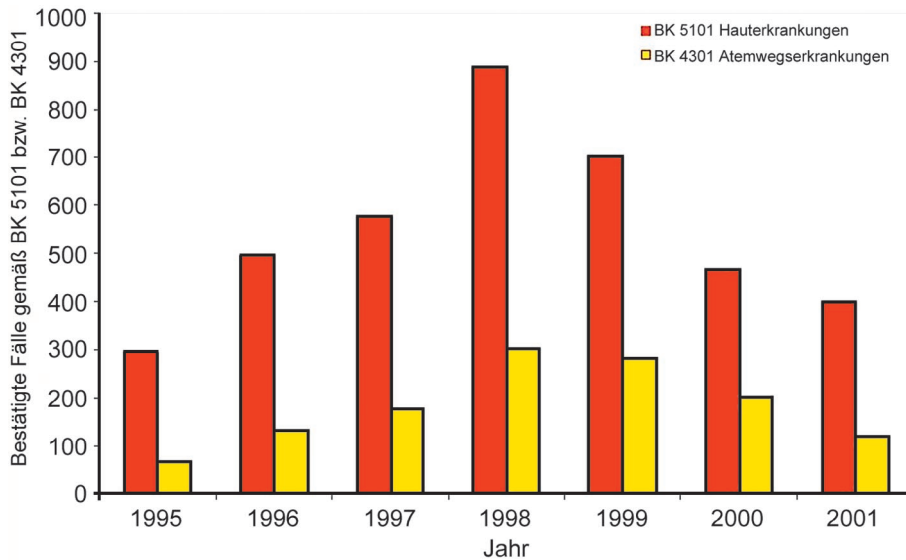


Abb. 4 Angezeigte und bestätigte durch Latex verursachte Berufskrankheiten BK 5101 (Hauterkrankungen) und BK 4301 (allergische Atemwegserkrankungen) von 1995 bis 2001 (Quelle: BK-DOK, HVBG, St. Augustin).

rückkehren können. Nach unseren eigenen bisherigen Erfahrungen scheint bis auf wenige Ausnahmefälle eine Rückkehr bzw. Verbleib am sanierten Arbeitsplatz möglich zu sein. Länderspezifische Unterschiede hinsichtlich der Intensität von Sanierungsmaßnahmen und Präventionsstrategie sollten bei der Beurteilung der Daten internationaler Studien berücksichtigt werden [74,75].

Dennoch gibt es nach wie vor noch Latexallergenquellen, die bislang wenig Beachtung gefunden haben, z. B. gepudertes Kofferdam (Einsatz in der Zahnmedizin) und andere Artikel und Gebrauchsgegenstände aus Naturlatex, die im medizinischen Bereich und im täglichen Alltag eingesetzt werden. Es ist daher eine Kennzeichnungspflicht für latexhaltige Materialien zu fordern, um Latexallergiker zu schützen und „Neusensibilisierungen“ vorzubeugen (u. a. Medizinprodukte-Gesetz – MPG basierend auf der EU-Richtlinie 93/42/EWG). Auch außerhalb des medizinischen Bereichs müssen Sensibilisierungsmöglichkeiten (z. B. über Kreuzreaktivitäten) aufgeklärt und vermieden werden. Obwohl mittlerweile kommerzielle Methoden zur Quantifizierung der Latexinzelallergene Hev b1, Hev b3, Hev b5 und Hev b6.02 in Latexprodukten oder -stäuben verfügbar sind [76], werden diese Verfahren zur Zeit im Rahmen einer multizentrischen Studie mit anderen publizierten Testverfahren zur Bestimmung von Latexallergenen (z. B. mit Inhibitionstesten basierend auf polyklonalen Kaninchen-IgG-Antikörpern bzw. humanen IgE-Antikörpern) verglichen. Defizite bestehen darüber hinaus auch noch in einer standardisierten Diagnostik der Latexallergie. Die Verbesserung der diagnostischen Werkzeuge für die Latexallergie ist sowohl für die Prävention als auch für die Begutachtung bedeutsam und erfordert einerseits eine fundierte Kenntnis des Allergenspektrums und andererseits die Sicherstellung, dass alle relevanten Latexallergene sowohl in den Hauttestextrakten als auch in den Allergenmischungen der serologischen Allergiediagnostik vorhanden sind.

