

DERMATOLOGY IS CHANGING

By investigating critical pathways
and exploring innovative solutions
we aspire to change dermatology.
And patients' lives.

Incyte Dermatology



**SOLVE
ON.**

© 2023, Incyte Biosciences International Sàrl. All rights reserved.
Date of prep: May 2023|UK/OTHR/NP/21/0043

Click here





Eingereicht: 23.3.2022
 Angenommen: 25.7.2022
 Interessenkonflikt
 Keiner.

DOI: 10.1111/ddg.14881_g
 English online version on Wiley Online Library

Lipid-Transfer-Protein-Allergie: Charakterisierung und Vergleich mit birkenpollenassoziierter Nahrungsmittelallergie

Lipid transfer protein allergy: characterization and comparison to birch-related food allergy

Paula Wolters¹, Thomas
 Ostermann², Silke C. Hofmann¹

(1) Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal, Universität Witten/Herdecke, Wuppertal
 (2) Lehrstuhl für Forschungsmethodik und Statistik in der Psychologie, Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke, Witten

Zusammenfassung

Hintergrund: Lipid-Transfer-Proteine (LTP) sind ein häufiger Auslöser von Anaphylaxien auf pflanzliche Nahrungsmittelallergene in Südeuropa.

Patienten und Methodik: 15 deutsche Patienten mit LTP-Allergie wurden verglichen mit 17 Patienten mit birkenpollenassoziierter Nahrungsmittelallergie (BAN) hinsichtlich ihrer detaillierten Anamnese, Serologie, Hauttestungen und der mittels des FAQLQ-AF Fragebogens erfassten Lebensqualität.

Ergebnisse: Während BAN-Patienten überwiegend auf Baumnüsse und Stein- und Kernobst reagierten, berichteten LTP-Allergiker über Gemüse, Beerenfrüchte, Getreide und Saaten als häufige zusätzliche Auslöser. Bei 73 % der LTP-Allergiker waren Anaphylaxien mit Kofaktoren assoziiert im Gegensatz zu nur 6 % der BAN-Patienten ($P < 0,001$). Symptome traten bei 40 % der LTP-Allergiker mit einer Verzögerung von mehr als einer Stunde auf und wurden in 86 % durch sowohl rohe wie auch gekochte Nahrungsmittel ausgelöst im Vergleich zu jeweils nur 6 % beziehungsweise 41 % der BAN-Patienten. Der Pricktest mit Pfirsichextrakt zeigte sich bei allen LTP-Allergikern, aber nur bei 15 % der BAN-Patienten positiv ($P < 0,001$). Obwohl Patienten mit LTP-Allergie häufiger über schwere Anaphylaxien berichteten, unterschied sich die Lebensqualität von Patienten mit LTP-Allergie und BAN nicht wesentlich.

Schlussfolgerungen: Anaphylaxien auf pflanzliche Nahrungsmittel sollten mittels IgE-Bestimmung gegen Pru p 3 und Hauttests mit Pfirsichextrakt abgeklärt werden, insbesondere im Kontext von assoziierten Kofaktoren und bei Intoleranz auch gegenüber erhitzten Nahrungsmitteln.

Summary

Background: Lipid transfer proteins (LTP) are a frequent elicitor of anaphylaxis to plant-derived food allergens in southern Europe.

Patients and methods: 15 German patients with LTP allergy were compared to 17 patients with birch-related food allergy (BRFA) using a detailed anamnesis, serology, skin tests, and the FAQLQ-AF quality of life questionnaire.

Results: While patients with BRFA mainly reacted to tree nuts, and pome and stone fruits, LTP allergic individuals reported vegetables, berry fruits, cereals, and seeds as common additional elicitors. Anaphylaxis was associated with cofactors in 73 % of LTP allergic patients compared to only 6 % in BRFA ($P < 0.001$). Symptoms occurred

delayed by more than one hour in 40 % and were triggered by raw and cooked foodstuffs in 86 % of LTP allergic patients, compared to only 6 % and 41 % of BRFA patients, respectively. A peach prick test was positive in all LTP allergic patients, but only in 15 % of BRFA patients ($P < 0.001$). Although patients with LTP allergy reported severe anaphylaxis more frequently, quality of life did not differ between groups.

Conclusions: Anaphylaxis to plant-derived foodstuffs warrants assessment by IgE detection to Pru p 3 and skin tests with peach extract, particularly if cofactors and intolerance to heated foodstuffs are related.

Hintergrund

Nahrungsmittelallergien stellen mit einer Prävalenz von circa 6 % eine der wichtigsten Soforttyp-Allergien in Europa dar, wobei bezüglich der auslösenden Nahrungsmittel erhebliche Variabilität in unterschiedlichen europäischen Regionen herrscht [1]. Nichtspezifische Lipid-Transfer-Proteine (ns-LTP) kommen als ubiquitäre Proteine in pflanzlichen Nahrungsmitteln und Pollen vor [2]. Das LTP-Syndrom wurde erstmals in Italien und Spanien beschrieben. Als Markeralergen wurde das 9 kDa LTP des Pfirsichs (*Prunus persica*), Pru p 3, identifiziert [3].

In Südeuropa wird die LTP-Allergie als häufigste primäre Nahrungsmittelallergie angesehen. Die klinischen Manifestationen variieren von milder Kontakturtikaria bis hin zu potenziell lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktionen [4]. Aufgrund der weiten Verbreitung von LTP in Obst, Gemüse, Hülsenfrüchten, Nüssen, Saaten und Zerealien leiden betroffene Allergiker oft unter Symptomen nach Verzehr unterschiedlicher pflanzlicher Nahrungsmittel [5, 6]. Daher ist eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life; HRQL) zu erwarten.

In Zentral- und Nordeuropa stellt die birkenpollenassoziierte Nahrungsmittelallergie (BAN) die häufigste Form der Nahrungsmittelallergie dar [7]. Die Diagnose wird unterstützt durch den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper gegen das Birkenpollenmajorallergen Bet v 1. Die Sensibilisierung erfolgt primär über die Pollen der Birke (*Betula verrucosa*), was sich klinisch äußert als allergische Rhinitis oder Asthma. Eine Sensibilisierung gegenüber homologen PR10-Proteinen in birkenpollenassoziierten Nahrungsmitteln führt oft zu einer sekundären Nahrungsmittelallergie. Betroffene Patienten leiden meist unter einer Kontakturtikaria des Oropharynx (orales Allergiesyndrom), seltener unter systemischen Reaktionen nach Verzehr von Nahrungsmitteln, die Bet v 1-homologe Allergene enthalten, unter anderem Stein- und Kernobst, Haselnuss, Soja, Kiwi und Karotte.