Literatur

- Granady LC, Slater JE. The history and diagnosis of latex allergy. *Immunol Allergy Clin North America* 1995; 15: 21 – 29
- Grimm A. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urtikaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochenschrift* 1927; 6: 1479
- Stern G. Überempfindlichkeit gegen Kautschuk als Ursache von Urtikaria und Quinckeschem Ödem. *Klin Wochenschrift* 1927; 6: 1096 – 1097
- Nutter AF. Contact urticaria to rubber. *Br J Dermatol* 1979; 101: 597 – 598
- Turjanmaa K, Reunala T, Tuimala R, Karkkainen T. Severe IgE mediated allergy to surgical gloves [abstract]. *Allergy* 1984; 39: 2
- Sussman GL, Beezhold DH, Liss G. Latex allergy: historical perspective. *Methods* 2002; 27: 3 – 9
- Owby DR. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S27 – 32
- Baur X, Chen Z, Allmers H. Can a threshold limit value for natural rubber latex airborne allergens be defined? *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 24 – 27
- Yassin MS, Lierl MB, Fischer TJ, O'Brien K, Cross J, Steinmetz C. Latex allergy in hospital employees. *Ann Allergy* 1994; 72: 245 – 249
- Sperl B. Latexsensibilisierung im Krankenhaus. Fragebogenaktion zur Umsetzung der TRGS 540 in Oberbayern. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1998; 33: 465 – 467
- Baur X, Chen Z, Raulf-Heimsoth M, Degens P. Protein and allergen content of various natural latex articles. *Allergy* 1997; 52: 661 – 664
- Williams P, Buhr M, Weber R, Volz M, Koepke J, Selner J. Latex allergen in respirable particulate air pollution. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 88 – 95
- Heilman DK, Jones RT, Swanson MC, Yunginger JW. A prospective, controlled study showing that rubber gloves are the major contributor to latex aeroallergen levels in the operating room. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 325 – 330
- Allmers H, Brehler R, Chen Z, Raulf-Heimsoth M, Fels H, Baur X. Reduction of latex aeroallergens and latex-specific IgE antibodies in sensitized workers after removal of powdered natural rubber latex gloves in a hospital. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 841 – 846
- Kelly KJ, Pearson ML, Kurup VP, Havens PL, Byrd RS, Setlock MA, Butler JC, Slater JE, Grammer LC, Resnick A, Roberts M, Jarvis WR, Davis JP, Fink JN. A cluster of anaphylactic reactions in children with spina bifida during general anesthesia: epidemiologic features, risk factors, and latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 53 – 61
- Konz KR, Chia JK, Kurup VP, Resnick A, Kelly KJ, Fink JN. Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 950 – 954
- Chen Z, Cremer R, Baur X. Latex allergy correlates with operation. *Allergy* 1997; 52: 873

- 18 Cremer R, Kleine-Diepenbruck U, Hoppe A, Bläker F. Latex allergy in spina bifida patients – prevention by primary prophylaxis. *Allergy* 1998; 53: 709–711
- 19 Tarlo SM, Wong L, Roos J, Booth N. Occupational asthma caused by latex in a surgical glove manufacturing plant. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 626–631
- 20 Vandenplas O, Delwiche JP, Evrard G, Aimont P, van der Brempt X, Jarmart J, Delaunois L. Prevalence of occupational asthma due to latex among hospital personnel. *Am Respir Crit Care Med* 1995; 151: 54–60
- 21 Turjanmaa K. Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel. *Contact Dermatitis* 1987; 17: 270–275
- 22 Gautrin D, Infante-Rivard C, Dao TV, Mugnan-Larose M, Desjardins D, Malo JL. Specific IgE-dependent sensitization, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in apprentices starting exposure to protein-derived agents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1841–1847
- 23 Ownby DR, Ownby HE, McCullough J, Shafer AW. The prevalence of anti-latex IgE antibodies in 1000 volunteer blood donors. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 1188–1192
- 24 Cremer R, Hoppe A, Korsch E, Kleine-Diepenbruck U, Bläker F. Natural rubber latex allergy: prevalence and risk factors in patients with spina bifida compared with atopic children and controls. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 13–16
- 25 Mazón A, Nieto A, Estornell F, Nieto A, Reig C, García-Ibarra F. Factors that influence the presence of symptoms caused by latex allergy in children with spina bifida. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 600–604
- 26 Nieto A, Estornell F, Mazón A, Reig C, Nieto A, García-Ibarra F. Allergy to latex in spina bifida: A multivariate study of associated factors in 100 consecutive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 501–507
- 27 Moneret-Vautrin DA, Beaudouin E, Widmer S, Mouton C, Kanny G, Prestal F, Kohler C, Feldmann L. Prospective study of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 668–677
- 28 Breiteneder H, Scheiner O. Molecular and immunological characteristics of latex allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 116: 83–92
- 29 Hoffmann-Sommergruber K, Breiteneder H, Scheiner O. Neue Ergebnisse zur molekularen und allergologischen Charakterisierung von *Hevea-brasiliensis*-Latexallergenen. *Allergo J* 1998; 7: 324–331
- 30 Posch A, Chen Z, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Latex allergens. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 134–140
- 31 Slater JE. Latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 2: 139–149
- 32 Turjanmaa K, Alenius H, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T. Natural rubber latex allergy. *Allergy* 1996; 51: 593–602
- 33 Yeang HY, Arif SA, Yusof F, Sunderasan E. Allergenic proteins of natural rubber latex. *Methods* 2002; 27: 32–45
- 34 Czuppon AB, Chen Z, Rennert S, Engelke T, Meyer HE, Heber M, Baur X. The rubber elongation factor of rubber trees (*Hevea brasiliensis*) is the major allergen in latex. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 690–697
- 35 Dennis MS, Henzel WJ, Bell J, Kohr W, Light DR. Amino acid sequence of rubber elongation factor protein associated with rubber particles in *Hevea* latex. *J Biol Chem* 1989; 264: 18618–18626
- 36 Chen Z, van Kampen V, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Allergenic and antigenic determinants of latex allergen Hev b1: peptide mapping of epitopes recognized by human, murine and rabbit antibodies. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 406–415
- 37 Chen Z, Cremer R, Posch A, Raulf-Heimsoth M, Rihs HP, Baur X. On the allergenicity of Hev b1 among health care workers and patients with spina bifida allergic to natural rubber latex. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 684–693
- 38 Alenius H, Palosuo T, Kelly K, Kurup V, Reunala T, Mäkinen-Kiljunen S, Turjanmaa K, Fink J. IgE reactivity to 14-kD and 27-kD natural rubber proteins in latex-allergic children with spina bifida and other congenital anomalies. *Int Arch Allergy Immunol* 1993; 102: 61–66
- 39 Alenius H, Kalkkinen N, Yip E, Hasmin H, Turjanmaa K, Mäkinen-Kiljunen S, Reunala T, Palosuo T. Significance of rubber elongation factor as a latex allergen. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 109: 362–368
- 40 Raulf-Heimsoth M, Chen Z, Rihs HP, Kalbacher H, Liebers V, Baur X. Analysis of T-cell reactive regions and HLA-DR4 binding motifs on the latex allergen Hev b1 (rubber elongation factor). *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 339–348