Bei Patienten mit BAN ist die HRQL, erfasst mittels eines validierten gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsfragebogens,

des *Food Allergy QoL Questionnaire – Adult Form* (FA-QLQ-AF) reduziert, insbesondere bei Frauen, älteren Patienten und Allergikern mit multiplen relevanten Nahrungsmittelallergien [8].

Während annähernd 70 % der Erwachsenen mit Erdnussallergie (*Arachis hypogaea*) im Mittelmeerraum auf das Erdnuss-LTP Ara h 9 allergisch reagieren, beruhen schwere Erdnussallergien in Mitteleuropa meist auf Sensibilisierungen gegen die Speicherproteine der Erdnuss (unter anderem Ara h 2). Häufiger kommen jedoch in Mitteleuropa Sensibilisierungen gegenüber dem Bet v 1-homologen Erdnussallergen Ara h 8 vor, womit überwiegend milde allergische Symptome assoziiert sind [9, 10].

In den letzten fünf Jahren wurden zunehmende Belege für das Vorkommen der LTP-Allergie auch in Mitteleuropa publiziert, auch wenn die zur LTP-Sensibilisierung führende Nahrungsmittelquelle in diesen Breiten unklar blieb. Faber et al. errechneten eine Prävalenz von 25 % in einer belgischen Allergikergruppe mit Reaktionen auf Pollen und/oder Nahrungsmittel [11]. Jedoch zeigte die Mehrzahl dieser Patienten klinisch stumme Sensibilisierungen gegen LTP aus Pfirsich, Apfel, Erdnuss oder Haselnuss. Im Gegensatz dazu konnten bei 10/13 österreichischen Patienten mit Reaktionen auf pflanzliche Nahrungsmittel wie Aprikose, Himbeere und Pfirsich die schweren Nahrungsmittel-induzierten Anaphylaxien auf eine Pru p 3-Sensibilisierung zurückgeführt werden [12]. Weiterhin wurden bei britischen Patienten mit LTP-Allergie auch Kohl, Salat und Senf als LTP-haltige Nahrungsmittel identifiziert [13]. In Deutschland existieren bisher nur kasuistische Publikationen im Hinblick auf Allergien gegen LTP [14, 15].

Ziel dieser Studie war die Charakterisierung aller LTP-Allergiker, die in den letzten fünf Jahren in unserem Bergischen Allergiezentrum diagnostiziert wurden hinsichtlich auslösender Nahrungsmittel, klinischer Manifestationen, der Bedeutung von Kofaktoren und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Um diese belastende Erkrankung besser zu verstehen, wurden LTP-allergische Patienten verglichen mit BAN-Patienten.

Patienten und Methodik

Patienten und Datenerhebung

In diese prospektive monozentrische Studie wurden 15 erwachsene Patienten eingeschlossen, bei denen konsekutiv eine LTP-Allergie am Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie, Helios Universitätsklinikum Wuppertal im Zeitraum Januar 2016 bis Februar 2021 diagnostiziert wurde.

Die Diagnose wurde bestätigt durch die Anamnese früherer anaphylaktischer Reaktionen auf pflanzliche Nahrungsmittel und den serologischen Nachweis von IgE-Antikörpern gegen das Pfirsich LTP Pru p 3 ($> 0,35$ kU/l, ImmunoCAP, Thermo Fisher Scientific, Freiburg) oder gegen das LTP des Weizens, Tri a 14.

Die Kontrollgruppe bestand aus 17 konsekutiven erwachsenen Patienten mit BAN, die sich zwischen April 2020 und März 2021 in unserer Klinik vorstellten. BAN wurde diagnostiziert bei Patienten mit klinischen Symptomen einer Soforttypallergie nach Verzehr birkenpollenassoziierter Nahrungsmittel bei gleichzeitiger Sensibilisierung gegenüber Birke. Letztere wurde mithilfe von Pricktestungen mit Birke und/oder spezifischem IgE gegenüber Bet v 1- oder Bet v 1-Homologen bestätigt.

Patienten mit BAN und spezifischen IgE-Antikörpern gegen Pru p 3 wurden aus der Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Alle Patienten willigten schriftlich in die Teilnahme an der von der Ethikkommission der Universität Witten/Herdecke genehmigten Studie ein.

Folgende Daten wurden von allen Patienten mit LTP-Allergie und BAN dokumentiert: Jedes vom Patienten erinnerte ursächliche Nahrungsmittel, Schweregrad und Symptome klinischer Manifestationen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, Vorhandensein von Kofaktoren, Zeitspanne zwischen Verzehr und Beginn der klinischen Symptomatik und ob ausschließlich rohe Nahrungsmittel zu Symptomen führten.

Weiterhin wurde die deutsche Version des FAQLQ-AF von der Mehrzahl der Patienten ausgefüllt [8]. Der Fragebogen besteht aus 29 Fragen mit Antwortmöglichkeiten auf einer ordinalen Skala von 1 (keine Einschränkung) bis 7 (maximale Einschränkung aufgrund der Nahrungsmittelallergie). Jede Frage bezieht sich auf eine der vier Subskalen: Allergenmeidung und diätetische Einschränkungen (AADR), emotionale Auswirkung (EI), Risiko einer versehentlichen Allergenexposition (RAE) und Nahrungsmittelallergiebezogene Gesundheit (FAH).

Allergologische Diagnostik

Serologische Analysen einschließlich Bestimmung des Gesamt-IgE (kU/l), IgE gegen Pru p 3 (kU/l), sx1 (kU/l) und

fx5 (kU/l) wurden durchgeführt. Spezifisches IgE gegen verdächtige Nahrungsmittel wurde analysiert mittels Allergenextrakten oder Komponenten-basierter Diagnostik (zum Beispiel IgE gegen das Apfel-LTP Mal d 3, Walnuss-LTP Jug r 3 oder IgE gegen Banane, Weintraube, Kichererbse, Sesam).

Kutane Pricktests erfolgten mit einer Auswahl von Aeroallergenen (Birke, Esche, Gräser, Beifuß) und mit kommerziellen Extrakten von Weizenmehl, Soja, Erdnuss, Haselnuss, Walnuss, Sellerie und einem mit LTP angereicherten Pfirsichextrakt (ALK-Abello, Hamburg). Die Tests wurden nach 20 Minuten abgelesen, wobei ein Quaddeldurchmesser ≥ 3 mm als positive Reaktion gewertet wurde. Zusätzliche Prick-to-Prick-Testungen wurden mit frischen Nahrungsmitteln durchgeführt zum Nachweis einer Sensibilisierung gegenüber anamnestisch verdächtigen Nahrungsmitteln wie verschiedenen Beerenfrüchten, Baumnüssen, Hülsenfrüchten, Gemüse, Saaten und nativen Mehlen unterschiedlicher Getreidesorten. Nicht bei allen Patienten waren die Pricktests valide auswertbar.