- 41 Sunderasan E, Hamzah S, Hamid S, Ward MA, Yeang YH, Cardoso MJ. Latex B-serum β -1,3-glucanase (Hev b2) and a component of the microhelix (Hev b4) are major allergens. *J Nat Rubb Res* 1996; 10: 82–99
- 42 Akasawa A, Hsieh LS, Martin BM, Liu T, Lin Y. A novel acidic allergen, Hev b5, in latex. Purification, cloning and characterization. *J Biol Chem* 1996; 271: 25389–25393
- 43 Slater JE, Vedvick T, Arthur-Smith A, Trybul DE, Kekwick RGO. Identification, cloning, and sequence of a major allergen (Hev b5) from natural rubber latex (*Hevea brasiliensis*). *J Biol Chem* 1996; 271: 25394–25399
- 44 Broekaert I, Lee HI, Kush A, Chua NH, Raikhel N. Wound-induced accumulation of mRNA containing a hevein sequence in laticifers of rubber tree (*Hevea brasiliensis*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 7633–7637
- 45 Alenius H, Kalkkinen N, Lukka M, Reunala T, Turjanmaa K, Mäkinen-Kiljunen S, Yips E, Palosuo T. Prohevein from the rubber tree (*Hevea brasiliensis*) is a major latex allergen. *Clin Exp Allergy* 1995; 24: 659–665
- 46 Chen Z, Posch A, Lohaus C, Raulf-Heimsoth M, Meyer HE, Baur X. Isolation and identification of hevein as a major IgE-binding polypeptide in *Hevea* latex. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 402–409
- 47 Chen Z, Posch A, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Identification of hevein (Hev b6.02) in *Hevea* latex as a major cross-reacting allergen with avocado fruit in patients with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 476–481
- 48 Mikkola JH, Alenius H, Kalkkinen N, Turjanmaa K, Palosuo T, Reunala T. Hevein-like protein domains as a possible cause for allergen cross-reactivity between latex and banana. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 1005–1012
- 49 Rihs HP, Chen Z, Rueff F, Cremer R, Raulf-Heimsoth M, Baur X, Moneret-Vautrin DA, Bruning T. HLA-DQ8 and the HLA-DQ8-DR4 haplotype are positively associated with the hevein-specific IgE immune response in health care workers with latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 507–514
- 50 Kostyal DA, Hickey VL, Noti JD, Sussman GL, Beezhold DH. Cloning and characterization of a latex allergen (Hev b7): homology to patatin, a plant PLA₂. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 355–362
- 51 Seppala U, Palosuo T, Seppala U, Kalkkinen N, Ylitalo L, Reunala T, Turjanmaa K, Reunala T. IgE reactivity to patatin-like latex allergen, Hev b7, and to patatin of potato tuber, Sol t 1, in adults and children allergic to natural rubber latex. *Allergy* 2000; 55: 266–273
- 52 Schmidt MH, Raulf-Heimsoth M, Posch A. Evaluation of patatin as a major cross-reactive allergen in latex-induced potato allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 613–618
- 53 Vallier P, Bolland S, Harf R, Valenta R, Deviller P. Identification of profilin as an IgE-binding component in latex from *Hevea brasiliensis*: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 332–339
- 54 Posch A, Chen Z, Dunn MJ, Wheeler C, Petersen A, Leubner-Metzger G, Baur X. Latex allergen database. *Electrophoresis* 1997; 18: 2803–2810
- 55 Jekel PA, Bernard J, Hartmann H, Beintema JJ. The primary structure of hevamine, an enzyme with lysozyme/chitinase activity from *Hevea brasiliensis* latex. *Eur J Biochem* 1991; 200: 123–130
- 56 Rihs HP, Chen Z, Schumacher S, Rozynek P, Cremer R, Lundberg M, Raulf-Heimsoth M, Petersen A, Baur X. Recombinant Hev b1: Large-scale production and immunological characterization. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1285–1292