Statistik

Die Ergebnisse wurden mittels IBM SPSS Statistics 27 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) ausgewertet und mittels Microsoft Excel 2016 für Windows visualisiert. Für die deskriptive Statistik kontinuierlicher Variablen wurden Mediane und Interquartilsabstände (IQR) angegeben. Unterschiede zwischen LTP-Allergikern und Patienten mit BAN wurden mittels des t-Tests für unabhängige Stichproben und des Pearsons Chi-Quadrat-Tests ermittelt. Ergebnisse mit einem P -Wert $< 0,05$ wurden als statistisch signifikant angesehen.

Ergebnisse

Charakterisierung der Patienten mit LTP-Allergie und BAN

Die Gruppe der LTP-allergischen Patienten war jünger (medianes Alter 33 Jahre, IQR 28–44) als die Patienten mit BAN (55 Jahre, IQR 36–68), während das Verhältnis männlicher zu weiblicher Patienten nahezu identisch war. Insbesondere LTP-Allergiker berichteten über eine deutliche Verzögerung zwischen erstmaligem Auftreten der Symptome einer Nahrungsmittelallergie und genauer Diagnosestellung (mediane Verzögerung von 5 Jahren).

Zehn von 15 LTP-allergischen Patienten (67 %) litten unter einer assoziierten Rhinokonjunktivitis. Sechs der Patienten (40 %) wiesen neben einem positiven Pricktest mit Birkenpollenextrakt auch ein erhöhtes IgE gegenüber sowohl LTP wie auch PR10-Proteinen auf. Die restlichen neun LTP-sensibilisierten Patienten (60 %) hatten keine Birkenpollenallergie.

Vier dieser Patienten zeigten aber eine isolierte Sensibilisierung gegenüber Gräser- oder Beifuß-Pollen.

Die allergologische Serumdiagnostik ergab geringfügig höhere Gesamt-IgE-Werte in der Gruppe der LTP-Allergiker.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den LTP und BAN Gruppen ergaben sich für Gesamt-IgE, sx1-Inhalationsscreening und fx5-Nahrungsmittelscreening aber nicht. Die Patientendaten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1 Vergleich zwischen Patienten mit LTP-Allergie und BAN.

	Parameter	Patienten mit LTP-Allergie (n = 15)	Patienten mit BAN (n = 17)	P Wert
Epidemiologische Daten	Geschlecht	9 Frauen, 6 Männer	10 Frauen, 7 Männer	N.d.
	Alter (Jahre)	18–67 (Median 33, IQR 28–44)	25–73 (Median 55, IQR 36–68)	N.d.
	Latenz zwischen Erstmanifestation und Diagnose (Monate)	2–422 (Median 59, IQR 11–117)	0–363 (Median 13, IQR 0–143)	N.d.
Relevanteste serologische Ergebnisse	Gesamt-IgE (kU/l)	222,0 (75,75–350,50)	101,85 (49,88–154)	0,18
	sx1 (kU/l)	2,81 (0,46–20,80)	14,1 (5,19–24,03)	0,37
	fx5 (kU/l)	0,42 (0–0,94)	0,0 (0–0)	0,50
	IgE Pru p 3 (> 0,35 kU/l)	2,21 (0,78–4,85) 14/15 (93 %)	0/17 (0 %)	N.d.
Pricktest-Ergebnisse	Positiv für Pflirsichextrakt (ALK)	15/15 (100 %)	2/13 (15 %)	< 0,001
	Positiv für Birkenpollenextrakt	6/13 (46 %)	13/13 (100 %)	N.d.
	Positiv für ≥ 1 Pollenallergen	10/13 (77 %)	13/13 (100 %)	N.d.
Manifestation der Soforttypallergie	Orales Allergiesyndrom	13/15 (87 %)	16/17 (94 %)	N.d.
	Kontakturtikaria	6/15 (40 %)	4/17 (24 %)	
	Systemische Symptome	15/15 (100 %)	15/17 (88 %)	
Maximaler Schweregrad der anaphylaktischen Reaktionen	Grad 1	4/15 (27 %)	9/17 (53 %)	0,023
	Grad 2	3/15 (20 %)	6/17 (35 %)	
	Grad 3	8/15 (53 %)	2/17 (12 %)	
Latenz bis zum Symptombeginn	< 15 Minuten	5/15 (33 %)	16/17 (94 %)	< 0,001
	15–60 Minuten	10/15 (67 %)	1/17 (6 %)	< 0,001
	1–6 Stunden	6/15 (40 %)	1/17 (6 %)	0,019
Vorhandensein von Kofaktoren	Mindestens ein Kofaktor genannt	11/15 (73 %)	1/17 (6 %)	< 0,001
Nahrungsmittelverarbeitung und Allergieauslösung	Rohe und gekochte Nahrungsmittel lösen Allergie aus	12/14 (86 %)	7/17 (41 %)	0,024
Lebensqualität (erfasst mittels FAQLQ-AF)	AADR	3,37 (2,75–5,11)	3,27 (2,27–4,91)	0,68
	EI	4,36 (3,68–5,47)	4,43 (3,1–5,6)	0,46
	RAE	4,07 (3,29–6,07)	4,63 (3,5–5,25)	0,66
	FAH	5,17 (4,25–5,67)	4,67 (3,67–5,67)	0,19
	Gesamtwert	4,18 (3,63–5,12)	4,38 (2,66–5,28)	0,51

Für kontinuierliche Variablen wurden Median und IQR angegeben.

sx1 entspricht einem Screening auf Sensibilisierungen gegenüber Inhalationsallergenen und beinhaltet Hausstaubmilbe, Lieschgras, Roggen, Birke und Beifuß. fx5 ist ein Screening auf Sensibilisierungen gegenüber Nahrungsmittelallergenen und beinhaltet Eiklar, Milcheiweiß, Dorsch, Weizenmehl, Erdnuss und Soja.

Abk.: LTP, Lipid-Transfer-Proteine; BAN, Birkenpollen-assoziierte Nahrungsmittelallergie; FAQLQ-AF, *food allergy quality of life questionnaire – adult form* (Lebensqualitätsfragebogen für Erwachsene); AADR, *allergen avoidance and dietary restrictions* (Allergenmeidung und diätetische Einschränkungen); EI, *emotional impact* (emotionale Auswirkung); RAE, *risk of accidental exposure* (Risiko einer versehentlichen Allergenexposition); FAH, *food allergy related health* (Nahrungsmittelallergie-bezogene Gesundheit).