- 57 Yeang HY, Cheong KF, Sunderasan E, Hamzah S, Chew NP, Hamid S, Hamilton RG, Cardoso MJ. The 14.6 kD rubber elongation factor (Hev b1) and 24 kD (Hev b3) rubber particle proteins are recognized by IgE from patients with spina bifida and latex allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 628–639
- 58 Slater JE, Chhabra J. Latex antigens. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 673–678
- 59 Turjanmaa K, Palosuo T, Alenius H, Leynadier F, Autegarden JE, Andre C, Sicard H, Hrabina M, Tran TX. Latex allergy diagnosis: in vivo and in vitro standardization of a natural rubber latex extract. *Allergy* 1997; 52: 41–50
- 60 Charous BL, Tarlo SM, Charous MA, Kelly K. Natural rubber latex allergy in the occupational setting. *Methods* 2002; 27: 15–21
- 61 Weber B, Brehler R, Zimmermann T, Jäger L, Fiebig H, Cromwell O. Latex milk provides raw material for the production of a safe and effective skin prick test solution. *Allergy* 2001; 56 (Suppl 68): 270–271
- 62 Hamilton RG, Adkinson NF and the Multicenter latex skin testing study task force. Diagnosis of natural rubber latex allergy: multicenter latex skin testing efficacy study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 482–490
- 63 Czuppon AB, Allmers H, Baur X. Evaluation of diagnostic procedures in type I latex allergy. *ACI International* 2000; 12/3: 98–104
- 64 Blanco C, Carrillo T, Ortega N, Alvarez M, Dominguez C, Castillo R. Comparison of skin-prick test and specific serum IgE determination for the diagnosis. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 971–976

- ⁶⁵ Ebo DG, Stevens WJ, Bridts CH, De Clerck LS. Latex-specific IgE, skin testing, and lymphocyte transformation to latex in latex allergy. *Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 618 – 623
- ⁶⁶ Chen Z, Rihs HP, Slater JE, Paupore EJ, Schneider EM, Baur X. The absence of Hev b5 in capture antigen may cause false-negative results in serologic assays for latex-specific IgE antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 8
- ⁶⁷ Lundberg M, Chen Z, Rihs HP, Wrangsjö K. Recombinant spiked allergen extract. *Allergy* 2001; 56: 794 – 795
- ⁶⁸ Sanz ML, Maselli JP, Gamboa PM, Oehling A, Dieguez I, de Weck AL. Flow cytometric basophil activation test: a review. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002; 12: 143 – 154
- ⁶⁹ Chen Z, Düser M, Flagge A, Maryska S, Sander I, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Identification and characterization of cross-reactive natural rubber latex and *Ficus benjamina* allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 123: 291 – 298
- ⁷⁰ Raulf-Heimsoth M, Posch A, Chen Z, Baur X. Cross-reactivity between natural rubber latex and food allergens. *Environ Toxicol Pharmacol* 1997; 4: 169 – 173
- ⁷¹ Posch A, Wheeler CH, Chen Z, Flagge A, Dunn MJ, Papenfuss F, Raulf-Heimsoth M, Baur X. Class I endochitinase containing a hevein domain is the causative allergen in latex-associated avocado allergy. *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 667 – 672
- ⁷² Raulf-Heimsoth M, Stark R, Sander I, Maryska S, Rihs HP, Brüning Th, Voshaar Th. Anaphylactic reaction to apple juice containing acerola – cross reactivity to latex due to prohevein. *J Allergy Clin Immunology* 2002; 109: 715
- ⁷³ Niggemann B, Buck D, Michael T, Haberl H, Wahn U. Latex allergy in spina bifida: at the turning point? *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1201
- ⁷⁴ Spickett GP, Wright LJ, Green T, Grix O, Stroud C. Are hospitals safe for latex allergic patients? *Allergy* 2002; 57: 870 – 871
- ⁷⁵ Korn M, Merget R. Letter to the editor to „Are hospitals safe for latex allergic patients? *Allergy* 2002; 57: 870 – 871“. *Allergy* 2003; in press
- ⁷⁶ Palosuo T, Alenius H, Turjanmaa K. Quantification of latex allergens. *Methods* 2002; 27: 52 – 58