Allergieauslösende Nahrungsmittel

Die Mehrzahl der LTP-allergischen Patienten berichtete über klinische Manifestationen nach Verzehr von Stein- und Kernobst (12/15, 80 %), wobei Pfirsich (8/15, 53 %) und Apfel (7/15, 47 %) als häufigste einzelne Auslöser benannt wurden (Abbildung 1, Tabelle 2). Die zweit- und dritthäufigsten angeschuldigten Nahrungsmittelgruppen waren Gemüse bei 11/15 (73 %) LTP-allergischen Patienten (mit Tomate als häufigster Auslöser) und Baumnüsse bei 9/15 (60 %) Patienten. Weiterhin berichteten 8/15 (53 %) LTP-sensibilisierten Patienten über allergische Reaktionen nach Beerenfrüchten einschließlich Erdbeere, Himbeere und Weintrauben, 5/15 (33 %) jeweils nach Zerealien oder Hülsenfrüchten und 3/15 (20 %) nach Saaten. Neun von 15 (60 %) der LTP-Allergiker erinnerten sich an allergische Reaktionen nach anderen Nahrungsmitteln wie Zitrusfrüchten, exotischen Früchten (zum Beispiel Banane) oder nach Curry.

Alle Patienten mit BAN berichteten über allergische Symptome nach Verzehr von Baumnüssen, gefolgt von Stein- und Kernobst (14/17, 82 %) und sonstigen Nahrungsmitteln wie Kiwi und Zitrusfrüchte (7/17, 41 %). Allergische Reaktionen nach Gemüse, Beerenfrüchten, Hülsenfrüchten, Saaten und Getreide kamen eher selten bei Patienten mit BAN vor (Abbildung 1, Tabelle 2).

Ein Patient mit LTP-Allergie berichtete ausschließlich über Symptome nach Weizenverzehr, während die restlichen 14 LTP-Allergiker mindestens drei der oben angeführten Nahrungsmittelgruppen als Auslöser von Symptomen aufführten (durchschnittlich 4 verschiedene Nahrungsmittelgruppen). Auch Patienten mit BAN gaben durchschnittlich drei ursächliche Nahrungsmittelgruppen an.

Klinische Manifestationen

Alle 15 LTP-allergischen Patienten und 15/17 (88 %) Patienten mit BAN wiesen eine Vorgeschichte systemischer Reakti-

onen nach Nahrungsverzehr auf, wobei der Schweregrad von Grad 1 bis 3 nach Ring und Messmer variierte (Abbildung 2). Zwei BAN-Patienten berichteten lediglich über ein orales Allergiesyndrom. Dreiundsiebzig Prozent der LTP-allergischen Patienten (11/15) hatten mindestens einmal notärztliche Hilfe in Anspruch genommen im Gegensatz zu 8/17 (47 %) Patienten mit BAN. Während 8/15 (53 %) LTP-Allergikern mindestens über eine schwere Anaphylaxie vom Grad 3 in der Vorgeschichte berichteten, war der höchste von der Mehrzahl der BAN-Patienten angegebene Schweregrad eine Grad-1-Anaphylaxie bei 9/17 (53 %) Patienten ($P = 0,023$) (Abbildung 2, Tabelle 1).

Die überwiegende Mehrzahl der LTP-Allergiker (13/15, 87 %) berichtete über zusätzlich vorkommende Kontakturtikaria des Oropharynx nach Verzehr pflanzlicher Nahrungsmittel. Weiterhin litten 6/15 Patienten mit LTP-Syndrom (40 %) unter einer Kontakturtikaria beim Schälen von Kartoffeln oder Gurken, bei Berührung von Erdbeeren oder beim Kneten eines Weizenmehl-haltigen Brotteiges. In ähnlicher Weise wurde von 4/17 Patienten mit BAN (24 %) eine Kontakturtikaria angegeben nach Kontakt mit Kartoffeln oder Obst, nicht jedoch nach Gurke.

Signifikante Unterschiede ließen sich identifizieren im Hinblick auf die zeitliche Verzögerung zwischen Nahrungsverzehr und Auftreten erster Symptome. Während die meisten BAN-Patienten (16/17, 94 %) innerhalb von 15 Minuten nach Verzehr klinische Manifestationen entwickelten, war dagegen eine Verzögerung von 15 bis 60 Minuten oder sogar von einer bis sechs Stunden bei LTP-Allergikern nicht ungewöhnlich ($P \leq 0,019$) (Abbildung 3, Tabelle 1).

Bedeutung von Kofaktoren und Nahrungsmittelprozessierung

Während Kofaktoren zur Auslösung allergischer Reaktionen bei 11/15 (73 %) LTP-allergischen Patienten bedeutsam waren, erinnerten sich nur 1/17 (6 %) BAN-Patienten

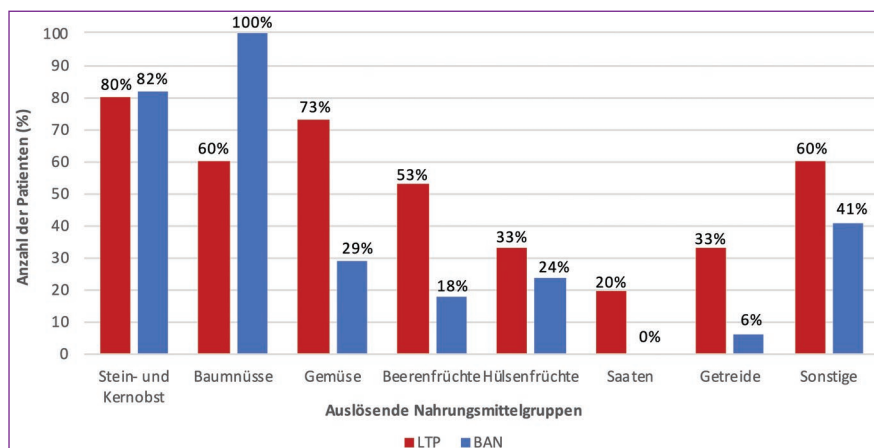


Abbildung 1 Auslösende Nahrungsmittelgruppen bei Patienten mit Lipid-Transfer-Protein (LTP) Allergie und birkenpollenassoziierter Nahrungsmittelallergie (BAN).

Tabelle 2 Vergleich der häufigsten allergieauslösenden Nahrungsmittel bei Patienten mit LTP Allergie und BAN.

Nahrungsmittelgruppe	Pflanzliches Nahrungsmittel	LTP-Allergie (n = 15)	BAN (n = 17)
Stein- und Kernobst	Pfirsich	8	5
	Apfel	7	13
	Pflaume	3	1
	Kirsche	6	7
	Nektarine	2	1
	Birne	3	0
	Aprikose	0	2
Baumnüsse	Haselnuss	5	15
	Walnuss	5	6
	Cashewkern	1	1
	Pistazie	2	0
	Pekannuss	0	1
	Paranuss	0	1
	Macadamianuss	0	1
	Mandel	2	3
Gemüse	Paprika	3	0
	Tomate	4	0
	Sellerie	1	4
	Fenchel	0	1
	Zucchini	1	0
	Salat	2	0
	Rucola	1	0
	Gurke	2	0
	Kartoffel	3	2
	Karotte	3	5
	Kohl	1	1
	Rote Beete	1	0
	Radieschen	1	0
Beerenfrüchte	Erdbeere	5	3
	Brombeere	2	0
	Blaubeere	2	0
	Himbeere	3	0
	Weintraube (Rosine)	4	2

Fortsetzung

Tabelle 2 Fortsetzung.

Getreide	Cranberry	1	0
	Johannisbeere	1	0
	Weizen	4	1
	Dinkel	1	0
	Roggen	1	0
	Mais	2	0
Saaten	Gerste	1	0
	Reis	1	0
	Sesam	1	0
	Senf	1	0
	Sonnenblumenkerne	1	0
Hülsenfrüchte	Kichererbsen	1	0
	Lupine	1	0
	Soja	1	2
	Erdnuss	2	1
Sonstige	Ananas	1	0
	Banane	4	1
	Kiwi	4	5
	Maracuja	0	1
	Kokosnuss	0	1
	Orange	1	3
	Mandarine	1	0
	Curry	2	1

an assoziierte Kofaktoren ($P < 0,001$). Am häufigsten wurde körperliche Anstrengung als Kofaktor benannt von 47 % der LTP-Allergiker, gefolgt von Alkoholverzehr oder Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR) bei jeweils 27 % (Abbildung 4).

Sechsendachtzig Prozent der LTP-Allergiker (12/14) berichteten über klinische Symptome nach rohen und gekochten pflanzlichen Speisen, während ein Patient sich bezüglich dieser Frage unsicher war. Im Gegensatz dazu gaben nur 7/17 (41 %) Patienten mit BAN allergische Reaktionen nach Verzehr gekochter Speisen an ($P = 0,024$). Bei der Mehrzahl der BAN-Patienten führte das Erhitzen von Speisen zu einer besseren Toleranz (Abbildung 5, Tabelle 1). Die prozessierten Nahrungsmittel, die bei LTP-Allergikern Reaktionen auslösten, waren vor allem Kirsch- und Johannisbeermarmelade sowie Kuchen mit Walnuss, Haselnuss, Apfel oder Rosinen.

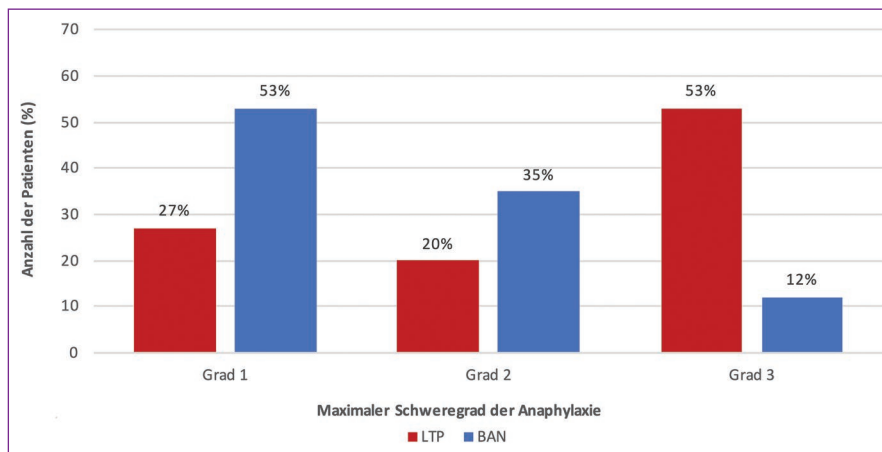


Abbildung 2 Schweregrad der anaphylaktischen Reaktionen laut Anamnese. Für die statistische Analyse wurde der höchste berichtete Anaphylaxie-Schweregrad nach Ring und Messmer für jeden Patienten mit LTP-Allergie und BAN verwendet.

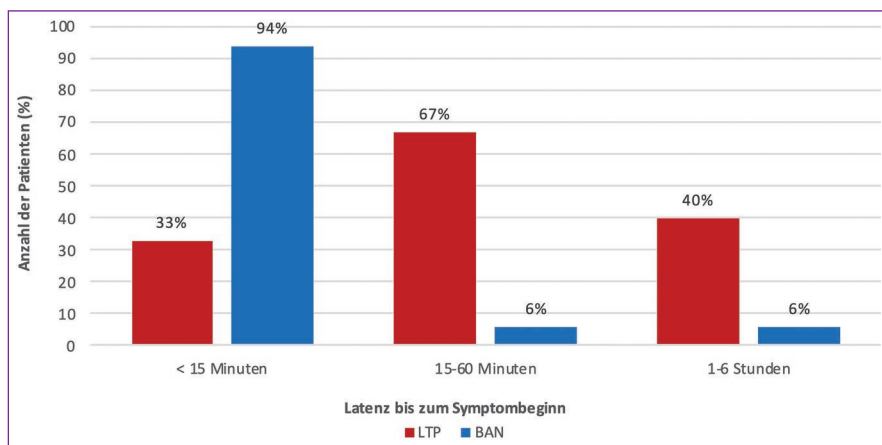


Abbildung 3 Zeitspanne bis zum Symptombeginn nach Verzehr des auslösenden Nahrungsmittels. Mehrere Antworten waren möglich, da einige Patienten unterschiedliche Intervalle zwischen Nahrungsmittelverzehr und Symptombeginn bei verschiedenen Ereignissen angaben.

Diagnostische Charakteristika

Mit Ausnahme eines Patienten zeigten alle LTP-allergischen Patienten erhöhte spezifische IgE-Antikörper gegen das Pfirsich LTP Pru p 3 (93 %, Median 2,21 kU/l, IQR 0,78–4,85). Ein Patient wies eine isolierte Sensibilisierung gegen das Weizen LTP Tri a 14 auf, passend zu seiner Anamnese.

Mittels Pricktestungen mit Pfirsichextrakt konnte bei allen LTP-Allergikern eine positive Reaktion nachgewiesen werden entsprechend einer Sensitivität von 100 % obwohl nur 8/15 (53 %) Patienten klinische Symptome nach Pfirsichverzehr angaben. Interessanterweise reagierte auch der Patient mit ausschließlichem IgE-Nachweis gegen das Weizen-LTP im Pricktest mit Pfirsich. In der Gruppe der Patienten mit BAN wiesen nur 2/13 Patienten (15 %) einen positiven Pricktest mit Pfirsichextrakt auf.

Lebensqualität

Die meisten Patienten hatten den FAQLQ-AF-Fragebogen selbstständig ausgefüllt. Die Lebensqualität war in beiden

Gruppen eindeutig reduziert. Der mediane Gesamtwert im FAQLQ-AF war bei BAN-Patienten geringfügig höher, während der mediane Wert für die Nahrungsmittelallergiebezogene Gesundheit (FAH) bei LTP-Allergikern höher war. Insgesamt ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit BAN und LTP-Allergie (Tabelle 1).

Diskussion

In unserem Allergiezentrum wurde in den letzten fünf Jahren eine LTP-Allergie bei 15 Patienten diagnostiziert, was 1,5 % aller ambulanten allergologischen Patienten entspricht. Möglicherweise ist somit diese Erkrankung in Deutschland bedeutsamer als bisher angenommen.

Die Diagnose der LTP-Allergie wird möglicherweise erschwert durch die Tatsache, dass Kofaktoren wie zum Beispiel körperliche Anstrengung, Einnahme von NSAR oder akute Infektionen oft für die Auslösung allergischer Symptome nach Verzehr pflanzlicher Nahrungsmittel erforderlich sind. Dieser Umstand kann auch die größere Zeitspanne

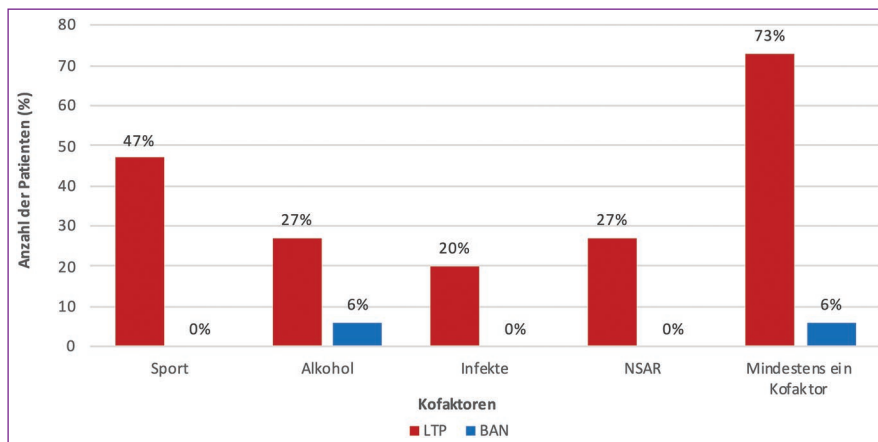


Abbildung 4 Abhängigkeit der allergischen Reaktionen von Kofaktoren.

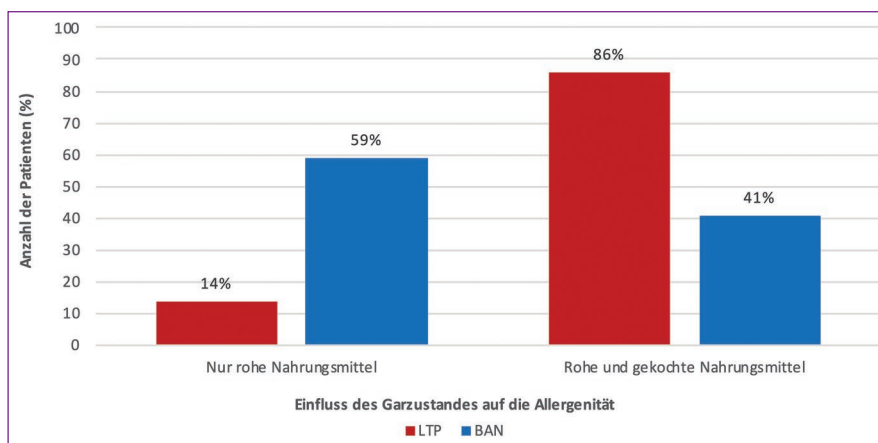


Abbildung 5 Relevanz des Garzustandes von pflanzlichen Nahrungsmitteln im Hinblick auf das Auslösen der Allergie.

zwischen Nahrungsverzehr und Symptombeginn erklären, welche bei 40 % unserer LTP-Allergiker mit mehr als einer Stunde angegeben wurde und somit signifikant länger war als bei BAN.

Nur 6 % der Patienten mit BAN berichteten über Kofaktoren im Gegensatz zu 73 % der LTP-Allergiker. Diese Daten sind im Einklang mit bereits veröffentlichten Studien, welche darauf hindeuten, dass Kofaktoren bei der Mehrzahl der Patienten mit einer LTP-Allergie assoziiert sind [13, 16].

Die Weizen-abhängige anstrengungsinduzierte Anaphylaxie (WDEIA) stellt bisher die häufigste Variante der Nahrungsmittel-abhängigen Anstrengungs-induzierten Anaphylaxie (FDEIA) in Mittel- und Nordeuropa dar [17]. Sie wird üblicherweise durch eine Sensibilisierung gegen Omega-5-Gliadin (Tri a 19) ausgelöst, aber einzelne Patienten reagieren auch auf andere Weizenallergene, unter anderem γ -Gliadin [18]. Das Weizen-LTP, Tri a 14, ist andererseits bekannt als Hauptallergen des Bäcker-Astmas. Nur selten wurde es als ursächliches Allergen der WDEIA identifiziert [16, 19, 20]. Die Gruppe der hier untersuchten LTP-Allergiker beinhaltete einen Patienten mit isolierter Sensibilisierung

gegen Tri a 14, aber nicht gegen Pru p 3, was sich klinisch manifestierte in Form von rezidivierender Urtikaria mit Angioödem mehrere Stunden nach Weizenverzehr im Kontext von Kofaktoren. Hiermit übereinstimmend wurde bereits gezeigt, dass Tri a 14 nur selten einer Ko-Sensibilisierung mit anderen LTP unterliegt [21].

Im Mittelmeerraum wurde das LTP-Syndrom als häufigster Grund für eine FDEIA identifiziert [16, 22], wobei Pfirsich und Apfel die wichtigsten auslösenden Nahrungsmittel darstellen [5, 23]. In unserer Studie erwähnten nur 8/15 Patienten Pfirsich als auslösendes Nahrungsmittel, weshalb weitere LTP-haltige Nahrungsmittelquellen als ursächliche Allergene relevant sein dürften. In Anlehnung an die Anamnese unserer LTP-Allergiker stellen auch Gemüsesorten (einschließlich Tomaten, Gurke und Salat), sämtliche Arten roter Beeren und Weintrauben, Hülsenfrüchte (zum Beispiel Erdnuss, Lupine, Kichererbse), Saaten (zum Beispiel Sesam, Senf, Sonnenblumenkerne) und Zerealien (unter anderem Weizen, Mais, Reis) Auslöser der LTP-Allergie dar. Im Gegensatz dazu wurden Baumnüsse wie Hasel- und Walnuss sowie Stein- und Kernobst wie Pfirsich, Apfel und

Kirsche von beiden Patientengruppen (LTP und BAN) als häufige Ursache klinischer Manifestationen angeführt. Diese Ergebnisse bestätigen bereits veröffentlichte Kenntnisse über relevante LTP-Allergene in anderen Ländern und zeigen erneut, dass LTP-Allergiker oft auf zahlreiche unterschiedliche pflanzliche Nahrungsmittel reagieren [12, 13, 24–26]. Es ist jedoch denkbar, dass das breite Nahrungsmittelspektrum, das bei unseren LTP-Allergikern Symptome auslöste, bei einem Teil der Studiengruppe beeinflusst wurde durch Kosensibilisierungen gegen Birkenpollen oder andere Pollen.

Eine Erweiterung der für die molekulare Allergiediagnostik zur Verfügung stehenden LTP wäre wünschenswert, da die Komponenten-basierte Diagnostik aktuell nur für das Pfirsich-LTP Pru p 3, das Erdnuss-Ara h 9, das Haselnuss-Cor a 8, das Walnuss-Jug r 3 und das Weizen-Tri a 14 kommerziell verfügbar ist [6]. Erfreulicherweise zeigen unsere Daten, dass der diagnostische Nutzen des Hautpricktests mit Pru p 3 angereichertem Pfirsichextrakt exzellent ist bei hoher Spezifität und einer Sensitivität von 100 %. Zu vergleichbaren Ergebnissen kamen Skypala et al., die über positive Pfirsich-Pricktests bei 91 % ihrer LTP-allergischen Patienten berichteten [13] und Asero et al., die sogar eine diagnostische Genauigkeit von 98 % beschrieben [27]. Somit können routinemäßige Hauttests mit Pfirsichextrakt bei Patienten mit dem Verdacht auf Nahrungsmittelallergie zu einer frühzeitigen Diagnose dieser einschränkenden Erkrankung beitragen.

LTP sind hitzeresistente Allergene, was sich widerspiegelt in der Tatsache, dass 86 % unserer LTP-allergischen Patienten auf rohe und gekochte Nahrungsmittel reagierten im Gegensatz zu nur 41 % der Patienten mit BAN. Ähnliche Beobachtungen wurden bereits für Kollektive britischer und österreichischer Patienten mit LTP-Allergie publiziert [12, 13]. Obwohl 53 % unserer LTP-allergischen Patienten mindestens über eine Grad-3-Anaphylaxie in der Vergangenheit berichtet hatten im Gegensatz zu nur 12 % der BAN Patienten, war die Variationsbreite der klinischen Manifestationen in beiden Gruppen groß. Mehrere Patienten erwähnten sowohl milde orale Symptome oder Kontakturtikaria nach dem Schälen von Kartoffeln oder Gurke als auch anaphylaktische Reaktionen auf LTP bei anderen Gelegenheiten.

Weiterhin untersuchten wir die Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der LTP-allergischen Patienten im Vergleich zu Patienten mit BAN aus folgenden beiden Gründen: Erstens stellt die BAN die häufigste Form der Nahrungsmittelallergie in Europa dar und zweitens wurde der FAQLQ-AF-Fragebogen bereits zur Lebensqualitätsanalyse bei deutschsprachigen Erwachsenen mit BAN eingesetzt [8] und hatte sich dabei als geeignetes Instrument erwiesen.

Beyer et al. errechneten einen mittleren FAQLQ-AF-Gesamtwert von 3,7 ($\pm$ 1,6) entsprechend einer leicht bis mittelgradig eingeschränkten HRQL bei Patienten mit BAN. Unsere Auswertung ergab vergleichbare Werte ohne signifikante Unterschiede zwischen LTP-Allergikern und Patienten mit BAN. Eine statistisch signifikante Abnahme der HRQL bei Patienten mit LTP-Syndrom im Vergleich zu BAN wurde dagegen in einem britischen Patientenkollektiv berichtet [13]. Diese Beobachtung ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass in der britischen Kohorte alle Patienten über schwere Reaktionen in der Vorgeschichte berichtet hatten. Jedoch spiegelt dies nicht unbedingt das übliche Spektrum von milden bis schweren allergischen Manifestationen einer LTP-Allergie wider [4]. Zusammenfassend beeinträchtigt die Allergie gegenüber LTP deutlich die HRQL aufgrund der hohen Anzahl möglicher Nahrungsmittelauslöser und der Abhängigkeit von Kofaktoren. Letztere erschwert die Vorhersage allergischer Reaktionen auf Nahrungsmittel [28, 29].

Eine Limitation dieser Studie ist die Diagnosestellung der Nahrungsmittelallergie basierend auf persönlichen Berichten der Patienten und Haut- und Labortests, aber ohne Nahrungsmittelprovokation. Es ist denkbar, dass die aufgeführten auslösenden Nahrungsmittel Erinnerungsfehlern unterlagen, zumal bei LTP-Allergie ursächliche Nahrungsmittel variieren können und Kofaktoren die Identifikation auslösender Nahrungsmittel erschweren. Auch in Anbetracht des monozentrischen Studiendesigns sind größere Studien mit Alters- und Geschlechtsgleichen Kontrollgruppen wünschenswert.

Die zunehmende geographische Verbreitung von LTP-Sensibilisierungen unterstreicht die wachsende Bedeutung der LTP-Allergie und den Bedarf an Prävention und Therapie. Letztere basiert aktuell hauptsächlich auf der Vermeidung auslösender Nahrungsmittel und dem Gebrauch der Notfallmedikation im Falle einer unbeabsichtigten Exposition. Die Schwierigkeit vorherzusagen welche Nahrungsmittel Reaktionen provozieren erschwert jedoch Vermeidungsstrategien. Daher könnten Patienten von einer sublingualen Immuntherapie mit Pru p 3 durchaus profitieren [30, 31].

Zusammenfassend zeigt diese systematische Auswertung die Bedeutung von Pricktests mit Pfirsichextrakt und des IgE-Nachweises gegenüber Pru p 3 für die Diagnose der LTP-Allergie bei deutschen Patienten. Zusätzlich zu Baumüssen und Stein- und Kernobst wie bei BAN, stellen verschiedene Gemüse, Beerenfrüchte, Zerealien, Hülsenfrüchte und Saaten häufige Gründe für LTP-assoziierte Nahrungsmittelallergien dar. Verzögerte klinische Reaktionen, das Vorhandensein von Kofaktoren und Reaktionen auf rohe sowie gekochte pflanzliche Nahrungsmittel sollten an eine LTP-Allergie denken lassen.

Danksagung

Die Autoren danken dem Deutschen Allergie- und Asthma-bund für die Bereitstellung der deutschen Version des FA-QLQ-AF. Weiterhin danken wir Jenny Schönrock-Ersfeld, Cornelia Scheu, und Andrea Gabler für die Durchführung der Hauttestungen.

Open Access Veröffentlichung ermöglicht und organisiert durch Projekt DEAL.

Korrespondenzanschrift

Prof. Dr. med. Silke C. Hofmann
Zentrum für Dermatologie, Allergologie und Dermatochirurgie
HELIOS Universitätsklinikum Wuppertal
Universität Witten/Herdecke

Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal

E-Mail: silke.hofmann@helios-gesundheit.de

Literatur

- Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(6): 1920–8 e11.
- Kader JC. Lipid-Transfer Proteins in Plants. *Annu Rev Plant Physiol Plant Mol Biol* 1996; 47: 627–54.
- Pastorello EA, Ortolani C, Farioli L et al. Allergenic cross-reactivity among peach, apricot, plum, and cherry in patients with oral allergy syndrome: an in vivo and in vitro study. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94(4): 699–707.
- Asero R, Piantanida M, Pinter E, Pravettoni V. The clinical relevance of lipid transfer protein. *Clin Exp Allergy* 2018; 48(1): 6–12.
- Asero R, Mistrello G, Roncarolo D et al. Immunological cross-reactivity between lipid transfer proteins from botanically unrelated plant-derived foods: a clinical study. *Allergy* 2002; 57(10): 900–6.
- Petersen A, Kleine-Tebbe J, Scheurer S. Stable Plant Food Allergens I: Lipid-Transfer Proteins. In: Kleine-Tebbe J, Jakob T, editors. *Molecular allergy diagnostics: innovation for a better patient management*. Berlin: Springer International Publishing, 2017: 57–75.
- Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W et al. Birch pollen-related food allergy: clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG4 antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3): 616–22 e1.
- Beyer S, Franke A, Simon JC, Treudler R. Measurement of health-related quality of life in adult patients with birch pollen-associated food allergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14(4): 397–404.
- Lange L, Klimek L, Beyer K et al. White paper on peanut allergy – part 1: Epidemiology, burden of disease, health economic aspects. *Allergo J Int* 2021; 30(8): 261–9.
- Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Fernandez-Rivas M et al. IgE recognition patterns in peanut allergy are age dependent: perspectives of the EuroPrevall study. *Allergy* 2015; 70(4): 391–407.
- Faber MA, Van Gasse AL, Decuyper II et al. IgE-reactivity profiles to nonspecific lipid transfer proteins in a northwestern European country. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(2): 679–82 e5.
- Mothes-Luksch N, Raith M, Stingl G et al. Pru p 3, a marker allergen for lipid transfer protein sensitization also in Central Europe. *Allergy* 2017; 72(9): 1415–8.
- Skypala JJ, Cecchi L, Shamji MH et al. Lipid transfer protein allergy in the United Kingdom: characterization and comparison with a matched Italian cohort. *Allergy* 2019; 74(7): 1340–51.
- Gulsen A, Jappe U. Lipid transfer protein sensitization in an apple-allergic patient: a case report from northern Europe. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019; 51(2): 80–3.
- Gebhardt C, Vieths S, Gubesch M et al. 10 kDa lipid transfer protein: the main allergenic structure in a German patient with anaphylaxis to blueberry. *Allergy* 2009; 64(3): 498–9.
- Cardona V, Luengo O, Garriga T et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012; 67(10): 1316–8.
- Scherf KA, Brockow K, Biedermann T et al. Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2016; 46(1): 10–20.
- Hofmann SC, Fischer J, Eriksson C et al. IgE detection to alpha/beta/gamma-gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2012; 67(11): 1457–60.
- Palacin A, Bartra J, Munoz R et al. Anaphylaxis to wheat flour-derived foodstuffs and the lipid transfer protein syndrome: a potential role of wheat lipid transfer protein Tri a 14. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152(2): 178–83.
- Palacin A, Quirce S, Armentia A et al. Wheat lipid transfer protein is a major allergen associated with baker's asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120(5): 1132–8.
- Palacin A, Gomez-Casado C, Rivas LA et al. Graph based study of allergen cross-reactivity of plant lipid transfer proteins (LTPs) using microarray in a multicenter study. *PLoS One* 2012; 7(12): e50799.
- Romano A, Scala E, Rumi G et al. Lipid transfer proteins: the most frequent sensitizer in Italian subjects with food-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2012; 42(11): 1643–53.
- Gomez F, Aranda A, Campo P et al. High prevalence of lipid transfer protein sensitization in apple allergic patients with systemic symptoms. *PLoS One* 2014; 9(9): e107304.
- Asero R, Antonicelli L, Arena AB et al. EpidemAAITO: features of food allergy in Italian adults attending allergy clinics: a multi-centre study. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(4): 547–55.
- Azofra J, Berroa F, Gastaminza G et al. Lipid transfer protein syndrome in a non-Mediterranean area. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 169(3): 181–8.
- Basagana M, Elduque C, Teniente-Serra A et al. Clinical profile of lipid transfer protein syndrome in a Mediterranean area. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28(1): 58–60.

- 27 Asero R, Aruanno A, Bresciani M et al. Evaluation of two commercial peach extracts for skin prick testing in the diagnosis of hypersensitivity to lipid transfer protein. A multicenter study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021; 53(4): 168–70.
- 28 Flokstra-de Blok BM, van der Meulen GN, DunnGalvin A et al. Development and validation of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire – Adult Form. *Allergy* 2009; 64(8): 1209–17.
- 29 Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ et al. Online version of the food allergy quality of life questionnaire-adult form: validity, feasibility and cross-cultural comparison. *Clin Exp Allergy* 2011; 41(4): 574–81.
- 30 Beitia JM, Vega Castro A, Cardenas R et al. Pru p 3 sublingual immunotherapy in patients with lipid transfer protein syndrome: is it worth? *Int Arch Allergy Immunol* 2021; 182(5): 447–54.
- 31 Moura AL, Pereira C, Regateiro FS et al. Pru p 3 sublingual immunotherapy ultra-rush protocol is safe and clinically effective. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2019; 51(5): 206–12.